



www.reanimatology.com
ISSN 1813-9779 (print)
ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 16

Volume 16

№ 4

Москва
Moscow
2020



FLEBOLOGIA JANE LAZERNAYA
MEDITSINA KLINIKAS
КЛИНИКА ФЛЕБОЛОГИИ И
ЛАЗЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ



КЛИНИКА ФЛЕБОЛОГИИ И ЛАЗЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В КАЗАХСТАНЕ

Приглашает врачей и Медицинские центры к сотрудничеству

МЫ РАБОТАЕМ В СЛЕДУЮЩИХ НАПРАВЛЕНИЯХ:

- ФЛЕБОЛОГИЯ
- ПРОКТОЛОГИЯ
- ГИНЕКОЛОГИЯ
- ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИЯ



📍 Республика Казахстан
г. Шымкент, 11 мкр.,
ул.Уалиханова 200 Б

☎ +7 (7252) 60 68 57
📞 +7 701 770 68 57

🌐 www.klinikaven.com
📘 @Lazernaya_medicina_kz
📷 @Lazernaya_medicina_kz
✉ klinikaffi@mail.ru

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

научно-практический рецензируемый журнал

- охватывает вопросы медицины критических состояний
- публикует рукописи на русском и английском языках бесплатно
- включен в базы данных SCOPUS (с 2015 г.), РИНЦ, RSCI на платформе WoS CA, DOAJ и др. базы данных; Перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-18690 от 02 ноября 2004 г. Печатное издание журнал «Общая реаниматология» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Периодичность: 6 раз в год

Учредитель: © Фонд «Медицина критических состояний»



Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Издатель:

Publisher:

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

При поддержке Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists

РЕДАКТОРЫ

В. В. МОРОЗ, главный редактор, член-корр. РАН, профессор, ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Г. А. РЯБОВ, зам. главного редактора, академик РАН, профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

А. М. ГОЛУБЕВ, зам. главного редактора, д.м.н., профессор, ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Д. А. ОСТАПЧЕНКО, научный редактор, д.м.н., Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

В. М. ПИСАРЕВ, научный редактор, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С. БАРАМИ, профессор, Международное общество по изучению шока, Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Л. Больцмана (г. Вена, Австрия)

И. Г. БОБРИНСКАЯ, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

Л. БОССАРТ, профессор, Консультативный комитет Европейского совета по реанимации (г. Антверпен, Бельгия)

Г. А. БОЯРИНОВ, д.м.н., профессор, Нижегородская государственная медицинская академия (Россия)

Ж.-Л. ВИНСЕНТ, профессор, Больница Эрасме Университет Либре (г. Брюссель, Бельгия)

Г. В. ГВАК, д.м.н., Областная детская клиническая больница (г. Иркутск, Россия)

Г. А. ГОРОДНИК, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение (Украина)

А. В. ГРЕЧКО, член-корр. РАН, профессор, ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Е. В. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)

А. И. ГРИЦАН, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет (Россия)

В. Т. ДОЛГИХ, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal

- It is covering questions of medicine of critical states
- Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge

• It is indexed in SCOPUS (Since 2015), РИНЦ, RSCI (WoS CA), DOAJ, it is included in the Supreme Certifying Commission List of Russian periodical and research issues in which the publication of Postgraduate education works (PhD, DSc) are recommended

Registration certificate of the Journal «Obshchaya reanimatologiya» (General Reanimatology): ПИ № ФС77-18690, November 2, 2004, Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder: © «Emergency Medicine» Fund

EDITORS

Viktor V. MOROZ, Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Gennady A. RYABOV, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Arkady M. GOLUBEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Dmitry A. OSTAPCHENKO, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)

Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Soheyl BAHRAMI, Professor, PhD, The International Federation of Shock Society (IFSS), Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical Traumatology (Vienna, Austria)

Irina G. BOBRINSKAYA, MD, PhD, DSc, Professor (Moscow, Russia)

Leo L. BOSSAERT, MD, Professor, Board of Advisory Committee, European Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)

Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSc, Professor, Nizhniy Novgorod State Medical Academy (Nizhniy Novgorod, Russia)

Jean-Louis VINCENET, Professor, Erasme Hospital, Universite Libre de Bruxelles (Belgium)

Gennady V. GVAK, MD, PhD, DSc, Regional Children Hospital (Irkutsk, Russia)

Georgy A. GORODNIK, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, M. Gorky National Medical University; Donetsk Territorial Medical Association (Ukraine)

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Evgeny V. GRIGORYEV, MD, PhD, DSc, Professor, Research Scientific Institute of Clinical Studies of complex problems of cardiovascular diseases, Siberian Branch, RAS (Kemerovo, Russia)

Alexey I. GRITSAN, MD, PhD, DSc, Professor, Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ, д.м.н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия)
М. Н. ЗАМЯТИН, д.м.н., профессор, Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)
В. Л. ЗЕЛЬМАН, академик РАН, профессор, Медицинская школа Кекс (г. Лос Анджелес, США)
Ж.-М. КАВАЙОН, Европейское общество по изучению шока, Институт Пастера (г. Париж, Франция)
Н. А. КАРПУН, д.м.н., Городская клиническая больница № 68 (г. Москва, Россия)
И. А. КОЗЛОВ, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)
П. КОХАНЕК, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбурга (США)
А. Н. КУЗОВЛЕВ, д.м.н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)
В. В. ЛИХВАНЦЕВ, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)
Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)
И. Ф. ОСТРЕЙКОВ, профессор, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования (г. Москва)
В. И. РЕШЕТНЯК, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)
Д. М. САБИРОВ, д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (Узбекистан)
Б. Д. САНИОВА, д.м.н., профессор, Университетский госпиталь (г. Мартин, Словакия)
Е. А. СПИРИДОНОВА, д.м.н., профессор, Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева (г. Москва, Россия)
Н. Д. УШАКОВА, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)
А. М. ХАДЖИБАЕВ, д.м.н., профессор, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (г. Ташкент, Узбекистан)
С. Е. ХОРОШИЛОВ, д.м.н., Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко (г. Москва, Россия)
А. М. ЧЕРНЫШ, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)
Ю. Л. ШЕВЧЕНКО, академик РАН, профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)
И. В. ЯРЕМА, член-корр. РАН, профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)

Технический секретарь Н. В. Голубева

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

Верстка: С. В. Шишков

Типография: «Advanced Solutions», 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. E-mail: om@aov.ru

Контакты с редакцией:

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.
 Тел.: +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

сайт: www.reanimatology.com

Подписка и распространение: индекс издания по каталогу «Книга-Сервис» — 46338.

Цена свободная

Подписано в печать: 26.08.2020

Vladimir T. DOLGIH, MD, PhD, DSc, Professor, V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Igor B. ZABOLOTSKI, MD, PhD, DSc, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSc, Professor, Institute of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

Vladimir L. ZELMAN, Member of RAS, Professor, Keck School of Medicine (Los Angeles, USA)

Jean-Marc CAVAILLON, DSc, European Shock Society (ESS), Institute Pasteur (Paris, France)

Nikolai A. KARPUN, MD, PhD, DSc, City Hospital № 68 (Moscow, Russia)

Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Patrick M. KOCHANNEK, MD, FCCM, Professor, P. Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School of Medicine (USA)

Artem N. KUZOVLEV, MD, DSc, V.A. Negovsky Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Valery V. LIKHVANTSEV, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. Vladimirsky Moscow Region Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

Jerry P. NOLAN, Professor, Royal United Hospital (Bath, UK)

Ivan F. OSTREYKOV, MD, PhD, DSc, Professor, Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, (Moscow, Russia)

Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSc, Professor, Moscow Medical Dental University (Russia)

Djurabay M. SABIROV, DSc, Professor, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Tashkent, Uzbekistan)

Beata D. SANIOVA, MD, PhD, DSc, Professor, University Hospital (Martin, Slovak Republic)

Elena A. SPIRIDONOVA, MD, PhD, DSc, Professor, D. Rogachev National Scientific Practical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia)

Natalia D. USHAKOVA, MD, PhD, DSc, Professor, Rostov Cancer Research Institute, (Rostov-on-Don, Russia)

Abdukhakim M. KHADJIBAEV, MD, Professor, Republican Research Center of Emergency Medicine, (Tashkent, Uzbekistan)

Sergey E. KHOROSHILOV, MD, PhD, DSc, N.N. Burdenko Main Clinical Military Hospital, Russian Ministry of Defence (Moscow, Russia)

Alexander M. CHERNYSH, PhD, DSc, Professor, V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Yury L. SHEVCHENKO, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, N. I. Pirogov National Medical Surgical Center (Moscow, Russia)

Ivan V. YAREMA, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)

Technical Secretary: Natalia V. Golubeva

Artwork: Natalia V. Golubeva

Page-proof: Sergey V. Shishkov

Printing House:

«Advanced Solutions» 19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia, E-mail: om@aov.ru

Contacts: 25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia.

Tel. +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

Web: www.reanimatology.com

Subscription: Index 46338, refer to catalog of «Книга-Сервис»

Signed for printing: 26.08.2020

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ПРАКТИКАCLINICAL STUDIES
AND PRACTICE

- Влияние переливания
свежезамороженной плазмы
на электрохимические параметры плазмы крови
пациентов с тяжелой сочетанной травмой
*И. В. Горончаровская, А. К. Евсеев, А. К. Шабанов,
В. В. Кулабухов, А. Н. Кузовлев,
К. А. Попугаев, С. С. Петриков*
- 4 Effect of Fresh Frozen Plasma Transfusion
on Electrochemical Parameters of Blood Plasma
in Patients with Severe Combined Trauma
*Irina V. Goroncharovskaya, Anatoly K. Evseev,
Aslan K. Shabanov, Vladimir V. Kulabukhov,
Artem N. Kuzovlev, Konstantin A. Popugaev,
Sergey S. Petrikov*
- Гемосорбция с использованием
колонки на основе сверхсшитого
стирол-дивинилбензольного сополимера
с иммобилизованным ЛПС-селективным
лигандом в комплексе интенсивного лечения
острого повреждения легких при хирургическом
лечении рака легкого (клиническое наблюдение)
Н. Д. Ушакова, С. Н. Тихонова, Д. А. Розенко
- 14 Hemosorption by a Column Adsorber Based
on Hyper-Cross-Linked Styrene-Divinylbenzene
Copolymer with Immobilized
Lipopolysaccharide-Selective Ligand in Combined
Intensive Care of Lung Cancer-Related Postoperative
Acute Lung Injury (Case Report)
*Nataliya D. Ushakova, Svetlana N. Tikhonova,
Dmitriy A. Rozenko*
- Когнитивный статус и факторы риска
когнитивных нарушений у диализных пациентов
*А. Е. Хрулев, Д. Д. Толбузова, Е. А. Плохенко,
П. А. Егорова, С. Н. Сорокоумова,
О. В. Суворова, Д. С. Янкевич*
- 21 Cognitive Status and Risk Factors
for Cognitive Impairment in Dialysis Patients
*Alexey E. Khrulev, Dariya D. Tolbuzova,
Elena A. Plokhenko, Polina A. Egorova,
Svetlana N. Sorokoumova, Olga V. Suvorova,
Dmitry S. Yankevich*
- Точность расчетных уравнений,
прогнозирующих энергетическую потребность
покоя при разлитом вторичном перитоните
О. Г. Сивков
- 32 Accuracy of Computed Equations for Predicting the
Resting Energy Requirements in Patients with General-
ized Secondary Peritonitis
Oleg G. Sivkov

ОБЗОРЫ

REVIEWS

- Нутритивная поддержка больных
в критических состояниях (обзор)
И. Н. Пасечник
- 40 Nutritional Support for Critically
Ill Patients (Review)
Igor N. Pasechnik
- Баклофен: механизмы терапевтического
и токсического действия (обзор)
О. Л. Романова, М. Л. Благоданов
- 60 Baclofen: Therapeutic and Toxic Mechanisms
of Action (Review)
*Olga L. Romanova, Mikhail L. Blagodarov,
Maxim A. Kislov*
- Формирование коморбидности
у пациентов с тяжелым повреждением мозга
и исходом в хроническое критическое
состояние (обзор)
*А. Л. Парфенов, М. В. Петрова,
И. М. Пичугина, Е. В. Лугинина*
- 72 Comorbidity Development in Patients
with Severe Brain Injury Resulting
in Chronic Critical Condition
(Review)
*Alexander L. Parfenov, Marina V. Petrova,
Irina M. Pichugina, Elena V. Lugina*

Влияние переливания свежемороженой плазмы на электрохимические параметры плазмы крови пациентов с тяжелой сочетанной травмой

И. В. Горончаровская¹, А. К. Евсеев¹, А. К. Шабанов^{1,2}, В. В. Кулабухов¹,
А. Н. Кузовлев², К. А. Попугаев¹, С. С. Петриков¹

¹ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 1

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, дом 25, стр. 2

Effect of Fresh Frozen Plasma Transfusion on Electrochemical Parameters of Blood Plasma in Patients with Severe Combined Trauma

Irina V. Goroncharovskaya¹, Anatoly K. Evseev¹, Aslan K. Shabanov^{1,2},
Vladimir V. Kulabukhov¹, Artem N. Kuzovlev², Konstantin A. Popugaev¹, Sergey S. Petrikov¹

¹ N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, 129090 Moscow, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Для цитирования: И. В. Горончаровская, А. К. Евсеев, А. К. Шабанов, В. В. Кулабухов, А. Н. Кузовлев, К. А. Попугаев, С. С. Петриков. Влияние переливания свежемороженой плазмы на электрохимические параметры плазмы крови пациентов с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 4–13. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-4-13 [На русск. и англ.]

For citation: Irina V. Goroncharovskaya, Anatoly K. Evseev, Aslan K. Shabanov, Vladimir V. Kulabukhov, Artem N. Kuzovlev, Konstantin A. Popugaev, Sergey S. Petrikov. Effect of Fresh Frozen Plasma Transfusion on Electrochemical Parameters of Blood Plasma in Patients with Severe Combined Trauma. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (4): 4–13. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-4-13 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования: изучить изменения электрохимических параметров плазмы крови пациентов с тяжелой сочетанной травмой до и после трансфузий свежемороженой плазмы (СЗП).

Материалы и методы. Исследовали потенциал при разомкнутой цепи (ПРЦ) платинового электрода и антиоксидантную активность плазмы крови 35-и пациентов с тяжелой сочетанной травмой и 35-и образцов СЗП сроком хранения не менее 6 месяцев. Исследование электрохимических параметров плазмы крови пациентов проводили до трансфузии, через 1 час и 24 часа после трансфузии.

Результаты. Обнаружили, что величины ПРЦ в СЗП были положительнее по сравнению величинами ПРЦ, измеренными в плазме крови реципиентов в 34 из 35 случаев (97%). Показали, что у пациентов с тяжелой сочетанной травмой происходит повышение ПРЦ с 5,047 [-7,553; 12,976] мВ до 12,827 [-1,372; 24,764] мВ, а также снижение антиоксидантной активности через 24 часа после трансфузии СЗП с 16,979 [11,302; 20,946] мкКл до 13,551 [9,288; 18,405] мкКл. Выявили отсутствие значимых изменений клинических показателей крови после трансфузии СЗП.

Заключение. С помощью измерений электрохимических параметров плазмы крови пациентов с тяжелой сочетанной травмой до и после трансфузии СЗП, выявили, что, несмотря на отсутствие изменений в параметрах крови, определяемых рутинными методами, происходят изменения в состоянии антиоксидантной системы организма, выражающиеся в смещении величины ПРЦ в плазме крови пациентов в область более положительных значений и снижении антиоксидантной активности. Нарушение окислительно-восстановительного баланса организма может быть причиной развития окислительного стресса.

Ключевые слова: потенциал при разомкнутой цепи; платиновый электрод; трансфузия; антиоксидантная активность; тяжелая сочетанная травма; плазма крови

Адрес для корреспонденции:

Ирина Викторовна Горончаровская
E-mail: goririna22@gmail.com

Correspondence to:

Irina V. Goroncharovskaya
E-mail: goririna22@gmail.com

Summary

Purpose: to study the dynamics of blood plasma electrochemical parameters in patients with severe combined trauma before and after fresh frozen plasma (FFP) transfusions.

Materials and methods. The open circuit potential (OCP) of platinum electrode and antioxidant activity of blood plasma were studied in 35 patients with severe combined trauma and 35 post-FFP samples with at least 6-month shelf life. The electrochemical parameters of patients' blood plasma were analyzed before transfusion, and 1 hr. and 24 hrs. after transfusion.

Results. OCP measured in FFP was found to be more positive vs. OCP measured in recipients' blood plasma in 34 out of 35 cases (97%). It has been shown that in patients with severe combined trauma, OCP increased from 5.047 [-7.553; 12.976] mV to 12.827 [-1.372; 24.764] mV and antioxidant activity decreased 24 hours after FFP transfusion from 16.979 [11.302; 20.946] μ C to 13.551 [9.288; 18.405] μ C. After FFP transfusion, there were no significant changes in clinical blood parameters.

Conclusion. By measuring electrochemical parameters of blood plasma in patients with severe combined trauma before and after FFP transfusions, it was discovered that in spite of absence of changes in blood parameters by routine methods, there are changes in the condition of the antioxidant system of the body, which manifest in the bias of patients' blood plasma OCP towards higher positive values and decreased antioxidant activity. Redox imbalance in the body might cause the oxidative stress development.

Keywords: open circuit potential; platinum electrode; transfusion; antioxidant activity; severe combined trauma; blood plasma

DOI:10.15360/1813-9779-2020-4-4-13

Введение

Трансфузии компонентов крови являются важным компонентом лечения пациентов в критическом состоянии. Переливание крови и ее компонентов широко распространено в клинической практике для лечения пациентов с нарушениями в системе гемостаза. В частности, значительная доля трансфузий приходится на отделения реанимации и интенсивной терапии, где около трети пациентов нуждаются в лечении анемии и коагулопатии [1–3]. Одной из групп пациентов, для которых гемотрансфузии крайне необходимы, являются пациенты с тяжелой сочетанной травмой, высокий уровень летальности которых связан с массивной кровопотерей [4, 5].

Развитие анемии у пациентов в критическом состоянии связано с кровопотерей, обусловленной травмой, гемодилюцией и частым отбором проб крови. После 7 суток пребывания в стационаре анемия также может быть связана со сниженным образованием эритроцитов вследствие воспалительного процесса [2, 6, 7]. Развитие коагулопатии также связано с кровопотерей, гипоперфузией тканей вследствие травмы, а также с воспалением и острой активацией нейрогуморальной системы [8, 9].

Показанием к переливанию эритроцитов является снижение уровня гемоглобина до 90 г/л (либеральная тактика) и до 70 г/л (ограничительная тактика) [2, 10] и при кровопотере более 30% объема циркулирующей крови [11]. Свежезамороженная плазма (СЗП) переливается при остром синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острой массивной кровопотере, передозировке антикоагулянтов непрямого действия, коагулопатиях, обуслов-

Introduction

Transfusions of blood components are an important element of care for critically ill patients. Transfusion of blood and its components is a common clinical practice for patients with disturbed hemostasis. A substantial proportion of transfusions is made in ICU where a third of patients approximately require anemia and coagulopathy management [1–3]. Blood transfusions are vital for patients with a severe combined trauma, in which massive blood loss associates with high mortality [4, 5].

The development of anemia in critically ill patients is linked to blood loss due to a trauma, hemodilution and frequent blood sampling. After 7-day stay in hospital, anemia might be also linked to reduced production of red blood cells due to an inflammatory process [2, 6, 7]. The development of coagulopathy is commonly associated with blood loss, trauma-related hypoperfusion of tissues, as well as inflammation and acute activation of the neurohumoral system [8, 9].

The indications for transfusion of red blood cells include decrease of hemoglobin down to 90 g/L (the liberal approach) and to 70 g/L (the restrictive approach) [2, 10], and blood loss over 30% of the circulating blood volume [11]. Fresh frozen plasma (FFP) transfusion is performed in patients with acute disseminated intravascular coagulation syndrome, acute massive blood loss, overdose of indirect anticoagulants, coagulopathies caused by deficiency of physiological plasma anticoagulants, and to correct deficiency of one coagulation factor in the absence of a specific concentrate [2, 12]. The minimal recommended dose of FFP for transfusion is 12–15 mL/kg [2, 13]. Transfusion of platelet-containing media is indicated during thrombocytopenia (low platelet count down to 50×10^9 PLT/L), disturbed

ленных дефицитом плазменных физиологических антикоагулянтов, и для коррекции дефицита одного фактора свертываемости при отсутствии специфического концентрата [2, 12]. Минимальная рекомендуемая доза СЗП для переливания — 12–15 мл/кг [2, 13]. Переливание тромбоцитсодержащих сред показано при тромбоцитопении (снижении количества тромбоцитов до концентрации 50×10^9 кл/л), нарушениях функционального состояния тромбоцитов, а также в профилактических целях при риске возникновения кровотечений [2, 14].

Компоненты крови, заготовленные для клинического применения, могут храниться в течение длительного времени. Так, СЗП хранится не менее 120 суток при температуре ниже -25°C в рамках процедуры карантинизации (ранее данный срок составлял не менее 180 суток [15]), а общий срок хранения может достигать 36 месяцев [16–18]. Эритроциты хранятся до 42 дней в зависимости от консервирующего раствора [19–23], или до 10 лет [19, 24, 25] в условиях криоконсервирования.

В основном, качество получаемых компонентов крови оценивается по результатам тестов на маркеры сифилиса, гепатитов В и С, ВИЧ, для плазмы крови контролируется также количество фактора свертывания VIII, содержание которого должно быть не менее 70% и остаточное количество клеток; критерием качества эритроцитов является концентрация гемоглобина, гематокрит и степень гемолиза [16, 26–28]. Следует отметить, что периодическому контролю в процессе хранения подвергаются не все заготовленные единицы компонентов крови. Кроме того, существующие методы контроля качества не позволяют оценить эффективность трансфузии компонентов крови реципиенту [28] и исключить возникновение осложнений после трансфузии.

Известно, что трансфузии компонентов крови, в том числе СЗП, могут стать причиной таких осложнений, как негемолитические реакции, сепсис вследствие непреднамеренной бактериальной контаминации, острая посттрансфузионная дыхательная недостаточность, интоксикации неясной этиологии и др. [13, 17], причина которых остается неясной.

Одной из возможных причин развития осложнений при проведении геотрансфузии может быть ухудшение качества компонентов крови при их хранении. Известно, что при хранении эритроцитов происходит ухудшение их свойств, в том числе деформируемость эритроцитов, являющаяся исключительно важной для выполнения газотранспортной функции. Так, деформируемость эритроцитов претерпевает значительные изменения с возрастом и по выраженности ее изменения можно судить о

platelet functionality, also as a preventive measure in the presence of a risk of hemorrhage [2, 14].

Blood components banked for clinical use have a long shelf life. FFP can be kept for at least 120 days at a temperature below -25°C under quarantine procedure. Earlier, authors demonstrated that the storage period was at least 180 days [15], while the total shelf life might reach 36 months [16–18]. Red blood cells can be kept for up to 42 days depending on the storage solution [19–23], or up to 10 years [19, 24, 25] if cryopreserved.

The quality of bank blood components is evaluated mostly based on tests for the markers of syphilis, hepatitis B and C, and HIV; the controlled parameters for blood plasma include also the coagulation factor VIII content that must be at least 70% and the residual cell count; the criteria of red blood cell quality include hemoglobin concentration, hematocrit and degree of hemolysis [16, 26–28]. It should be noted that not all units of bank blood components are subjected to periodic control. Besides, current quality control methods do not allow assessing the efficacy of blood component transfusion to a recipient [28] or eliminate post-transfusion complications.

It is known that transfusions of blood components including FFP might cause such complications as nonhemolytic reactions and sepsis due to accidental bacterial contamination, acute post-transfusion respiratory failure, intoxication of unknown etiology, etc. [13, 17].

One of probable reasons of blood transfusion complications might be impairment of the quality of blood components during storage. Storage induces impairment of the properties of red blood cells including their deformability that is essential for performance of the gas-transport function. Deformability of red blood cells largely changes with age; based on severity of changes, destructive processes of ‘ageing’ of erythrocyte-containing media can be assessed [29–32].

As for FFP, papers dedicated to changes of plasma properties during storage investigated mostly the content of coagulation factors [33], which allowed the researchers to conclude that no significant changes occur during plasma storage and that necessary plasma components remain stable during the whole shelf life. However, we have earlier discovered [34] that when FFP is kept for 6 months at -40°C , the platinum electrode open circuit potential (OCP) shifts towards higher positive values, which evidences the behavior of oxidative processes going in the stored plasma. Model *in vitro* experiments of mixing quarantine FFP with blood plasma of apparently healthy subjects showed that OCP in the mixture shifted towards higher positive values, too. It was hypothesized that transfusion of plasma featuring high positive values of OCP might lead to a bias in blood plasma OCP of a recipient.

деструктивных процессах «старения» эритроцитсодержащих сред [29–32].

Что касается СЗП, то в работах, посвященных изменениям свойств плазмы, в процессе хранения исследовали, как правило, содержание факторов свертывания [33], что позволило исследователям сделать вывод о том, что при хранении плазмы не происходит значимых изменений, а необходимые компоненты плазмы остаются стабильными в течение всего срока хранения. Однако, ранее нами было обнаружено [34], что при хранении СЗП в течение 6 месяцев при температуре -40°C происходит смещение величины потенциала при разомкнутой цепи (ПРЦ) платинового электрода в область более положительных значений, что свидетельствует о протекании окислительных процессов в хранящейся плазме. Модельные эксперименты *in vitro* по смешиванию карантинизованной СЗП с плазмой крови практически здоровых людей показали, что величина ПРЦ в смеси также смещалась в область более высоких положительных значений. Было предположено, что переливание плазмы с высокими положительными значениями величины ПРЦ может привести к смещению ПРЦ плазмы крови реципиента.

Указанные процессы окисления, протекающие в хранящейся плазме, могут приводить к изменению содержания антиоксидантов. На настоящий момент существуют лишь единичные исследования, в которых производилась оценка антиоксидантной активности СЗП [35, 36]. В работе [35] было отмечено снижение антиоксидантной активности СЗП в процессе длительного хранения, что было связано авторами с накоплением в плазме микрочастиц, продуцирующихся остатками форменных элементов, присутствующих в СЗП.

Одной из групп методов определения содержания антиоксидантов в биологических средах являются электрохимические методы [37, 38], уже показавшие свою эффективность для мониторинга антиоксидантной активности плазмы крови у пациентов в критических состояниях [39] и обладающие рядом преимуществ по сравнению с традиционными используемыми спектрофотометрическими методами.

Таким образом, электрохимические параметры хранящейся плазмы могут быть использованы в качестве дополнительного критерия оценки качества трансфузионной среды.

Цель исследования — изучить изменения электрохимических параметров плазмы крови пациентов с тяжелой сочетанной травмой до и после трансфузий СЗП.

Материал и методы

Обследовали 35 пациентов с тяжелой сочетанной травмой в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского (г.

The said oxidation processes taking place in stored plasma might result in alteration of the content of antioxidants. At present, there are few investigations evaluating the antioxidant activity of FFP [35, 36]. In paper [35], a decrease of antioxidant activity of FFP in the course of long-term storage was noted, which, according to the authors, was associated with accumulation in plasma of microparticles produced by residues of formed elements that are present in FFP.

Among methods of determining the content of antioxidants in biological media there are electrochemical methods [37, 38], which have already proved their efficacy for monitoring blood plasma antioxidant activity in critically ill patients [39] and possess a number of advantages over conventional spectrophotometry.

Electrochemical parameters of bank plasma can be used as an additional criterion for assessing the transfusion medium quality.

The purpose of this study is to investigate changes in blood plasma electrochemical parameters in patients with severe combined trauma before and after FFP transfusions.

Materials and Methods

35 patients with severe combined trauma treated in N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Moscow, Russia) and 35 FFP samples with a shelf life of not less than 6 months have been examined. The indication for FFP transfusion was compensation of coagulation factors. FFP was thawed according to specifications [12, 27].

The investigation of electrochemical parameters was performed in patients' blood plasma before transfusion ($n=35$), one hour after transfusion ($n=10$), 24 hours after transfusion ($n=35$), and in FFP samples ($n=35$).

The open circuit potential was measured in blood plasma using an IPC Compact potentiostat (ZAO Chronas, Russia), a platinum electrode of $3.3 \times 10^{-2} \text{ cm}^2$ in area was used as working electrode, a silver chloride electrode was used as a reference electrode. The platinum electrode received preliminary treatment prior to each measurement [40].

The total antioxidant activity of blood plasma was determined according to methodology [39] using an IPC-Pro L potentiostat (ZAO Chronas, Russia) in the mode of cyclic potential sweep in a three-electrode electrochemical cell with a platinum working electrode of $1.6 \times 10^{-2} \text{ cm}^2$ in area, a saturated silver chloride electrode as reference electrode, and platinized titanium mesh as auxiliary electrode.

Blood samples for laboratory tests (complete blood count, blood gases, blood biochemistry, and coagulation panel) were collected before transfusion and 24 hours after. The complete blood count was determined using analyzer MEK-8222K (Nihon Kohden, Japan); blood gases — analyzer AQT90 FLEX (Radiometer Medical ApS, Denmark), blood biochemistry — analyzer AU 2700 (Olympus, Japan), coagulation panel — coagulation analyzer CA 1500 (Sysmex, Japan), and aggregation behavior of platelets was assessed using aggregometer 490 (Chrono-log, USA).

Statistical processing of raw data was performed by Wilcoxon test and Mann–Whitney *U*-test; pair correla-

Москва, Россия) и 35 образцов СЗП сроком хранения не менее 6 месяцев. Показанием к трансфузии СЗП было восполнение факторов свертываемости. СЗП размораживали согласно регламенту [12, 27].

Исследование электрохимических параметров проводили в плазме крови пациентов до трансфузии ($n=35$), через 1 час после трансфузии ($n=10$), через 24 часа после трансфузии ($n=35$) и в образцах СЗП ($n=35$).

Измерение потенциала при разомкнутой цепи в плазме крови проводили с использованием потенциостата IPC Compact (ЗАО «Кронас», Россия) на платиновом электроде площадью $3,3 \times 10^{-2}$ см², насыщенный хлоридсеребряный электрод использовали в качестве электрода сравнения. Перед каждым измерением платиновый электрод подвергался предварительной обработке [40].

Определение общей антиоксидантной активности плазмы крови проводили по методике [39] с использованием потенциостата IPC-Pro L (ЗАО «Кронас», Россия) в режиме циклической развертки потенциала в трехэлектродной электрохимической ячейке с платиновым рабочим электродом площадью $1,6 \times 10^{-2}$ см², насыщенным хлоридсеребряным электродом сравнения и сеткой из платинированного титана в качестве вспомогательного электрода.

Образцы крови для проведения анализов (клинического, газов крови, биохимического и коагулологического) забирали до проведения трансфузии и через 24 часа после нее. Клинический анализ крови проводили на анализаторе MEK-8222K (Nihon Kohden, Япония), анализ газов крови — на анализаторе AQT90 FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания), биохимический анализ крови — на анализаторе AU 2700 (Olympus, Япония), коагулологический анализ — на коагулометре CA 1500 (Sysmex, Япония), агрегационную способность тромбоцитов оценивали с помощью агрегометра 490 (Chrono-log, США).

Статистическую обработку данных проводили с расчетом критерия Вилкоксона и U -критерия Манна-Уитни, и определением парных корреляций с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft). Описательную статистику количественных признаков представили медианами и квартилями в формате Me (LQ; UQ).

Результаты и обсуждение

Как уже было отмечено ранее [34], хранение СЗП приводит к смещению величины ПРЦ к более высоким положительным значениям. В данном исследовании величина ПРЦ платинового электрода в СЗП составила 60,219 [35,815; 73,851] мВ, в то время как величина ПРЦ в плазме крови реципиента — 5,047 [–7,553; 12,976] мВ. Практически во всех случаях ($n=34$) величина ПРЦ в СЗП была положительнее, чем величина ПРЦ, измеренная в плазме крови реципиента. Только в одном случае величина ПРЦ в СЗП оказалась ниже, вследствие высокого значения ПРЦ в плазме крови пациента (ПРЦ_{сзп} = 69,299 мВ против ПРЦ_{реципиента} = 100,760 мВ).

При исследовании влияния СЗП на ПРЦ в плазме реципиента обнаружили, что через

tions were determined using the software Statistica 10.0 (StatSoft). The descriptive statistics of quantitative indicators was presented as medians and quartiles in Me (LQ; UQ) format. $P < 0.05$ values revealed the significant differences between groups.

Results and Discussion

As discussed earlier [34], FFP storage results in OCP tending towards higher positive values. In this study, OCP value of the platinum electrode in FFP was equal to 60.219 [35.815; 73.851] mV, and OCP value in the recipient's blood plasma was equal to — 5.047 [–7.553; 12.976] mV. Almost in all cases ($n=34$), the OCP in FFP was more positive than the OCP measured in the recipient's blood plasma. Only in one case, the OCP in FFP was lower because of high OCP in the patient's blood plasma (OCP_{FFP} = 69.299 mV vs. OCP_{recipient} = 100.760 mV).

Analysis of the FFP influence on the recipient plasma OCP discovered that 24 hours after transfusion, the latter amounted 12.827 [–1.372; 24.764] mV, i. e. it shifted to the region of higher positive values ($P=0.0469$, fig. 1, table).

A strong correlation ($r=0.748$, $P<0.0001$) was observed between the difference of recipient's blood plasma OCP before transfusion and FFP OCP, and the bias of recipient's blood plasma OCP 24 hours after transfusion (fig. 2).

Besides, the FFP influence on the value of OCP in the recipients' blood plasma ($n=10$) 1 hour after transfusion was analyzed. In that case, a somewhat unusual change of OCP in the recipient's blood plasma was established (fig. 3). In spite of much higher OCP in FFP, one hour after the transfusion recipients' blood plasma OCP shifted to the region of lower negative values in 9 cases out of 10. Nevertheless, 24 hours after transfusion only 4 values out of 10 remained lower than the baseline recipient plasma OCP. This phenomenon is yet to be explained.

Since the OCP value is an integral reflection of the balance of pro- and antioxidants [41], the antioxidant activity of recipients' blood plasma was studied before and after the transfusion, and that of the transfused FFP, too.

Statistically significant correlations were discovered between the OCP values and antioxidant activity of the recipients' blood plasma before transfusion (-0.5729 , $P<0.05$), and between the OCP values and antioxidant activity of FFP (-0.4323 , $P<0.05$).

In FFP, lower antioxidant activity was predictably observed at higher OCP. The maximal antioxidant activity of FFP was equal to 18.709 μ C and that of the recipient's plasma — 28.597 μ C. Before transfusion, the mean antioxidant activity for FFP and recipients' plasma was equal to 16.280 [12.408; 17.174] μ C and 16.979 [11.302; 20.946] μ C, respectively. 24 hours after transfusion the antioxidant ac-

Динамика клинических, биохимических показателей крови, газов крови, параметров свертывающей системы и электрохимических параметров плазмы крови.**Dynamics of clinical and biochemical blood indicators, blood gases, coagulation system parameters and electrochemical parameters of blood plasma.**

Indicators	FFP Transfusion		P
	Before	24 hrs after	
OCP, mV	5.047 [-7.553; 12.976]	12.827 [-1.372; 24.764]	0.0469
AOA, μ C	16.979 [11.302; 20.946]	13.551 [9.288; 18.405]	0.0130
pH	7.354 [7.327; 7.434]	7.463 [7.446; 7.471]	0.0382
Hemoglobin, g/L	88.00 [82.50; 94.25]	88.00 [77.00; 95.75]	0.1394
Erythrocytes, $\times 10^{12}$ /L	2.82 [2.64; 3.02]	2.82 [2.45; 3.01]	0.2411
Hematocrit, %	26.05 [23.63; 29.15]	26.10 [24.05; 28.83]	0.2604
Leukocytes, $\times 10^9$ /L	10.60 [8.00; 15.65]	10.30 [8.95; 13.60]	0.0858
Platelets, $\times 10^9$ /L	214 [145; 420]	209 [133; 429]	0.1394
Total protein, g/L	55.81 [50.30; 60.00]	56.58 [51.50; 60.90]	0.2845
Osmolarity, mOsm/L	288.00 [282.10; 291.75]	289.80 [270.50; 292.55]	0.1141
Lactate, mmol/L	1.65 [1.00; 3.00]	0.9 [0.73; 2.15]	0.0367
Actual base excess, mmol/L	1.40 [-1.10; 4.95]	1.80 [-1.00; 4.30]	0.8785
Quick prothrombin, %	49.00 [46.88; 60.73]	48.40 [46.90; 58.10]	0.3329
INR	1.53 [1.34; 1.65]	1.52 [1.47; 1.58]	0.2411
aPTT, sec	30.15 [26.35; 43.08]	33.10 [27.08; 37.13]	0.2604

Примечание. Indicators — параметры; FFP Transfusion — трансфузия СЗП; до/через 24 часа после; OCP — ПРЦ; AOA, μ C — АОА, мкКл; platelets — тромбоциты; actual base excess — актуальный избыток оснований; quick prothrombin — протромбин (по Квику); INR — международное нормализованное отношение (МНО); aPTT — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

24 часа после переливания величина последнего составила 12,827 [-1,372; 24,764] мВ, т. е. имело место ее смещение в область более высоких положительных значений ($p=0,0469$, рис. 1, таблица).

При этом наблюдали сильную корреляционную связь ($r=0,748$, $p<0,0001$) между разницей ПРЦ в плазме крови реципиента до трансфузии и ПРЦ в СЗП и сдвигом величины ПРЦ в плазме крови реципиента через 24 часа после трансфузии (см. рис. 2).

Дополнительно провели анализ влияния СЗП на величину ПРЦ в плазме крови реципиентов ($n=10$) через 1 час после трансфузии. В данном случае зафиксировали несколько необычное изменение ПРЦ в плазме крови реципиента (см. рис. 3). Несмотря на значительно более высокие величины ПРЦ в СЗП, через час после трансфузии величины ПРЦ в плазме крови реципиента в 9 случаях из 10 сместились в область более отрицательных значений. Однако через 24 часа после трансфузии только 4 величины из 10 остались ниже исходного значения ПРЦ в плазме реципиента. Объяснения данному феномену пока не найдено.

Поскольку величина ПРЦ является интегральным отражением баланса про- и антиоксидантов [41], провели исследование антиоксидантной активности плазмы крови реципиентов до и после трансфузии и самой переливаемой СЗП.

Обнаружили статистически значимые корреляции между величинами ПРЦ и антиоксидантной активности плазмы крови реципиентов до трансфузии ($-0,5729$, $p<0,05$) и

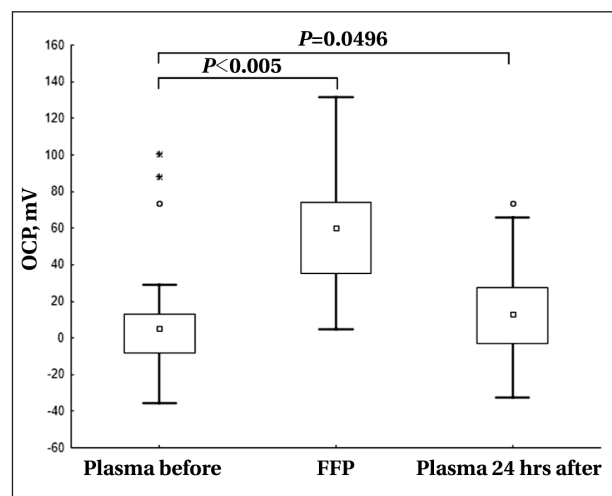


Рис. 1. Диаграмма размаха величин ПРЦ в плазме реципиентов до и после трансфузии СЗП и в СЗП.

Fig. 1. The magnitude of OCP values in the recipients' plasma before and after FFP transfusion and in FFP.

Note. ○ and * are outliers and extreme values.

Примечание. Для рис. 1–4: Plasma before/24 hrs after — плазма до/ через 24 часа; FFP — СЗП; для рис. 1–3: OCP — ПРЦ. ○ и * — выбросы и крайние точки.

tivity of the recipients' blood plasma decreased to 13.551 [9.288; 18.405] μ C (fig. 4).

Given the influence of FFP transfusion on the electrochemical parameters of the recipient's blood plasma, one might expect changes in other indicators, too. However, the dynamic analysis of complete blood count, blood chemistry, blood gases, and coagulation panel found statistically significant differences only for pH and lactate content (table).

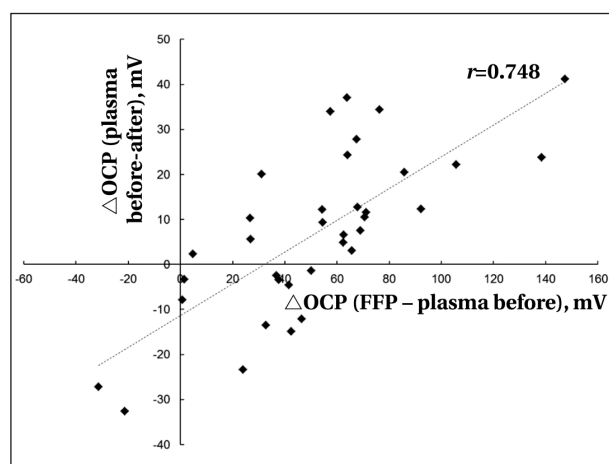


Рис. 2. Зависимость сдвига величины ПРЦ в плазме крови реципиента до и после трансфузии от разницы между ПРЦ в плазме крови реципиента до трансфузии и ПРЦ в СЗП.

Fig. 2. Dependence of the shift in OCP in the recipient's blood plasma before and after transfusion on the difference between OCP in the recipient's blood plasma before transfusion and OCP in FFP.

между величинами ПРЦ и антиоксидантной активности СЗП ($-0,4323$, $p < 0,05$).

Закономерно, что для СЗП на фоне более высоких показателей ПРЦ наблюдали более низкие значения антиоксидантной активности. Так, максимальная величина антиоксидантной активности СЗП составляла 18,709 мкКл, а плазмы реципиента — 28,597 мкКл. До проведения трансфузии средняя величина антиоксидантной активности для СЗП и плазмы реципиентов составила 16,280 [12,408; 17,174] мкКл и 16,979 [11,302; 20,946] мкКл, соответственно. В то же время, через сутки после трансфузии антиоксидантная активность плазмы крови реципиентов снизилась и составила 13,551 [9,288; 18,405] мкКл (рис. 4).

На фоне влияния трансфузии СЗП на электрохимические параметры плазмы крови реципиента стоило ожидать изменения в других показателях. Однако, при анализе динамики клинических, биохимических показателей крови, газов крови и параметров свертывающей системы статистически значимые различия выявили только для величины pH и содержания лактата (таблица).

Также отметим, что трансфузии СЗП направлены на коррекцию плазменно-коагуляционного гемостаза, однако исходя из данных, представленных в таблице, можно видеть, что у пациентов после трансфузии показатели свертывания крови практически не менялись. Исследования показывают [1, 42–46], что переливание СЗП пациентам при незначительных отклонениях от нормы показателей свертывания крови ($MNO < 1,7$) не оказывает существенного эффекта.

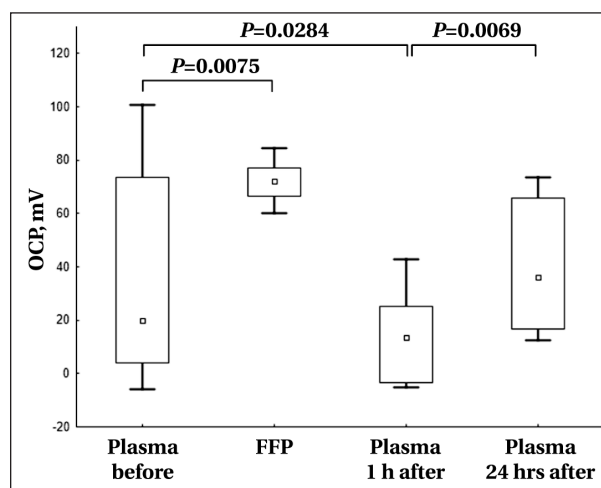


Рис. 3. Диаграмма размаха смещения величин ПРЦ в плазме крови реципиентов до, через 1 час и 24 часа после трансфузии СЗП и в СЗП.

Fig. 3. Magnitude of the bias in OCP values in the recipients' blood plasma before, 1 hour and 24 hours after transfusion of and in FFP.

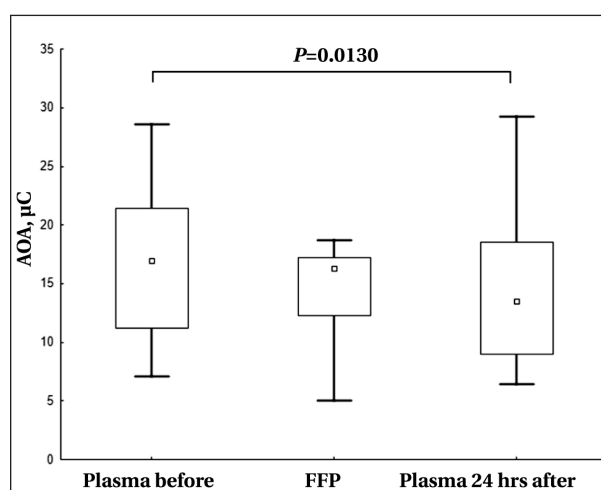


Рис. 4. Диаграмма размаха величин антиоксидантной активности в плазме реципиентов до и через 24 часа после трансфузии СЗП и в СЗП.

Fig. 4. The magnitude of antioxidant activity in the recipients' plasma before and 24 hours after FFP transfusion, and in FFP.

FFP transfusions were aimed at plasma coagulation hemostasis correction, however our data demonstrated that blood coagulation parameters almost did not change after the transfusion (table). Studies showed that FFP transfusion to patients with minor deviations in the blood coagulation indicators ($INR < 1.7$) did not render a substantial effect [1, 42–46].

Conclusion

In spite of the fact that FFP transfusions practically have no effect on the routinely identified clinical and biochemical indicators of the blood in

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что трансфузия СЗП практически не влияет на основные клинические и биохимические показатели крови пациентов с тяжелой сочетанной травмой, определяемые рутинными методами, наблюдаются существенные изменения параметров окислительно-восстановительного состояния плазмы крови. Смещение величины ПРЦ в плазме крови в область более высоких положительных значений и снижение

patients with severe combined trauma, substantial changes in blood plasma redox condition have been observed. The bias of blood plasma OCP towards higher positive values and decreased plasma antioxidant activity might be factors beneficial for oxidative stress induction.

антиоксидантной активности плазмы крови может служить индуцирующим фактором развития окислительного стресса.

Литература

1. Stanworth S.J., Walsh T.S., Prescott R.J., Lee R.J., Watson D.M., Wyncoll D., Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit. Care.* 2011; 15 (2): R108. DOI: 10.1186/cc10129. PMID: 21466676
2. Norfolk D. (eds.). Handbook of Transfusion Medicine. United Kingdom Blood Services. Norwich: TSO information & publishing solutions; 2013: 184. ISBN 978-0117068469.
3. Vincent J.L., Piagnerelli M. Transfusion in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (5 Suppl): S96–S101. DOI: 10.1097/01.CCM.0000214314.57109.CD. PMID: 16617264.
4. Хубутия М.Ш., Шабанов А.К. Основные причины летальности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации. *Скорая медицинская помощь.* 2010; 11 (3): 64–69.
5. Bhananker S.M., Ramaiah R. Trends in trauma transfusion. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2011; 1 (1): 51–56. DOI: 10.4103/2229-5151.79282. PMID: 22096774.
6. Prakash D. Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. *Crit. Care Clin.* 2012; 28 (3): 333–343. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.04.012. PMID: 22713609.
7. Thomas J., Jensen L., Nahirniak S., Gibney R.T.N. Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: A prospective cohort review. *Heart Lung.* 2010; 39 (3): 217–225. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2009.07.002. PMID: 20457342.
8. Davenport R.A., Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2016; 29 (2): 212–219. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000295. PMID: 26705132.
9. Йовенко И.А., Кобеляцкий Ю.Ю., Царев А.В., Кузьмова Е.А., Клименко К.А., Дубовская Л.Л., Селезнева У.В. Интенсивная терапия кровопотери, коагулопатии и гиповолемического шока при политравме. *Медицина неотложных состояний.* 2016; 4 (75): 64–71. DOI: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75819.
10. Протопопова Е.Б., Мадзаев С.Р., Султанбаев У.С., Зарубин М.В., Файбушевич А.Г., Жибурт Е.Б. Новое в доказательном переливании эритроцитов. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2015; 10 (1): 56–58.
11. Чикаев В.Ф., Вдовин В.А., Галютдинов Ф.Ш., Ибрагимов Р.А. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии в комплексном лечении пострадавших с сочетанной травмой. *Казанский медицинский журнал.* 2015; 96 (3): 448–451. DOI: 10.101750/KMJ2015-448.
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 2 апреля 2013 г. N 183н г. Москва «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов». *Российская газета — Федеральный выпуск.* 2013; 190 (6166).
13. Кровь донорская и ее компоненты. Руководство по применению компонентов донорской крови. ГОСТ Р 53470-2009. М.: Стандартинформ; 2010: 71.
14. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., Duranteau J., Filipescu D., Hunt B.J., Komadina R., Maegele M., Nardi G., Riddez L., Samama C-M., Vincent J-L., Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit. Care.* 2019; 23 (1): 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3. PMID: 30917843.
15. Постановление Правительства РФ от 26.01.2010 N 29 «Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии» URL: <https://base.garant.ru/> [Дата обращения 16 апреля 2020 г.]
16. Постановление Правительства РФ от 22.06.2019 N 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». URL: <https://base.garant.ru/72284110/> [Дата обращения 16 апреля 2020 г.]
17. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. *European Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care of the Council of Europe (EDQM).* Strasbourg: EDQM Publishers; 2017: 540. ISBN 978-92-871-8415-3.

References

1. Stanworth S.J., Walsh T.S., Prescott R.J., Lee R.J., Watson D.M., Wyncoll D., Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit. Care.* 2011; 15 (2): R108. DOI: 10.1186/cc10129. PMID: 21466676
2. Norfolk D. (eds.). Handbook of Transfusion Medicine. United Kingdom Blood Services. Norwich: TSO information & publishing solutions; 2013: 184. ISBN 978-0117068469.
3. Vincent J.L., Piagnerelli M. Transfusion in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (5 Suppl): S96–S101. DOI: 10.1097/01.CCM.0000214314.57109.CD. PMID: 16617264.
4. Khubutiya M.Sh., Shabanov A.K. The main causes of mortality in patients with severe concomitant trauma in the intensive care unit. *Skoraya meditsinskaya pomoshch.* 2010; 11 (3): 64–69 [In Russ.].
5. Bhananker S.M., Ramaiah R. Trends in trauma transfusion. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2011; 1 (1): 51–56. DOI: 10.4103/2229-5151.79282. PMID: 22096774.
6. Prakash D. Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. *Crit. Care Clin.* 2012; 28 (3): 333–343. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.04.012. PMID: 22713609.
7. Thomas J., Jensen L., Nahirniak S., Gibney R.T.N. Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: A prospective cohort review. *Heart Lung.* 2010; 39 (3): 217–225. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2009.07.002. PMID: 20457342.
8. Davenport R.A., Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2016; 29 (2): 212–219. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000295. PMID: 26705132.
9. Jovenko I.A., Kobelyackiy Yu.Yu., Tsarev A.V., Kuzmova E.A., Klimenko K.A., Dubovskaya L.L., Selezneva U.V. Intensive therapy of blood loss, coagulopathy and hypovolemic shock in polytrauma. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy.* 2016; 4 (75): 64–71 [In Russ.]. DOI: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75819.
10. Protopopova E.B., Madzaev S.R., Sultanbaev U.S., Zarubin M.V., Faybushevich A.G., Zhiburt E.B. New in evidence-based erythrocyte transfusion. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova.* 2015; 10 (1): 56–58 [In Russ.].
11. Chikaev V.F., Vdovin V.A., Galyautdinov F.Sh., Ibragimov R.A. The features of infusion-transfusion therapy in the complex treatment of patients with combined trauma. *Kazanskij meditsinskij zhurnal.* 2015; 96 (3): 448–451 [In Russ.]. DOI: 10.101750/KMJ2015-448.
12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ministry of Health of Russia) of April 2, 2013 N 183n, Moscow «On the approval of the rules for the clinical use of donor blood and (or) its components.» *Rossiyskaya gazeta — Federalnyy vypusk.* 2013; 190 (6166) [In Russ.].
13. Donor blood and its components. Guidelines for the use of donor blood components. GOST R 53470-2009. M.: Standartinform. 2010: 71. [In Russ.].
14. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., Duranteau J., Filipescu D., Hunt B.J., Komadina R., Maegele M., Nardi G., Riddez L., Samama C-M., Vincent J-L., Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit. Care.* 2019; 23 (1): 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3. PMID: 30917843.
15. Decree of the Government of the Russian Federation of January 26, 2010 N 29 «On the approval of technical regulations on the safety requirements of blood, its products, blood substitute solutions and technical means used in transfusion-infusion therapy» URL: <https://base.garant.ru/> [Date of treatment April 16, 2020] [In Russ.].
16. Decree of the Government of the Russian Federation of June 22, 2019 N 797 «On approval of the Rules for the procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and its components and on the recognition as invalid of some acts of the Government of the Russian Federation.» URL: <https://base.garant.ru/72284110/> [Retrieved April 16, 2020] [In Russ.].
17. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. *European Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care of the Council of Europe (EDQM).* Strasbourg: EDQM Publishers; 2017: 540. ISBN 978-92-871-8415-3.
18. Green L., Bolton-Maggs P., Beattie C., Cardigan R., Kalliy Y., Stanworth S.J., Thachil J., Zahra S. British Society of Haematology Guidelines on

18. Green L., Bolton-Maggs P., Beattie C., Cardigan R., Kallis Y., Stanworth S.J., Thachil J., Zahra S. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. *Br. J. Haematol.* 2018; 181 (1): 54–67. DOI: 10.1111/bjh.15167. PMID: 29527654.
19. Аксельрод Б.А., Балашихова Е.Н., Баутин А.Е., Баховадинов Б.Б., Бырюкова Л.С., Буланов А.Б., Быстрых О.А., Виноградова М.А., Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Головкина Л.Л., Гороховский В.С., Еременко А.А., Жибурт Е.Б., Журавель С.В., Кохно А.В., Кузьмина Л.А., Кулабухов В.В., Куприянов А.А., Лубнин А.Ю., Мазурок В.А., Меньшугин И.Н., Минеева Н.В., Михайлова Е.А., Никитин Е.А., Оловникова Н.И., Ошоров А.В., Певцов Д.Э., Попцов В.Н., Рогачевский О.В., Салимов Э.Л., Титков К.В., Трахтман П.Е., Троицкая В.В., Федорова Т.А., Фидарова З.Т., Цветаева Н.В., Чжао А.В., Шестаков Е.Ф. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. *Гематология и трансфузиология.* 2018; 63 (4): 372–435. DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.
20. Manual on the management, maintenance and use of blood cold chain equipment. Geneva: World Health Organization; 2005: 92. ISBN 9241546735.
21. Wang D., Sun J., Solomon S.B., Klein H.G., Natanson C. Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis. *Transfusion.* 2012; 52 (6): 1184–1195. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03466.x. PMID: 22188419.
22. Bhaduri B., Kandel M., Brugnara C., Tangella K., Popescu G. Optical assay of erythrocyte function in banked blood. *Sci. Rep.* 2014; 4: 6211. DOI: 10.1038/srep06211. PMID: 25189281.
23. Koch C.G., Figueroa P.I., Li L., Sabik J.F. III, Mihaljevic T., Blackstone E.H. Red blood cell storage: how long is too long? *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96 (5): 1894–1899. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.116. PMID: 24090578.
24. Henkelman S., Noorman F., Badloe J.E., Lagerberg, J.W. Utilization and quality of cryopreserved red blood cells in transfusion medicine. *Vox Sang.* 2015; 108 (2): 103–112. DOI: 10.1111/vox.12218. PMID: 25471135.
25. Chang A.L., Hoehn R.S., Jernigan P., Cox D., Schreiber M., Pritts T.A. Previous cryopreservation alters the natural history of the red blood cell storage lesion. *Shock.* 2016; 46 (3 Suppl 1): 89–95. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000668. PMID: 27380532.
26. Берковский А.Л., Ватагина Е.А., Сергеева Е.В., Суворов А.В., Алексанян М.Ж. К вопросу о качестве свежесзамороженной плазмы. *Гематология и трансфузиология.* 2012; 57 (4): 32–34.
27. Рагимов А.А., Шербак Г.Н. Инфузионно-трансфузионная терапия. М: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 256. ISBN 978-5-9704-4020-9.
28. Acker J.P., Marks D.C., Sheffield W.P. Quality Assessment of Established and Emerging Blood Components for Transfusion. *J. Blood Transfus.* 2016; 2016: 4860284. DOI: 10.1155/2016/4860284. PMID: 28070448.
29. Hess J.R. Red cell changes during storage. *Transfus. Apher. Sci.* 2010; 43 (1): 51–59. DOI: 10.1016/j.transci.2010.05.009. PMID: 20558107.
30. Kirkpatrick U.J., Adams R.A., Lardi A., McCollum C.N. Rheological properties and function of blood cells in stored bank blood and salvaged blood. *Br. J. Haematol.* 1998; 101 (2): 364–368. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00689.x. PMID: 9609536.
31. Luten M., Roerdinkholder-Stoelwinder B., Schaap N.P., De Grip W.J., Bos H.J., Bosman G.J. Survival of red blood cells after transfusion: a comparison between red cells concentrates of different storage periods. *Transfusion.* 2008; 48 (7): 1478–1485. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01734.x. PMID: 18482180.
32. Manchenko E.A., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Chernysh A.M. Homogeneous Deformation of Native Erythrocytes During Long-Term Storage. *General Reanimatology.* 2019; 15 (5): 4–10. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-4-10.
33. Illert W.E., Butsch H., Nuber D., Howe J., Sängner W., Weidinger S. Long-Term Storage of Fresh Frozen Plasma at –40° C. A Multicenter Study on the Stability of Labile Coagulation Factors over a Period of 3 Years. *Transf. Med. Hemoth.* 2001; 28 (4): 189–194. DOI: 10.1159/000050236.
34. Goroncharovskaya I.V., Khvatov V.B., Evseev A.K., Shabanov A.K., Goldin M.M., Petrikov S.S. Monitoring of the Blood Plasma Redox Potential During Plasma Quarantining (Preliminary Report). *General Reanimatology.* 2019; 15 (1): 47–53. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-47-53.
35. Kriebardis A.G., Antonelou M.H., Georgatzakou H.T., Tzounakas V.L., Stamoulis K.E., Papassideri I.S. Microparticles variability in fresh frozen plasma: preparation protocol and storage time effects. *Blood Transfus.* 2016; 14 (2): 228–237. DOI: 10.2450/2016.0179-15. PMID: 27136430.
36. Stratford N. Antioxidant potential of iv fluids. *Br. J. Anaesth.* 1997; 78 (6): 757–759. DOI: 10.1093/bja/78.6.757. PMID: 9215032.
37. Chevion S., Roberts M.A., Chevion M. The use of cyclic voltammetry for the evaluation of antioxidant capacity. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28 (6): 860–870. DOI: 10.1016/s0891-5849(00)00178-7. PMID: 10802216.
38. Psotova J., Zahalkova J., Hrbac J., Simanek V., Bartek J. Determination of total antioxidant capacity in plasma by cyclic voltammetry. Two case reports. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* 2001; 145 (2): 81–83. PMID: 12426779.
39. Tsiwadze A.Yu., Petrikov S.S., Goroncharovskaya I.V., Evseev A.K., Shabanov A.K., Batishchev O.V., Andreev V.N., Goldin M.M. Voltammetric Analysis in Blood Serum in Patients with Severe Combined Trauma. *Dokl. Phys. Chem.* 2019; 486 (1): 67–69. DOI: 10.1134/S0012501619050014.
- the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. *Br. J. Haematol.* 2018; 181 (1): 54–67. DOI: 10.1111/bjh.15167. PMID: 29527654.
19. Akseelrod B. A., Balashova E. N., Bautin A. E., Bahovadinov B. B., Biryukova L. S., Bulanov A. B., Fast O. A., Vinogradova M. A., Galstyan G. M., Gaponova T. V., Golovkina L. L., Gorokhovskiy V. S., Eremenko A. A., Zhiburt E. B., Zhuravel S. V., Kohno A. V., Kuzmina L. A., Kulabukhov V. V., Kupriashov A. A., Lubnin A. Yu., Mazurok V. A., Menshugin I. N., Mineeva N. V., Mikhailova E. A., Nikitin E. A., Olovnikova N. I., Oshorov A. V., Pevtsov D. E., Poptsov V. N., Rogachevsky O. V., Salimov E. L., Titkov K. V., Trakhtman P. E., Troitskaya V. V., Fedorova T. A., Fidarova Z. T., Tsvetaeva N. V., Zhao A. V., Shestakov E. F. Clinical use of erythrocyte-containing components of donor blood. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2018; 63 (4): 372–435 [In Russ.]. DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.
20. Manual on the management, maintenance and use of blood cold chain equipment. Geneva: World Health Organization; 2005: 92. ISBN 9241546735.
21. Wang D., Sun J., Solomon S.B., Klein H.G., Natanson C. Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis. *Transfusion.* 2012; 52 (6): 1184–1195. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03466.x. PMID: 22188419.
22. Bhaduri B., Kandel M., Brugnara C., Tangella K., Popescu G. Optical assay of erythrocyte function in banked blood. *Sci. Rep.* 2014; 4: 6211. DOI: 10.1038/srep06211. PMID: 25189281.
23. Koch C.G., Figueroa P.I., Li L., Sabik J.F. III, Mihaljevic T., Blackstone E.H. Red blood cell storage: how long is too long? *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96 (5): 1894–1899. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.116. PMID: 24090578.
24. Henkelman S., Noorman F., Badloe J.E., Lagerberg, J.W. Utilization and quality of cryopreserved red blood cells in transfusion medicine. *Vox Sang.* 2015; 108 (2): 103–112. DOI: 10.1111/vox.12218. PMID: 25471135.
25. Chang A.L., Hoehn R.S., Jernigan P., Cox D., Schreiber M., Pritts T.A. Previous cryopreservation alters the natural history of the red blood cell storage lesion. *Shock.* 2016; 46 (3 Suppl 1): 89–95. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000668. PMID: 27380532.
26. Berkovskij A.L., Vatagina E.A., Sergeeva E.V., Suvorov A.V., Aleksanyan M.Zh. On the issue of the quality of fresh frozen plasma. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2012; 57 (4): 32–34. [In Russ.]
27. Ragimov A.A., Shcherbakova G.N. Infusion-transfusion therapy. M: GEOTAR-Media; 2017: 256. ISBN 978-5-9704-4020-9.
28. Acker J.P., Marks D.C., Sheffield W.P. Quality Assessment of Established and Emerging Blood Components for Transfusion. *J. Blood Transfus.* 2016; 2016: 4860284. DOI: 10.1155/2016/4860284. PMID: 28070448.
29. Hess J.R. Red cell changes during storage. *Transfus. Apher. Sci.* 2010; 43 (1): 51–59. DOI: 10.1016/j.transci.2010.05.009. PMID: 20558107.
30. Kirkpatrick U.J., Adams R.A., Lardi A., McCollum C.N. Rheological properties and function of blood cells in stored bank blood and salvaged blood. *Br. J. Haematol.* 1998; 101 (2): 364–368. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00689.x. PMID: 9609536.
31. Luten M., Roerdinkholder-Stoelwinder B., Schaap N.P., De Grip W.J., Bos H.J., Bosman G.J. Survival of red blood cells after transfusion: a comparison between red cells concentrates of different storage periods. *Transfusion.* 2008; 48 (7): 1478–1485. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01734.x. PMID: 18482180.
32. Manchenko E.A., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Chernysh A.M. Homogeneous Deformation of Native Erythrocytes During Long-Term Storage. *General Reanimatology.* 2019; 15 (5): 4–10. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-4-10.
33. Illert W.E., Butsch H., Nuber D., Howe J., Sängner W., Weidinger S. Long-Term Storage of Fresh Frozen Plasma at –40° C. A Multicenter Study on the Stability of Labile Coagulation Factors over a Period of 3 Years. *Transf. Med. Hemoth.* 2001; 28 (4): 189–194. DOI: 10.1159/000050236.
34. Goroncharovskaya I.V., Khvatov V.B., Evseev A.K., Shabanov A.K., Goldin M.M., Petrikov S.S. Monitoring of the Blood Plasma Redox Potential During Plasma Quarantining (Preliminary Report). *General Reanimatology.* 2019; 15 (1): 47–53. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-47-53.
35. Kriebardis A.G., Antonelou M.H., Georgatzakou H.T., Tzounakas V.L., Stamoulis K.E., Papassideri I.S. Microparticles variability in fresh frozen plasma: preparation protocol and storage time effects. *Blood Transfus.* 2016; 14 (2): 228–237. DOI: 10.2450/2016.0179-15. PMID: 27136430.
36. Stratford N. Antioxidant potential of iv fluids. *Br. J. Anaesth.* 1997; 78 (6): 757–759. DOI: 10.1093/bja/78.6.757. PMID: 9215032.
37. Chevion S., Roberts M.A., Chevion M. The use of cyclic voltammetry for the evaluation of antioxidant capacity. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28 (6): 860–870. DOI: 10.1016/s0891-5849(00)00178-7. PMID: 10802216.
38. Psotova J., Zahalkova J., Hrbac J., Simanek V., Bartek J. Determination of total antioxidant capacity in plasma by cyclic voltammetry. Two case reports. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* 2001; 145 (2): 81–83. PMID: 12426779.
39. Tsiwadze A.Yu., Petrikov S.S., Goroncharovskaya I.V., Evseev A.K., Shabanov A.K., Batishchev O.V., Andreev V.N., Goldin M.M. Voltammetric Analysis in Blood Serum in Patients with Severe Combined Trauma. *Dokl. Phys. Chem.* 2019; 486 (1): 67–69. DOI: 10.1134/S0012501619050014.
40. Khubutiya M.Sh., Evseev A. K., Kolesnikov V.A., Goldin M.M., Davydov A.D., Volkov A.G., Stepanov A.A. Measurements of Platinum Electrode Potential in Blood and Blood Plasma and Serum. *Russ. J. Electrochem.* 2010; 46 (5): 537–541. DOI: 10.1134/S1023193510050071.

40. Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., Goldin M.M., Davydov A.D., Volkov A.G., Stepanov A.A. Measurements of Platinum Electrode Potential in Blood and Blood Plasma and Serum. *Russ. J. Electrochem.* 2010; 46 (5): 537–541. DOI: 10.1134/S1023193510050071.
41. Goldin Michael M., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Goldin Mark M., Pinchuk A.V., Pervakova E.I., Tarabrin Y.A., Hall P.J. Noninvasive Diagnosis of Dysfunctions in Patients After Organ Transplantation by Monitoring the Redox Potential of Blood Serum. *Transplantation.* 2015; 99 (6): 1288–1292. DOI: 10.1097/tp.0000000000000519. PMID: 25606793.
42. Holland L.L., Brooks J.P. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: the effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 126 (1): 133–139. DOI: 10.1309/NQXH-UG7H-ND78-LFFK. PMID: 16753596.
43. Shinagare S.A., Angarkar N.N., Desai S.R., Naniwadekar M.R. An audit of fresh frozen plasma usage and effect of fresh frozen plasma on the pre-transfusion international normalized ratio. *Asian J. Transfus. Sci.* 2010; 4 (2): 128–132. DOI: 10.4103/0973-6247.67024. PMID: 20859514.
44. Shikdar S., Agrawal K., Ghionni N., Hommadov K., Abdollahi S., Micaily I., Green E. The Appropriateness of Fresh Frozen Plasma (FFP) Administration in Three Community Teaching Hospitals. *Blood.* 2019; 134 (Suppl. 1): 5789. DOI: 10.1182/blood-2019-127693.
45. Abdel-Wahab O.I., Healy B., Dzik W.H. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion.* 2006; 46 (8): 1279–1285. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00891.x. PMID: 16934060.
46. Sezic S., Aksay E., Kılıç T.Y. The effect of fresh frozen plasma transfusion on international normalized ratio in emergency department patients. *J. Emerg. Med.* 2014; 47 (5): 596–600. DOI: 10.1016/j.jemermed.2014.04.042. PMID: 25074780.
41. Goldin Michael M., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Goldin Mark M., Pinchuk A.V., Pervakova E.I., Tarabrin Y.A., Hall P.J. Noninvasive Diagnosis of Dysfunctions in Patients After Organ Transplantation by Monitoring the Redox Potential of Blood Serum. *Transplantation.* 2015; 99 (6): 1288–1292. DOI: 10.1097/tp.0000000000000519. PMID: 25606793.
42. Holland L.L., Brooks J.P. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: the effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 126 (1): 133–139. DOI: 10.1309/NQXH-UG7H-ND78-LFFK. PMID: 16753596.
43. Shinagare S.A., Angarkar N.N., Desai S.R., Naniwadekar M.R. An audit of fresh frozen plasma usage and effect of fresh frozen plasma on the pre-transfusion international normalized ratio. *Asian J. Transfus. Sci.* 2010; 4 (2): 128–132. DOI: 10.4103/0973-6247.67024. PMID: 20859514.
44. Shikdar S., Agrawal K., Ghionni N., Hommadov K., Abdollahi S., Micaily I., Green E. The Appropriateness of Fresh Frozen Plasma (FFP) Administration in Three Community Teaching Hospitals. *Blood.* 2019; 134 (Suppl. 1): 5789. DOI: 10.1182/blood-2019-127693.
45. Abdel-Wahab O.I., Healy B., Dzik W.H. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion.* 2006; 46 (8): 1279–1285. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00891.x. PMID: 16934060.
46. Sezic S., Aksay E., Kılıç T.Y. The effect of fresh frozen plasma transfusion on international normalized ratio in emergency department patients. *J. Emerg. Med.* 2014; 47 (5): 596–600. DOI: 10.1016/j.jemermed.2014.04.042. PMID: 25074780.

Received 15.04.20

Поступила 15.04.20

Гемосорбция с использованием колонки на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом в комплексе интенсивного лечения острого повреждения легких при хирургическом лечении рака легкого (клиническое наблюдение)

Н. Д. Ушакова, С. Н. Тихонова, Д. А. Розенко

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России,
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-линия, д. 63

Hemosorption by a Column Adsorber Based on Hyper-Cross-Linked Styrene-Divinylbenzene Copolymer with Immobilized Lipopolysaccharide-Selective Ligand in Combined Intensive Care of Lung Cancer-Related Postoperative Acute Lung Injury (Case Report)

Nataliya D. Ushakova, Svetlana N. Tikhonova, Dmitriy A. Rozenko

National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia,
63 Line 14 Str., 344037 Rostov-on-Don, Russia

Для цитирования: Н. Д. Ушакова, С. Н. Тихонова, Д. А. Розенко. Гемосорбция с использованием колонки на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом в комплексе интенсивного лечения острого повреждения легких при хирургическом лечении рака легкого (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 14–20. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-14-20 [На русск. и англ.]

For citation: Nataliya D. Ushakova, Svetlana N. Tikhonova, Dmitriy A. Rozenko. Hemosorption by a Column Adsorber Based on Hyper-Cross-Linked Styrene-Divinylbenzene Copolymer with Immobilized Lipopolysaccharide-Selective Ligand in Combined Intensive Care of Lung Cancer-Related Postoperative Acute Lung Injury (Case Report). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (4): 14–20. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-14-20 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является серьезной проблемой современной реаниматологии, что связано с частотой его развития, многогранностью механизмов патогенеза, неизменно высокой летальностью. Важным патофизиологическим триггером острого повреждения легких является развитие неконтролируемого каскада реакций системного воспаления, «цитокинового шторма» с последующим формированием полиорганной дисфункции (ПОН). Кроме того, у больных, находящихся в критических состояниях, существует относительная ишемия кишечника, при которой согласно концепции «ось кишечник-легкое», когда эпителий кишки и легкого рассматриваются как непрерывная поверхность, может произойти транслокация бактерий и/или эндотоксина непосредственно в кровоток. Одним из возможных подходов лечения этой категории больных может быть экстракорпоральное удаление из системного кровотока избыточно продуцируемых медиаторов воспалительного ответа и эндотоксина методом гемосорбции с использованием селективных сорбентов.

Цель исследования. Оценить эффективность селективной сорбции в комплексном лечении острого повреждения легких, связанного с хирургической травмой, после оперативного вмешательства по поводу рака легкого.

Результаты. проведение однократной 4-часовой процедуры селективной сорбции в составе комплексного лечения пациента с тяжелым пост-операционным состоянием привело к быстрым (в течение суток) эффектам: снижению лейкоцитоза (числа лейкоцитов с 32×10^9 до 13×10^9 , $л^{-1}$) и активности эндотоксина (ЕАА с 0,67 до 0,32, у. е.), уменьшению содержания провоспалительного цитокина (IL-6 с 1860 до 62, пг/мл) и прокальцитонина (РСТ с 46 до 0,32, нг/мл) в плазме крови, восстановлению показателей газообмена, отмене необходимости в гемодинамической поддержке прессорными аминами (уже через 2 часа после сорбции).

Заключение. Клинический пример успешной терапии с включением селективной сорбции, основанной на использовании сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом, обосновывает необходимость дальнейшего изучения ее при-

Адрес для корреспонденции:

Наталья Дмитриевна Ушакова
E-mail: ndu2000@rambler.ru

Correspondence to:

Natalia D. Ushakova
E-mail: ndu2000@rambler.ru

менения как средства быстрой коррекции респираторных послеоперационных осложнений, в том числе — у онкологических больных после радикальных торакопластических операций.

Ключевые слова: рак легких; острое повреждение легких; радикальные торакопластические операции; селективная сорбция; стирол-дивинилбензольный сополимер; ЛПС-селективный лиганд; Эфферон ЛПС

Summary

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a serious challenge in the contemporary reanimatology due to its prevalence, versatility of pathogenesis mechanisms, and continuously high mortality. The development of an uncontrolled cascade of systemic inflammation reactions, 'cytokine storm', followed by multiple organ failure (MOF) is an essential pathophysiological trigger of acute lung injury. Besides, critically ill patients are characterized by a relative intestinal ischemia, wherein, according to the 'intestine-lung axis' concept that treats intestinal and pulmonary epithelium as a continuous surface, translocation of bacteria and/or endotoxin directly into blood flow might occur. Extracorporeal removal of excessively produced inflammatory response mediators and endotoxin (bacterial lipopolysaccharide, LPS) from systemic circulation by selective hemosorption might represent a life-saving approach in sepsis.

Purpose: to evaluate the efficacy of selective sorption in a combined therapy for acute lung injury related to postoperative injury after lung cancer surgery.

Results. A single 4-hour selective sorption procedure in the combined therapy of a critically ill postoperative patient produced fast (within 24 hrs.) effects: decreased leukocytosis (the leukocyte count fell down from 32×10^9 to 13×10^9 , L^{-1}) and endotoxin activity (EAA — from 0.67 to 0.32, units), reduced blood plasma anti-inflammatory cytokine (IL-6 — from 1860 to 62, pg/ml) and procalcitonin (PCT — from 46 to 0.32, ng/ml), recovery of gas exchange, discontinuation of hemodynamic support with pressor amines as no longer needed (as early as 2 hours after sorption).

Conclusion. The clinical case of a successful therapy including selective sorption based on hyper-cross-linked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized LPS-selective ligand warrants further clinical studies on the efficiency of a novel selective hemosorption column use to correct post-radical respiratory complications in oncological patients.

Keywords: lung cancer; acute lung injury; radical thoracoplasty; selective sorption; styrene-divinylbenzene copolymer; LPS-selective ligand; Efferon LPS

DOI:10.15360/1813-9779-2020-4-14-20

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является серьезной проблемой современной реаниматологии, что связано с частотой его развития, многогранностью механизмов патогенеза, неизменно высокой летальностью [1]. В настоящее время описано более 20 прямых и непрямых повреждающих факторов риска развития ОРДС. Безусловно, многообразие этиопатогенеза ОРДС требует применения различных лечебных технологий на разных стадиях заболевания, что может улучшить результаты лечения [2–5].

Известно, что важным патофизиологическим триггером острого повреждения легких является развитие неконтролируемого каскада реакций системного воспаления, «цитокинового шторма» с последующим формированием полиорганной дисфункции, ПОН [6–8].

Одним из возможных подходов к лечению этой категории больных может быть экстракорпоральное удаление из системного кровотока избыточно продуцируемых медиаторов воспалительного ответа и эндотоксина методом гемосорбции с использованием селективных сорбентов [7, 9–15].

Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a serious challenge in the contemporary reanimatology due to its prevalence, versatility of pathogenesis mechanisms, and continuously high mortality [1]. Today, over 20 direct and indirect damaging risk factors of ARDS have been described. Versatility of ARDS etiopathogenesis requires different therapeutic technologies at different stages of the disease that might improve the outcome [2–5].

It is known that the development of an uncontrolled cascade of systemic inflammation reactions, 'cytokine storm', followed by multiple organ failure (MOF) is an essential pathophysiological trigger of acute lung injury [6–8].

Extracorporeal removal of excessively produced inflammatory response mediators and endotoxin from systemic circulation by selective hemosorption might be a possible approach to the management of patients with severe infection complications [7, 9–15].

Currently, extracorporeal blood purification devices Efferon CT and Efferon LPS are authorized to be marketed in Russia. They contain a hemosorbent based on hyper-cross-linked styrene-divinyl-

В настоящее время в России зарегистрированы устройства для экстракорпорального очищения крови Эфферон ЦТ и Эфферон ЛПС, содержащие гемосорбент на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с заявленной избирательной сорбцией малых и средних белковых молекул (например, цитокинов) для устройства Эфферон ЦТ и липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов для устройства Эфферон ЛПС. В стендовых испытаниях показан высокий сорбционный клиренс из кристаллоидного раствора в отношении веществ среднемолекулярной массы и эндотоксина грамотрицательных микроорганизмов [16, 17]. Однако данных по его клиническому применению, необходимых для широкого внедрения данного устройства в клиническую практику, в настоящее время нет.

Цель исследования — оценить эффективность селективной сорбции в комплексном лечении острого повреждения легких, связанного с хирургической травмой, после оперативного вмешательства по поводу рака легкого.

Клиническое наблюдение

Больной Г., 67 лет, поступил в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ в ноябре 2019 года с диагнозом центральный рак нижней доли левого легкого с распадом, абсцедирующая параканкрозная пневмония, cT3NxM0 ст. II, состояние после 3 курсов неoadъювантной полихимиотерапии, прогрессирование, клиническая группа 2 для проведения хирургического лечения.

Дано добровольное информированное согласие на лечение, проведение экстракорпоральной детоксикации, а также участие в научном исследовании и публикацию полученных результатов.

Выполнена операция в объеме: расширенная комбинированная пневмонэктомия слева, резекция левого предсердия, резекция перикарда, частичная плевроэктомия, пластика перикарда полипропиленовой сеткой. Интраоперационно во время мобилизации левого легкого произошло вскрытие одного из участков абсцедирования с поступлением гноя в плевральную полость и полость перикарда. После удаления препарата плевральная полость была 4-кратно промыта 0,15% водным раствором хлоргексидина.

После операции больной поступил в отделение анестезиологии и реанимации. При поступлении состояние больного крайне тяжелое. Оценка вероятности летального исхода по шкале МРМ II — 75,3%. Уровень сознания — остаточная медикаментозная седация (оценка

benzene copolymer with the claimed selective sorption of small and mid-size protein molecules (for example, cytokines) for Efferon CT, and LPS of gram-negative microorganisms for Efferon LPS column. Bench tests have shown high sorption clearance from a crystalloid solution of molecules with a medium molecular weight including endotoxin of gram-negative microorganisms [16, 17]. However, as of today, there are no data related to its clinical application, which are required for large-scale deployment of this device in clinical practice.

The purpose of the study is to evaluate the efficacy of selective sorption in a combined therapy for acute lung impairment related to postoperative injury after lung cancer surgery.

Case Study

Patient G., 67 years of age, was admitted to Federal State Budgetary Institution, The National Medical Research Center for Oncology, in November 2019 with the diagnosis of central lung cancer of inferior lobe of left lung with cavitation, abscess-forming paracancerous pneumonia, cT3NxM0 stage II, condition after 3 courses of neoadjuvant multiagent chemotherapy, progression, clinical group 2 to undergo surgery.

Voluntary informed consent to the treatment, extracorporeal detoxification, participation in research and publication of anonymous data generated from the research was received.

The following surgery was performed: extended combined pneumonectomy on the left, left atrium resection, pericardium resection, partial pleurectomy, pericardium polypropylene mesh-plasty. Intraoperatively, during left lung mobilization, one of abscessed areas ruptured with pus entering the pleural cavity and pericardium cavity. After the drug was removed, the pleural cavity was washed with 0.15% chlorhexidine in water 4 times.

After the surgery, the patient was admitted to ICU. The patient was severely critically ill at admission. The MPM II mortality prediction score was 75.3%. The state of consciousness was residual pharmacological sedation (the Ramsay score 4). The skin was pale, pasty, cold, watery. The temperature of the body was 35.3°. The patient received mechanical lung ventilation (MLV) by Hamilton G5 machine in P-CMV mode. The ventilation parameters were: RR 16 per min.; PCV 10 cmH₂O; PEEP 5 cmH₂O; FiO₂ 80 %; VT 330 ml; VE 5.5 L/min. At that, SpO₂ was 90%. By auscultation, to the right above the lung, there was harsh mechanical respiration without rale. Pleural drainage was functioning. In the drainage there was a small amount of serohemorrhagic discharge, escaped air was not recorded. ABP was 110/60 mm Hg against microstream infusion of norepinephrine at 1–1.5 µg/kg/min. HR=PS=107 per minute. Laboratory tests showed:

Клинико-лабораторные показатели.**Clinical and laboratory parameters.**

Parameters	Postoperative Values		
	1 h	Day 1 (Before Sorption)	Day 2 (After Sorption)
Leukocytes, L ⁻¹	22×10 ⁹	32×10 ⁹	13×10 ⁹
Neutrophils, %	>70	>70	<70
PCT, ng/ml	20	46	0.32
IL-6, pg/ml	460	1860	62
EAA,	0.47	0.67	0.32
Noradrenaline, µg/kg/min	1.0–1.5	1.0–1.5	0

Note. RU are relative units.

Примечание. Postoperative values — значения после операции; day — день; sorption — сорбция; before/after — до/после; RU — условные единицы.

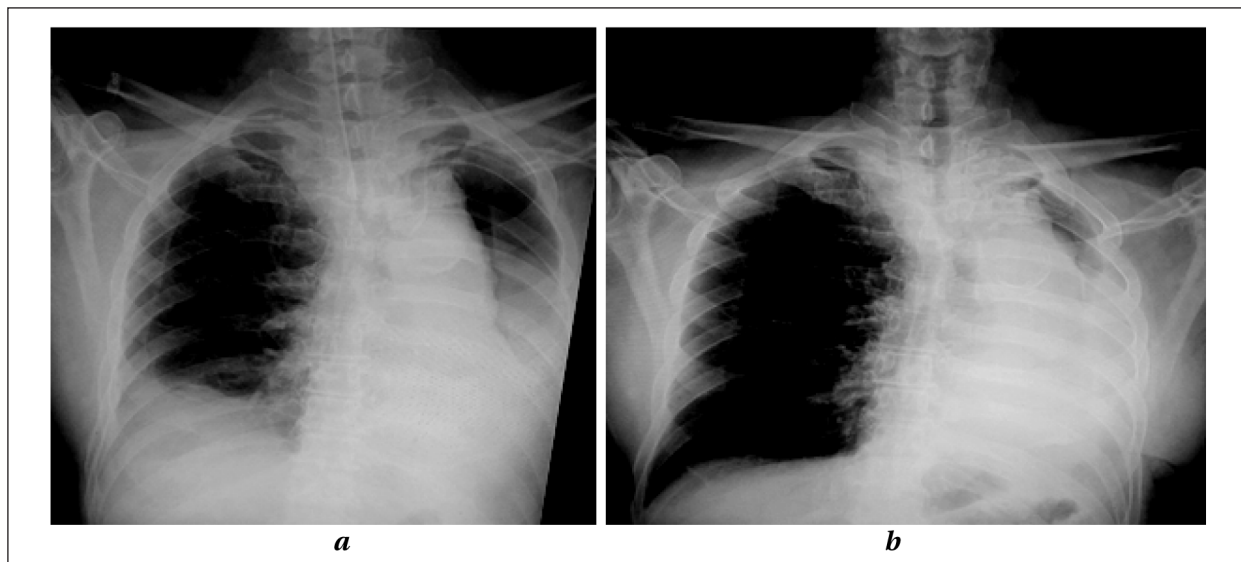
по шкале Ramsay — 4 балла). Кожные покровы бледные, пастозные, холодные, влажные. Температура тела — 35,3°. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) аппаратом Hamilton G5 в режиме P-CMV. Параметры вентиляции: ЧД — 16 в мин; Р упр. — 10 см вод. ст.; РЕЕР — 5 см вод. ст.; FiO₂ — 80%; ДО — 330 мл; МОД — 5,5 л/мин. На этом фоне SpO₂ — 90%. Аускультативно над легким справа жесткое аппаратное дыхание, хрипов нет. Плевральный дренаж функционировал. По дренажу — серозно-геморрагическое отделяемое в небольшом количестве, сброса воздуха не регистрировали. АД 110/60 мм рт. ст. на фоне микроструйного введения норэпинефрина в дозе 1–1,5 мкг/кг/мин. ЧСС=PS=107 в минуту. При лабораторном исследовании: лейкоцитоз 22×10⁹/л, нейтрофилез >70%, EAA — 0,47 (Response — 0,97); прокальцитонин (PCT) — 20 нг/мл; IL-6 — 460 пг/мл (таблица). КОС: PaO₂ 72 мм рт. ст.; PaCO₂ 42,2 мм рт. ст.; pH 7,31; BE –10,2 ммоль/л; P/F 104 мм рт. ст.; HCO₃ 32,4 ммоль/л; FiO₂ 90%. Начата консервативная инфузионная, эмпирическая антибактериальная (цефтазидим + авибактам 2,5 г каждые 8 часов, линезолид 600 мг каждые 12 часов), посиндромная терапия.

На следующие сутки после операции состояние больного без значимой положительной динамики. Респираторную и гемодинамическую поддержку проводили в прежнем режиме. По данным лабораторного обследования: лейкоцитоз 32×10⁹/л; нейтрофилез > 70%; EAA — 0,67 (Response — 0,92); PCT — 46 нг/мл; IL-6 — 1860 пг/мл (таблица). При рентгенологическом обследовании — воспалительная инфильтрация в нижне-боковых отделах справа (рис. а). Учитывая клинико-лабораторные данные, свидетельствующие о развитии генерализованного воспаления (рост сывороточной концентрации PCT, IL-6, отражающего выраженность цитокинемии, EAA > 0,6), а также недостаточную эффективность проводимого комплекса лечебных мероприятий, приняли решение о включении в комплекс интенсивного лечения гемосорбции с использованием колонки Эфферон ЛПС. Гемосорбцию проводили на аппарате Мультифильтрат (Фрезениус, Германия). Сосуд

leukocytosis 22×10⁹/L, high neutrophil count > 70%, EAA — 0.47 (Response — 0.97); PCT — 20 ng/ml; IL-6 — 460 pg/ml (table). ABB: PaO₂ 72 mm Hg; PaCO₂ 42.2 mm Hg; pH 7.31; BE –10.2 mmol/L; P/F 104 mm Hg; HCO₃ 32.4 mmol/L; FiO₂ 90%. Conservative infusion empirical antibacterial (Cef-tazidime + avibactamum 2.5 g every 8 hrs., Line-zolidum 600 mg every 12 hrs.), syndromic treatment was started.

On the next postoperative day, the patient's condition displayed no significant positive dynamics. The respiratory and hemodynamic support was continued in the same mode. Laboratory tests were: leukocytosis 32×10⁹/L; neutrophil count > 70%; EAA — 0.67 (Response — 0.92); PCT 46 — ng/ml; IL-6 — 1860 pg/ml (table). X-ray showed inflammatory infiltration in the lower lateral segments on the right (fig. a). In view of the clinical and laboratory data evidencing a generalized inflammation (growth of serum PCT, IL-6, which reflects severely high neutrophil count, EAA > 0.6), and insufficient efficacy of the bundle of care applied, it was decided to add hemosorption by Efferon LPS column using multi-filtrate machine (Fresenius Medical Care, Germany). The vascular access was achieved by catheterization of v. femoralis dextra with two-way perfusion catheter 16 F (Gambro, Sweden). Blood velocity was 80 ml/min. The duration of hemosorption amounted to 4 hours. For anticoagulation, unfractionated heparin at 500 U/hr. under AST monitoring (160–200 sec) was used. No adverse events were noted during hemosorption. Two hours after hemosorption, hemodynamic support with pressor amines was discontinued. Regarding other parameters, no clinically significant dynamics was observed.

On postoperative day 2, an improvement of the patient's general condition was noted. The state of consciousness was pharmacological sedation (Dexmedetomidinum 0.4 µg/kg/hr.). RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) score was 1. The patient was alert, adequate, oriented to time and place. The skin and exposed mucous membranes were warm, moderately wet. The body temperature was 36.9°C. MLV was performed by Hamilton G5 machine in P-SiMV mode. At RR 8 per min., PCV+6



Динамика рентгенологических изменений в легких: *a* — 1-е сутки послеоперационного периода; *b* — 3-и сутки послеоперационного периода.

X-ray pattern dynamics of lungs: *a* — postoperative day 1; *b* — postoperative day 3.

дистый доступ — катетеризация v. femoralis dextra двухходовым перфузионным катетером 16 F (Gambro, Швеция). Скорость кровотока 80 мл/мин. Продолжительность гемосорбции — 4 часа. Антикоагуляция — нефракционированный гепарин в дозе 500 Ед/час под контролем АСТ (160–200 сек.). Каких-либо нежелательных явлений во время проведения гемосорбции не отмечали. Через 2 часа после завершения гемосорбции гемодинамическая поддержка пресорными аминами была отменена. Со стороны других показателей клинически значимой динамики не наблюдали.

На 2-е сутки послеоперационного периода регистрировали улучшение общего состояния больного. Уровень сознания — медикаментозная седация (дексметомидин 0,4 мкг/кг/час). Оценка по шкале RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) — 1 балл. Больной был доступен контакту, адекватен, в пространстве и времени ориентирован. Кожные покровы и видимые слизистые теплые, умеренно влажные. Т тела 36,9°C. ИВЛ аппаратом Hamilton G5 в режиме P-SiMV. Параметры: ЧД 8 в мин, Р упр. + 6 см вод. ст., PEEP — 3 см вод. ст., FiO₂ — 40%; ДО — 320 мл, МОД — 4,5 л/мин. На этом фоне SpO₂ — 99%. Аускультативно в правом легком жесткое дыхание, хрипов нет. Гемодинамика стабильная. АД 135/85 мм рт. ст., ЧСС=PS=76 в минуту. При мониторинге — правильный синусовый ритм. При лабораторном обследовании: лейкоцитоз — 13×10⁹/л, нейтрофилез < 70%; EAA — 0,32 (Response — 0,98); IL6 — 62,1 пг/мл (табл.); PCT — 0,32 нг/мл. КОС: PaO₂ 114 мм рт. ст.; PaCO₂ 36,5 мм рт. ст.; pH 7,43; BE -0,2 ммоль/л, P/F 342 мм рт. ст. HCO₃ 26,7 ммоль/л.

cmH₂O, PEEP — 3 cmH₂O, FiO₂ — 40 %; VT — 320 ml, VE — 4.5 L/min., SpO₂ was 99%. By auscultation, in the right lung, there was harsh breathing without rale. Hemodynamics was stable. ABP was 135/85 mmHg, HR=PS=76 per minute. On monitoring, there was regular sinus rhythm. Laboratory tests showed: leukocytosis 13×10⁹/L; neutrophil count < 70%; EAA — 0.32 (Response — 0.98); IL6 — 62.1 pg/ml (table); PCT — 0.32 ng/ml. ABB: PaO₂ 114 mm Hg; PaCO₂ 36.5 mmHg; pH 7.43; BE -0.2 mmol/L, P/F 342 mmHg; HCO₃ 26.7 mmol/L. By X-ray, positive dynamics was noted: inflammatory infiltration of lung tissue diminished (fig. b).

On postoperative day 3, after consciousness and muscular tone were fully recovered, and the tracheobronchial tree, mouth cavity and space above the cuff received sanitation, tracheal extubation was performed followed by delivery of warmed humidified oxygen with high-flow generator AIRVO-2: O₂ flow rate was 25 L/min., FiO₂ — 43%, t was 34°C. There was no adverse dynamics either in hemodynamic or laboratory indicators. The motor regime was extended.

On postoperative day 5, the patient in a satisfactory condition was transferred to a specialized unit for further care.

Conclusion

The findings of a clinical and laboratory examination of the patient evidence that a single 4-hour selective sorption procedure using Efferon LPS column in the combined therapy of the critically ill postoperative patient produced fast (within 24 hrs.) effects: decreased leukocytosis and endotoxin activity, reduced blood plasma procalcitonin and

Рентгенологически отметили положительную динамику — уменьшение воспалительной инфильтрации легочной ткани (рис. б).

На 3-и сутки послеоперационного периода после полного восстановления сознания и мышечного тонуса, санации трахеобронхиального дерева, ротовой полости, надманжеточного пространства была произведена экстубация трахеи с последующей подачей подогретого увлажненного кислорода высокопоточным генератором AIRVO-2: поток O_2 составлял 25 л/мин, FiO_2 43%, t 34°C. Гемодинамически, лабораторно — без отрицательной динамики. Был расширен двигательный режим.

На 5-е сутки после оперативного вмешательства больной в удовлетворительном состоянии переведен для дальнейшего лечения в профильное отделение.

Заключение

Результаты клиничко-лабораторного исследования пациента свидетельствуют о том, что проведение однократной 4-часовой процедуры селективной сорбции с использованием колонки Эфферон ЛПС в составе комплексного лечения пациента с тяжелым послеоперационным состоянием привело к быстрым (в течение суток) эффектам: снижению лейкоцитоза и активности эндотоксина, уменьшению содержания провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и прокальцитонина в плазме крови, восстановлению показателей газообмена, отмене необходимости в гемодинамической поддержке прессорными аминами (уже через 2 часа после сорбции). Результаты демонстри-

anti-inflammatory cytokine interleukin-6, restored gas exchange indicators, discontinuation of hemodynamic support by pressor amines as no longer needed (as early as 2 hours after sorption). The results demonstrate clinical efficacy of the selective sorption procedure using Efferon LPS column as a part of combined therapy of a patient with severe post-surgery lung injury.

It is assumed that clinical studies that include the use of novel hemosorbent-based columns would facilitate their proper use as a clinically effective aid for fast correction of postoperative respiratory complications occurring in oncological patients after radical thoracoplasty.

Conflict of interest. The authors represent absence of conflict of interest.

руют клиническую эффективность процедуры селективной сорбции с использованием колонки Эфферон ЛПС, включенной в состав комплексного лечения пациента с тяжелым повреждением легкого, связанного с хирургической травмой легких.

Можно полагать, что расширение клинических исследований с использованием колонок будут способствовать дальнейшему обоснованию их применения как средства быстрой коррекции респираторных послеоперационных осложнений, в том числе — у онкологических больных после радикальных торакопластических операций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Kain T, Lindsay PJ, Adhikari N.K.J., Arabi Y.M., Van Kerkhove M.D., Fowler R.A. Pharmacologic Treatments and Supportive Care for Middle East Respiratory Syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26 (6). DOI: 10.3201/eid2606.200037.
2. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (6): 7–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-7-9.
3. Власенко А.В., Мороз В.В., Голубев А.М., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н., Смелая Т.В. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология.* 2009; 7 (3): 5–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-3-5.
4. Cutts S., Talboys R., Paspula C., Prempeh E.M., Fanous R., Ail D. Adult respiratory distress syndrome. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017; 99 (1): 12–16. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0238.
5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao J., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30183-5.
6. Копицына М.Н., Морозов А.С., Бессонов И.В., Писарев В.М., Лобкова Е.С., Бухарин О.В. Лиганды для селективного удаления бактериальных эндотоксинов грамотрицательных бактерий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2017; (3): 115–126. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-3-115-126.
7. Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood perf.* March 9, 2020. DOI: 10.1159/000507039.
8. Albertine K.H., Soulier M.F., Wang Z., Ishizaka A., Hashimoto S., Zimmerman G.A., Matthay M.A., Ware L.B. Fas and Fas Ligand Are Up-

References

1. Kain T, Lindsay PJ, Adhikari N.K.J., Arabi Y.M., Van Kerkhove M.D., Fowler R.A. Pharmacologic Treatments and Supportive Care for Middle East Respiratory Syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26 (6). DOI: 10.3201/eid2606.200037.
2. Moroz V.V., Golubev A.M. Classification of Acute Respiratory Distress Syndrome. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2007; 3 (6): 7–9. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-7-9.
3. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G., Bulatov N.N., Smelaya T.V. The Pathogenesis and Differential Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Direct and Indirect Etiological Factors. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (3): 5. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-3-5.
4. Cutts S., Talboys R., Paspula C., Prempeh E.M., Fanous R., Ail D. Adult respiratory distress syndrome. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017; 99 (1): 12–16. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0238.
5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao J., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30183-5.
6. Kopitsyna M.N., Morozov A.S., Bessonov I.V., Pisarev V.M., Lobkova E.S., Bukharin O.V. Ligands for selective removal of lipopolysaccharides from gram negative bacteria. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology=Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2017; (3): 115–126. [In Russ.]. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-3-115-126.
7. Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood perf.* March 9, 2020. DOI: 10.1159/000507039.
8. Albertine K.H., Soulier M.F., Wang Z., Ishizaka A., Hashimoto S., Zimmerman G.A., Matthay M.A., Ware L.B. Fas and Fas Ligand Are Up-

- with Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Pathol.* 2002; 161 (5): 1783–1796. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64455-0.
9. Doughty L.A., Nguyen K.B., Durbin J.E., Biron C.A. A Role for IFN- β in Virus Infection-Induced Sensitization to Endotoxin. *J Immunol.* 2001; 166: 2658–2664. DOI: 10.4049/jimmunol.166.4.2658.
 10. Kobosz T. COVID-19 może rozpoczynać się od braku apetytu i biegunki. Co to oznacza dla dalszego przebiegu choroby? https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID_Digestive_Symptoms_AJG_Preproof.pdf.
 11. Kumagai T., Takeyama N., Yabuki T., Harada M., Miki Y., Kanou H., Inoue S., Nakagawa T., Noguchi H. Apheresis of activated leukocytes with an immobilized polymyxin B filter in patients with septic shock. *Shock.* 2010; 34 (5): 461–466. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181e14ca0.
 12. Kushi H., Miki T., Okamoto K., Nakahara J., Saito T., Tanjoh K. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Critical Care.* 2005; 9 (6): 653–661. DOI: 10.1186/cc3815.
 13. Lee C.T., Tu Y.K., Yeh Y.C., Shih P.Y., Chao A., Huang H.H., Cheng Y.J., Yeh Y.C. Behalf of the NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR). Effects of polymyxin B hemoperfusion on hemodynamics and prognosis in septic shock patients. *J. Crit. Care.* 2018; 43: 202–206. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2017.04.035.
 14. Nishibori M., Takahashi H.K., Katayama H., Nishibori M., Mori S., Saito S., Iwagaki H., Tanaka N., Morita K., Ohtsuka A. Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column. *Acta Medica Okayama.* 2009; 63 (1): 65–69. DOI: 10.18926/amo/31855.
 15. Ono S., Kimura A., Hiraki S., Takahata R., Tsujimoto H., Kinoshita M., Miyazaki H., Yamamoto J., Hase K., Saitoh D. Removal of increased circulating CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Surgery.* 2013; 153 (2): 262–271. DOI: 10.1016/j.surg.2012.06.023.
 16. Cutts S., Talboys R., Paspula C., Prempeh E.M., Fanous R., Ail D. Adult respiratory distress syndrome. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017; 99 (1): 12–16. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0238.
 17. Ушакова Н.Д., Кит О.И., Маслов А.А., Меньшенина А.П. Экстракорпоральная детоксикация при абдоминальном сепсисе у онкологических больных. *Общая реаниматология.* 2018; 14 (2): 25–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-25-34.
 18. Морозов А.С., Копицына М.Н., Бессонов И.В., Карелина Н.В., Нuzhdina A.B., Саркисов И.Ю., Павлова Л.А., Цюрупа М.П., Блиникова З.К., Даванков В.А. Селективный сорбент для удаления из крови бактериальных эндотоксинов. *Журнал физ. химии.* 2016; 90 (12): 1876–1882. DOI: 10.7868/S0044453716120165.
 19. Хорошилов С.Е., Никulin A.B., Бессонов И.В., Морозов А.С., Ярема И.В. Эффективность и безопасность нового изделия для ЛПС-селективной гемосорбции (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2018; 14 (6): 51–60. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-51-60.
- Regulated in Pulmonary Edema Fluid and Lung Tissue of Patients with Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Pathol.* 2002; 161 (5): 1783–1796. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64455-0.
9. Doughty L.A., Nguyen K.B., Durbin J.E., Biron C.A. A Role for IFN- β in Virus Infection-Induced Sensitization to Endotoxin. *J Immunol.* 2001; 166: 2658–2664. DOI: 10.4049/jimmunol.166.4.2658.
 10. Kobosz T. COVID-19 może rozpoczynać się od braku apetytu i biegunki. Co to oznacza dla dalszego przebiegu choroby? https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID_Digestive_Symptoms_AJG_Preproof.pdf.
 11. Kumagai T., Takeyama N., Yabuki T., Harada M., Miki Y., Kanou H., Inoue S., Nakagawa T., Noguchi H. Apheresis of activated leukocytes with an immobilized polymyxin B filter in patients with septic shock. *Shock.* 2010; 34 (5): 461–466. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181e14ca0.
 12. Kushi H., Miki T., Okamoto K., Nakahara J., Saito T., Tanjoh K. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Critical Care.* 2005; 9 (6): 653–661. DOI: 10.1186/cc3815.
 13. Lee C.T., Tu Y.K., Yeh Y.C., Shih P.Y., Chao A., Huang H.H., Cheng Y.J., Yeh Y.C. Behalf of the NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR). Effects of polymyxin B hemoperfusion on hemodynamics and prognosis in septic shock patients. *J. Crit. Care.* 2018; 43: 202–206. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2017.04.035.
 14. Nishibori M., Takahashi H.K., Katayama H., Nishibori M., Mori S., Saito S., Iwagaki H., Tanaka N., Morita K., Ohtsuka A. Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column. *Acta Medica Okayama.* 2009; 63 (1): 65–69. DOI: 10.18926/amo/31855.
 15. Ono S., Kimura A., Hiraki S., Takahata R., Tsujimoto H., Kinoshita M., Miyazaki H., Yamamoto J., Hase K., Saitoh D. Removal of increased circulating CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Surgery.* 2013; 153 (2): 262–271. DOI: 10.1016/j.surg.2012.06.023.
 16. Cutts S., Talboys R., Paspula C., Prempeh E.M., Fanous R., Ail D. Adult respiratory distress syndrome. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017; 99 (1): 12–16. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0238.
 17. Ushakova N.D., Kit O.I., Maslov A.A., Men'shenina A.P. Extracorporeal Detoxification in Abdominal Sepsis in Cancer Patients. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2018; 14 (2): 25–34. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-25-34.
 18. Morozov A.S., Kopitsyna M.N., Bessonov I.V., Karelina N.V., Nuzhdina A.V., Sarkisov I.Yu., Pavlova L.A., Tsyurupa M.P., Blinnikova Z.K., Davankov V.A. Селективный сорбент для удаления из крови бактериальных эндотоксинов. *Zhurnal fiz. khimii.* 2016; 90 (12): 1876–1882 [In Russ.]. DOI: 10.7868/S0044453716120165.
 19. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Bessonov I.V., Morozov A.S., Yarema I.V. Efficacy and Safety of a Novel Adsorber for LPS-Selective Hemosorption (Experimental Study). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2018; 14 (6): 51–60. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-51-60.

Поступила 11.04.20

Received 11.04.20

Когнитивный статус и факторы риска когнитивных нарушений у диализных пациентов

А. Е. Хрулев¹, Д. Д. Толбузова¹, Е. А. Плохенко¹, П. А. Егорова²,
С. Н. Сорокоумова³, О. В. Суворова⁴, Д. С. Янкевич⁵

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет,
Россия, 603950, г. Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ,
Россия, 119571, г. Москва, проспект Вернадского, д. 82, стр. 1

³ Российский государственный социальный университет,
Россия, 129226, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1

⁴ Нижегородский государственный педагогический университет им. Козьмы Минина,
Россия, 603950, г. Н. Новгород, ул. Ульянова, д. 1

⁵ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

Cognitive Status and Risk Factors for Cognitive Impairment in Dialysis Patients

Alexey E. Khrulev¹, Dariya D. Tolbuzova¹, Elena A. Plokhenko¹,
Polina A. Egorova², Svetlana N. Sorokoumova³, Olga V. Suvorova⁴, Dmitry S. Yankevich⁵

¹ Privolzhsky Research Medical University,
10/1 Minin and Pozharsky Square, N. Novgorod 603950, Russia

² Russian Academy for National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation,
82 Vernadsky prospect, Bldg. 1, 119571 Moscow, Russia

³ Russian State Social University,
4 Wilhelm Pieck Str., Bldg. 1, 129226 Moscow, Russia

⁴ Kozma Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University,
1 Ulyanov street, 603950 Nizhny Novgorod, Russia

⁵ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
777 Lytkino 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

Для цитирования: А. Е. Хрулев, Д. Д. Толбузова, Е. А. Плохенко, П. А. Егорова, С. Н. Сорокоумова, О. В. Суворова, Д. С. Янкевич. Когнитивный статус и факторы риска когнитивных нарушений у диализных пациентов. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 21–31. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-21-31 [На русск. и англ.]

For citation: Alexey E. Khrulev, Dariya D. Tolbuzova, Elena A. Plokhenko, Polina A. Egorova, Svetlana N. Sorokoumova, Olga V. Suvorova, Dmitry S. Yankevich. Cognitive Status and Risk Factors for Cognitive Impairment in Dialysis Patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (4): 21–31. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-21-31 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Число диализных пациентов ежегодно увеличивается и составляет более 2 млн. человек, при этом доля ежегодного прироста диализных программ исчисляется 6–12%. Отмечается высокая корреляция между наличием когнитивных нарушений и летальностью диализных пациентов, что обуславливает актуальность скрининга когнитивных функций у диализных больных с использованием различных нейропсихологических шкал.

Цель исследования: изучение когнитивного статуса и выявление когнитивных нарушений у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, корригируемой методом программного гемодиализа, а также оценка факторов риска развития когнитивных нарушений у данной категории больных.

Материалы и методы. Обследовали 83 человека в возрасте от 28 до 78 лет (средний возраст 56,7±13,7 лет). Основную группу составили 53 человека, получавшие программный гемодиализ: 23 мужчины и 30 женщин. Средний возраст больных в этой группе составил 58,3±13,3 лет. Группу контроля составили 30 человек без патологии почек: 13 мужчин и 17 женщин. Средний возраст в группе контроля составил 53,6±14,9 лет. Для выявления когнитивных нарушений и оценки нейропсихологического статуса выбрали шкалы MoCA и SLUMS. Использовали методы математической обработки данных исследования: индуктивная статистика, корреляционный анализ.

Результаты. Выявили, что у диализных пациентов когнитивные нарушения встречаются значительно чаще (75,5–81,1% случаев, $p=0,05$) по сравнению с лицами, не имеющими патологии почек. По-

Адрес для корреспонденции:

Светлана Николаевна Сорокоумова
E-mail: 4013@bk.ru

Correspondence to:

Svetlana N. Sorokoumova
E-mail: 4013@bk.ru

казали большую чувствительность шкалы SLUMS по отношению к MoCA ($p=0,05$, доверительный интервал / ДИ — 95,0%). Факторами риска развития когнитивных нарушений у диализных пациентов являлись увеличение стажа диализа и возраста больных ($rs=-0,298^*$, низкий расчетный индекс адекватности диализа по мочеине (Kt/V менее 1,2).

Заключение. У диализных пациентов определяется высокий риск развития когнитивных нарушений, для своевременного выявления которых практикующим врачам рекомендуется использовать скрининговые нейропсихологические исследования. Наличие когнитивных нарушений, по результатам тестирования, является показанием к консультации специалиста.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; программный гемодиализ; когнитивные нарушения; нейропсихологическое исследование; MoCA; SLUMS

Summary

The number of dialysis patients is increasing every year and is estimated to be more than 2 million, with an annual increase of 6–12% in dialysis programs. There is a high correlation between cognitive impairment and mortality in dialysis patients, which suggests the relevance of screening cognitive functions in dialysis patients using different neuropsychological scales.

Aim of the study was to test the cognitive status and identify cognitive impairment in patients with terminal stage of chronic kidney disease treated using program hemodialysis, as well as to evaluate risk factors for cognitive impairment in this category of patients.

Material and methods. 83 patients aged 28 to 78 years (mean age 56.7 ± 13.7 years) were examined. The main group included 53 people who received program hemodialysis, of them 23 men and 30 women. The mean age of patients in this group was 58.3 ± 13.3 years. The control group composed of 30 individuals without kidney diseases, including 13 men and 17 women. The mean age in the control group was 53.6 ± 14.9 years. The MoCA and SLUMS scales were chosen for detecting cognitive impairment and assessment of neuropsychological status. We used mathematical methods of research data processing such as inductive statistics and correlation analysis.

Results. Cognitive impairment was found to be significantly more frequent in dialysis patients (75.5–81.1% of cases, $P=0.05$) compared to those without kidney pathology. The SLUMS scale was shown to be more sensitive than MoCA ($P=0.05$, CI 95.0%). The risk factors of cognitive impairment in dialysis patients included increased dialysis duration, age ($rs=-0.298$) and low estimated urea dialysis adequacy index (Kt/V less than 1.2).

Conclusion. A high risk of cognitive impairment is common in dialysis patients. For its timely detection, the screening neuropsychological test are recommended to be used by clinicians. Cognitive impairment, diagnosed by the tests, is an indication for a specialist consultation.

Keywords: chronic kidney disease; program hemodialysis; cognitive impairment; neuropsychological study; MoCA; SLUMS

DOI:10.15360/1813-9779-2020-4-21-31

Введение

С развитием технологий коррекции терминальной почечной недостаточности (ТПН) возникла необходимость перевода пациентов на заместительную почечную терапию (ЗПТ), а именно: программный гемодиализ, перитонеальный диализ или функционирующий почечный трансплантат. Число пациентов, получающих ЗПТ, ежегодно увеличивается и составляет во всем мире более 2 млн. человек, при этом доля ежегодного прироста диализных программ исчисляется 6–12% [1]. По данным Российского диализного общества на 31 декабря 2018 г. в нашей стране ЗПТ получали 54953 больных с ТПН. В общей структуре пациентов, получающих ЗПТ, прослеживается отчетливая тенденция к увеличению доли программного гемодиализа, удельный вес которого в 2018 году достиг 77,6%.

В ходе эпидемиологических исследований была выявлена отчетливая зависимость между снижением скорости клубочковой фильтрации

Introduction

The technological advances in the management of terminal renal failure (TRF) made it necessary to switch patients to renal replacement therapy (RRT) including program hemodialysis, peritoneal dialysis or a functioning kidney transplant. The number of patients receiving RRT is increasing annually, with more than 2 million people worldwide, and the annual rate of increase in dialysis programs ranges from 6 to 12% [1]. According to the Russian Dialysis Society as of December 31, 2018, 54953 patients with TRF were receiving RRT in Russia. The proportion of patients on program hemodialysis in the overall structure of patients receiving RRT shows a distinct tendency to increase reaching 77.6% in 2018.

The epidemiological studies revealed a definite relationship between the reduced glomerular filtration rate and high cardiovascular mortality in dialysis patients [2, 3], which is extremely strong in patients on RRT [4]. In TRF vascular remodeling progresses, new vascular risk factors directly related

и высокой сердечно-сосудистой летальностью диализных пациентов [2, 3], доля которой крайне высока среди пациентов, находящихся на ЗПТ [4]. При развитии ТПН в организме продолжается ремоделирование сосудистого русла, усугубляются и добавляются новые сосудистые факторы риска, непосредственно связанные с самой процедурой диализа, прогрессируют цереброваскулярные нарушения [5]. Известно, что у диализных пациентов многократно увеличивается риск как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения, и, как следствие, усугубляется риск развития когнитивных нарушений (КН), снижается качество жизни [6, 7]. По данным мета-анализа, проведенного Etgen T. в 2012 г., хроническая болезнь почек является статистически значимым независимым соматическим фактором риска развития КН [8]. В доступной литературе отмечается высокая корреляция между наличием КН и летальностью пациентов с ТПН.

Согласно международным клиническим рекомендациям при подозрении или развитии у пациента КН практикующим врачам рекомендована регулярная оценка и мониторинг когнитивного статуса с использованием нейропсихологических шкал. Перед врачом встает проблема оптимального выбора той или иной скрининговой шкалы для оценки высших психических функций у пациента. В соответствии с международными и национальными клиническими рекомендациями для выявления и оценки выраженности дементных расстройств используются различные нейропсихологические тесты, например: краткая шкала оценки психического статуса (*англ.* Mini-mental State Examination, MMSE) и тест Мини-Ког (*англ.* Mini-Cog), удобные по временным затратам на их проведение, однако обладающие низкой чувствительностью и специфичностью в выявлении додементных КН. В настоящее время одним из широко используемых, обладающий хорошей доказательной базой, и одним из наиболее чувствительных и специфичных скрининговых тестов для выявления легких и умеренных КН, считается Монреальская шкала оценки когнитивных функций (*англ.* Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [9–11]. Эти данные подтверждаются результатами мета-анализа, проведенного в Китайском университете Гонконга в 2015 году [12]. Однако позднее, в исследовании Carson N., и др., 2018, была проведена повторная оценка критериев применения шкалы MoCA. Показано, что изначально предложенные отсекающие точки в 26/30 приводят к гипердиагностике и появлению большого количества ложноположительных результатов, особенно среди лиц пожилого возраста или у лиц с низ-

to the dialysis procedure appear and become more prominent contributing to advanced cerebrovascular disease [5]. Dialysis patients are known to have considerably higher risk of both acute and chronic cerebrovascular disorders, and as a result, cognitive impairment (CI) and low life quality are increasingly seen [6, 7]. According to meta-analysis by T. Etgen (2012), chronic kidney disease is a significant independent risk factor for cognitive impairment [8]. We found a high correlation of CI and mortality in patients with TRF in the available literature.

According to the international clinical guidelines, when CI is suspected or already present, a regular assessment and monitoring of the cognitive status using neuropsychological scales is recommended. The clinician faces the challenge of choosing the optimal screening scale for evaluating the patient's higher mental functions. In accordance with international and national clinical guidelines, various neuropsychological tests are used to detect and assess the severity of dementia, such as the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Mini-Cog test, which are time-saving but have low sensitivity and specificity in detecting pre-dementia CI. The Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) is currently one of the most widely used, well-established and most sensitive and specific screening tests for mild and moderate CI [9–11]. Its performance was proved by a meta-analysis of Chinese University of Hong Kong in 2015 [12]. However, later, in a study by Carson N., et al. (2018), the criteria for MoCA scale application were reassessed. The initial cutoff points of 26/30 have been shown to result in overdiagnosis and a large number of false positives, especially among the elderly or those with low education level [13]. In 2006, an alternative neuropsychological assessment scale, the University of Saint Louis Mental Status (SLUMS) was developed, which is relatively little known to practitioners to date. Evidence suggests that this scale could be used for the timely diagnosis of pre-dementia CI [11, 14, 15]. In a recent analysis of CI assessment in clinical studies (2018), this questionnaire, along with a number of other neuropsychological tools, was characterized as promising, with special mentioning of the fact that its effectiveness as a criterion for evaluating cognitive functions was not assessed in different populations [11].

All mentioned above determines the relevance of screening of cognitive functions in patients on program hemodialysis using various neuropsychological scales.

The objective of the present study is to examine the cognitive status and identify cognitive impairment in patients with terminal chronic kidney disease controlled by program hemodialysis, as well as to assess risk factors for cognitive impairment in this category of patients.

ким уровнем образования [13]. В 2006 г. была разработана альтернативная шкала оценки нейропсихологического статуса по методике Сент-Луисского университета (англ. Saint Louis University Mental Status, SLUMS), относительно малоизвестная до настоящего времени среди практикующих врачей. Приводятся данные о возможном использовании данной шкалы с целью своевременной диагностики додементных КН [11, 14, 15]. В недавнем аналитическом обзоре (2018 г.), посвященном оценке КН в клинических исследованиях, данный опросник, наряду с рядом других нейропсихологических инструментов, характеризовался как обладающий многообещающим потенциалом, при этом отдельно оговаривалось, что его эффективность в качестве критериев оценки когнитивных функций не была оценена в различных популяциях [11].

Все вышесказанное обуславливает актуальность скрининга когнитивных функций у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, с использованием различных нейропсихологических шкал.

Цель исследования — изучение когнитивного статуса и выявление когнитивных нарушений у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, корригируемой методом программного гемодиализа, а также оценка факторов риска развития когнитивных нарушений у данной категории больных.

Материал и методы

Обследуемые пациенты находились на плановом амбулаторном лечении в отделении гравитационной хирургии крови и гемодиализа Нижегородской областной клинической больницы им. Н. А. Семашко в 2018–2019 гг.

Включение пациентов в данное рандомизированное контролируемое клиническое исследование параллельных групп проводили методом сплошной выборки. Критериями включения были: возраст от 18 до 85 лет; наличие диализной стадии хронической болезни почек, стаж программного гемодиализа более 1 года; адекватность проводимого программного гемодиализа (не менее 3 сеансов в неделю, не менее 4 часов/сеанс, расчетный индекс адекватности диализа по мочеvine (Kt/V) не менее 1,2, рассчитываемый на основании доли снижения мочевины, потери веса во время процедуры диализа, время диализа и веса больного); способность понимать инструкции врача-исследователя, отсутствие приема психотропных препаратов, подписанное информированное согласие пациента. Критериями не-включения/исключения в/из исследования считали наличие преморбидной соматической или психической патологии в стадии декомпенсации, требующей срочной консультации смежных специалистов или экстренной госпитализации в стационар; наличие у обследуемого клинически выраженной депрессии (оценка по гериатрической шкале депрессии более 6

Materials and Methods

The studied patients were undergoing elective outpatient treatment at the Department of Gravitational Blood Surgery and Hemodialysis of the Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital in 2018–2019.

The patients were included into randomized controlled clinical trial with parallel groups using the continuous sampling method. The inclusion criteria were age from 18 to 85 years; dialysis stage of chronic kidney disease, duration of program hemodialysis more than 1 year; adequate program hemodialysis (3 and more sessions per week, 4 and more hours/session, urea hemodialysis adequacy index (Kt/V) not less than 1,2, calculated using the percentage of urea reduction, weight loss during dialysis procedure, duration of dialysis and patient's weight); the ability to understand the physician's instructions, no current use of psychotropic drugs, informed consent signed by the patient. The criteria of non-inclusion/exclusion were pre-existent decompensated somatic or mental disease requiring an urgent specialist consultation or emergency hospital admission; clinically significant depression (more than 6 points on the geriatric depression scale); significant CI preventing understanding the researcher's instructions; current use of medications with a likely risk of cognitive impairment (sedatives, neuroleptics, and other drugs with possible sedative effect).

A total of 83 people were studied, of whom 36 (43.4%) were men and 47 (56.6%) were women aged 28 to 78 (mean age 56.7 ± 13.7 years). Patients were divided into main and control groups. The main group composed of 53 subjects with terminal CKD receiving program dialysis. The control group included 30 participants without kidney disease.

The patients were allocated to the main and control groups using the stratified selection method, which increased generalizability of the study findings. For this purpose, the parameters, which could influence the variability of the studied cognitive status (sex, age and education level, presence/absence of kidney disease in the patients of the department), were registered. We determined the percentage ratio of the differing groups/strata in the general population and recreated the percentage ratio of corresponding subgroups in the experimental samples.

Choice in the sub-sample was made based on random selection by strata from the clinic database. After that, the equivalence of the experimental and control groups for the main socio-demographic parameters was tested using inductive statistics. Detailed description of the studied groups and assessment of statistical significance of differences in socio-demographic parameters are presented in table 1.

The results of testing demonstrate similarity of studied socio-demographic parameters in the main and control groups (table 1, $P > 0.05$).

The following criteria were used for the interpretation of results. The maximal number of points in both scales that could be scored was 30. In the MOSA scale, 26 points and more were considered as normal values, the number of points < 26 indicated CI [9]. On the SLUMS scale, normal cognitive status corresponded to 27–30 points for people with higher or vocational secondary education, and 25–30 points for people with secondary general education. Mild cognitive impairment (MCI) was

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп по возрасту, полу и уровню образования.
Table 1. Characteristics of the studied groups by age, sex and level of education.

Parameters	Values in groups		P
	Main, n=53	Control, n=30	
Gender			P>0.05
Male	43.4%	43.3%	
Female	56.6%	56.7%	
Age			P>0.05
<55 years old	40.2%	43.3%	
55–64 years old	32.1%	28.35%	
≥65 years old	27.7%	28.35%	
Mean age, years	58.3±13.3	53.6±14.9	
Education level			P>0.05
Higher education	38.3%	36.7%	
Vocational secondary education	36.6%	36.7%	
Secondary general education	25.1%	26.7%	

Note. For percentage data, the differences by gender, age and education level were estimated using non-parametric methods. For each parameter and category, the chi-square Pearson criterion with Yates continuity correction was applied to the 2×2 contingency tables with independent samples. For comparison of data (mean age in the main and control groups) the parametric method, Student's *t*-test was applied. The double composite Kolmogorov–Smirnov test showed normality of metric age data ($P>0.05$).

Примечание. Values in groups — значения в группах. Для табл. 1–4: gender — пол; main — основная; control — контрольная; male — мужчины; female — женщины; years old — лет; mean age, years — средний возраст, лет; education — образование; level — категория; higher — высшее; vocational secondary — среднее специальное; secondary general — среднее общее. Для процентных данных оценку различий по полу, возрасту и категориям образования проводили с помощью непараметрических методов. Для каждого показателя и категории применялся критерий хи-квадрат критерий Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса для таблиц сопряженности 2×2 с независимыми выборками. Для сопоставления данных (средний возраст в основной и контрольной группах) применяли параметрический метод — *t*-критерий Стьюдента для равных дисперсий (по Ливиню). Проверка на нормальность распределения метрических данных возраста показала достаточное соответствие по критерию Колмогорова–Смирнова, двойному составному критерию, ($P>0,05$).

баллов); наличие выраженных КН, делающих невозможным понимание инструкций пациентом; прием лекарственных препаратов с вероятным риском снижения когнитивных функций (транквилизаторы, нейролептики и др. лекарственные средства с возможным седативным действием).

Всего в ходе наблюдения обследовали 83 человека, из них 36 мужчин (43,4%) и 47 женщин (56,6%) в возрасте от 28 до 78 лет (средний возраст 56,7±13,7 лет). Пациентов разделили на основную и контрольную группы. Основную группу составили 53 человека с терминальной стадией ХБП, получающие ПГД. Контрольную группу составили 30 человек без патологии почек.

Выборки испытуемых в основную и контрольную группу формировали методом стратифицированного отбора, что позволило повысить возможность генерализации выводов исследования. Для этого определяли качества, которые могут влиять на изменчивость изучаемого признака — когнитивного статуса (пол, возраст и уровень образования, наличие/отсутствие заболевания почек у пациентов отделения). Определяли процентное соотношение численности различающихся по этим качествам групп/страт в генеральной совокупности и воссоздавали процентное соотношение соответствующих подгрупп в экспериментальных выборках.

Отбор в подвыборке осуществляли на основе случайного отбора по стратам из базы клиники. После чего, эквивалентность опытной и контрольной групп по основным социально-демографическим показателям проверяли методами индуктивной статистики. Подробную характеристику исследуемых групп и оценку статистической значимости различий в социально-демографических показателях представили в табл. 1.

documented with a score of 21 to 26 in patients with higher or vocational secondary education and 20 to 24 in participants with secondary general education. The number of points ≤20 corresponded to severe CI (dementia) in subjects with higher or vocational secondary education, and ≤19 points was diagnostic for dementia in those with secondary general education) [15].

The study was conducted in compliance with the Helsinki Declaration and approved by the Privolzhsky Medical Research University ethics committee. Informed consent was obtained from each patient.

Statistical data analysis was done retrospectively using the Microsoft Excel, STATGRAPHICS Centurion, Statistica, SPSS software.

In order to test statistical hypotheses of differences (H0/H1) between the variables, we used non-parametric statistics such as Pearson's Chi-square criterion (adjusted by Yates correction) for 2×2 continuity tables for independent samples to estimate the binary differences (sex, age, education); Mann–Whitney *U*-criterion for data in the MoCA and SLUMS rank scales for cognitive status assessment; the Student's *t*-test for independent samples when comparing metric data after the Kolmogorov–Smirnov test for normality, and the Spearman rank correlation test.

Results and Discussion

The cognitive impairment (MoCA<26 scores) was found in 40 patients (75.5%) from the main group, of whom 18 were women (45%) and 22 were men (55%). In the control group, CI was diagnosed in only 8 patients (26.7%), of whom 6 women (75%) and 2 men (25%).

There were no statistically significant differences in cognitive status between the main and

Результаты проверки статистических гипотез о сходстве всех сравниваемых социально-демографических показателей позволяют использовать данные выборки в качестве основной и контрольной группы ($p > 0,05$, табл.1).

Интерпретацию результатов проводили по следующим критериям. Максимальное количество баллов в обеих шкалах, которое можно было набрать, равнялось 30. В шкале MoCA 26 баллов и более считали нормальным результатом, количество баллов < 26 указывало на наличие КН [9]. В шкале SLUMS нормальный когнитивный статус соответствовал 27–30 баллам у людей с высшим или средним специальным образованием и 25–30 баллам — у людей со средним общим образованием. О наличии легких и умеренных когнитивных нарушений (англ. mild cognitive impairment, MCI) свидетельствовал результат от 21 до 26 баллов при высшем или среднем специальном образовании и от 20 до 24 баллов — при среднем общем образовании. Количество баллов ≤ 20 соответствовало выраженным (дементным) КН при высшем или среднем специальном образовании (≤ 19 баллов — при наличии среднего общего образования) [15].

Данное исследование провели в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получили информированное согласие.

Статистическую обработку данных проводили ретроспективно методом вариационной статистики с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel», «STATGRAPHICS Centurion», «Statistica», «SPSS».

В целях проверки статистических гипотез о различиях (нулевая H_0 / альтернативная H_1) в показателях экспериментальных групп методами индуктивной статистики использовали непараметрические методы: Хи-квадрат критерий Пирсона (с поправкой на непрерывность Йетса) для таблиц сопряженности 2×2 с независимыми выборками для оценки различий процентных данных в дихотомической форме (пол, возраст, образование); U — критерий Манна-Уитни для данных в ранговых шкалах при сопоставлении данных общего когнитивного статуса в ранговых шкалах по основным методикам MoCA, и SLUMS; t -критерий Стьюдента для независимых выборок при сравнении метрических данных при условии проверки на нормальность критерием Колмогорова–Смирнова и двойным составным критерием (сравнение данных о возрасте в метрических шкалах), ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты и обсуждение

При исследовании когнитивного статуса с помощью шкалы MoCA в основной группе КН (MoCA < 26 баллов) выявили у 40 пациентов (75,5%), из них 18 женщин (45%) и 22 мужчины (55%). В группе контроля при использовании данного теста КН обнаружили только у 8 человек (26,7%), из которых — 6 женщин (75%) и 2 мужчины (25%).

При сравнении результатов, полученных по шкале MoCA, статистически значимых различий по когнитивному статусу у испытуемых

control groups (Mann–Whitney U -criterion) when comparing the MoCA results ($P > 0.05$).

A detailed characterization of patients with CI according to MoCA scale is presented in table 2.

When studying the cognitive functions using the SLUMS scale, cognitive dysfunction was found in 43 patients (81.1%) of main group, of whom 19 were men (44.2%) and 24 women (55.8%). Of these, mild and moderate CI was identified in 23 patients (53.5%) and dementia was diagnosed in 20 patients (46.5%).

In the control group, CI was found in 12 patients (40%), of them 5 men (41.7%) and 7 women (58.3%), who had mild and moderate CI (9 patients, 75%) and dementia (3 patients, 25%).

A comparison of the results of cognitive function measurements in the main and control groups using the SLUMS scale showed statistically significant differences in the Mann–Whitney U -criterion ($P < 0.04$). A detailed characterization of patients with CI using the SLUMS scale is shown in table 3.

When analyzing the structure of CI in patients on program hemodialysis using both the MoSA and the SLUMS test, we noted impaired memory and learning skills, visuospatial abilities, executive skills, verbal skills, particularly fluency of speech. Such skills as naming, attention and orientation were relatively preserved.

Thus, the study found that in TRF patients on program hemodialysis, CI was significantly more common than in those without kidney disease, which was confirmed by the results of both scales. The SLUMS scale showed a higher CI detection rate in the main group, which was 81.1%. When using the MoCA test in the same group, CI was found in 75.5% of participants.

This fact can probably be explained by the fact that the SLUMS scale allows to diagnose mild and moderate CI due to grading of CI severity based on the score, as well as it takes into account the education level of patients. Whereas the MoCA scale identifies CI without any further grading.

In the second stage of the study, the sensitivity of SLUMS and MoCA scales was compared by assessing the overall cognitive status of both scales in patients with CI in the main and control groups. Cognitive impairment of patients in both groups was confirmed by a neuropsychologist's conclusion.

The parametric Student's t -test for equal dispersions was used to compare the data of mean age and dialysis duration in the main and control groups of patients with CI diagnosed by MoCA and SLUMS. A pairwise comparison of age values in sub-samples revealed no statistical significance of differences. Comparative characteristics of the age values of patients with CI diagnosed by MoCA and SLUMS is demonstrated in table 4.

During the quantile analysis of the final scores on the compared scales we found statistically significant differences in the Student's t -test between the

Таблица 2. Характеристика пациентов с наличием КН по возрасту, полу и уровню образования (при использовании шкалы MoCA).**Table 2. Characterization of patients with cognitive impairment by age, gender and educational level (using the MoCA scale).**

Parameters	Values in groups (MoCA<26)	
	Main, <i>n</i> =40	Control, <i>n</i> =8
Gender		
Male	55%	25%
Female	45%	75%
Age		
<55 years old	22.5%	12.5%
55–64 years old	32.5%	25%
≥65 years	45%	62.5%
Mean age, years	64.0±7.5	60.1±12.3
Education level		
Higher education	15%	12.5%
Vocational secondary education	67.5%	25%
Secondary general education	17.5%	62.5%
Results and significance		
Mean score on		
MoCA scale	20.7±2.96	21.3±1.3
<i>P</i> -value	<i>P</i> >0.05	

Примечание. Для табл. 2, 3: values in groups — значения в группах; Mean score on scale — средний балл по шкале; results and significance — результаты и статистическая значимость.

из основной и контрольной групп (*U*-критерий Манна–Уитни) не выявили (*p*>0,05).

Подробную характеристику пациентов с наличием КН по данным шкалы MoCA представили в табл. 2.

При исследовании когнитивных функций основной группы с помощью шкалы SLUMS КН выявили у 43 пациентов (81,1%), из них 19 мужчин (44,2 %) и 24 женщины (55,8 %). Из них легкие и умеренные КН выявили у 23 пациентов (53,5%), деменцию — у 20 человек (46,5%).

В группе контроля КН выявили у 12 человек (40%): 5 мужчин (41,7%) и 7 женщин (58,3%), среди которых легкие и умеренные КН отмечали у 9 пациентов (75%), у 3 пациентов (25%) выявили деменцию.

Сравнение результатов измерения когнитивных функций у респондентов из основной и контрольной групп с помощью шкалы SLUMS показало статистически значимые различия по *U*-критерию Манна–Уитни (*p*<0,04). Подробную характеристику пациентов с наличием КН по данным шкалы SLUMS представили в табл. 3.

Необходимо отметить, что, при анализе структуры КН у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, по результатам использования и теста MoCA, и теста SLUMS в первую очередь, страдали функции памяти и обучения, зрительно-конструктивные функции, исполнительные функции, вербальная функция, а именно — беглость речи. Такие функции как называние, внимание и ориентация были относительно сохранены.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявили, что у пациентов с ТПН, находящихся на программном гемодиализе, КН встречаются значительно чаще по сравне-

distributions of the MoCA and SLUMS test results (*P*=0.05). The normality of data was established through confirmed null hypothesis using Kolmogorov–Smirnov criterion and a double composite criterion (*P*>0.05), which allowed to apply the Student's *t*-test for equal dispersions using Levene's test.

The quantile analysis results showing statistically significant differences between the results of cognitive function measurement by MoCA and SLUMS scales in the main group can be seen in fig. 1.

As a result of the quantile analysis, we can conclude the feasibility of both scales for screening of CI in dialysis patients, however, the SLUMS scale appears to be more sensitive than MoCA in the cognitive functions assessment in patients with TRF which was illustrated in fig. 1. Both scales evaluate the same cognitive domains: time and space orientation, calculation, speech, delayed recall, attention, executive function, visuospatial ability, memory. According to our study, the use of SLUMS scale has been more appropriate due to the higher sensitivity in detection of mild and moderate CI, as well as the shorter time required for the test.

Multiple regression modelling was performed next in order to determine the factors influencing CI development in patients on program hemodialysis.

The scatterplot showing a statistically significant correlation (*P*=0.04) between the patient's dialysis duration in years and cognitive decline (according to SLUMS scale) is demonstrated in fig. 2.

The correlation revealed shows that cognitive decline (in particular, according to the SLUMS scale) in patients on program hemodialysis increases with an increase in the dialysis duration.

According to the Spearman correlation analysis, there was a significant inverse relationship between CI and the age of the patients (*r*s=–0.297,

Таблица 3. Характеристика пациентов с наличием КН по возрасту, полу и уровню образования (при использовании шкалы SLUMS).**Table 3. Characterization of patients with cognitive impairment by age, gender and educational level (using the SLUMS scale).**

Parameters	Values in groups	
	Main, <i>n</i> =43	Control, <i>n</i> =12
Mild to moderate cognitive impairment	23	9
Gender		
Male	47.8%	33.3%
Female	52.2%	66.7%
Age		
<55 years old	39.1%	55.6%
55–64 years old	30.4%	22.2%
≥65 years	30.4%	22.2%
Mean age, years	58.1±12.9	49.6±14.5
Education level		
Higher education	21.7%	22.2%
Vocational secondary education	69.6%	44.5%
Secondary general education	8.7%	33.3%
Severe cognitive impairment (dementia)	20	3
Gender		
Male	40%	33.3%
Female	60%	66.7%
Age		
<55 years old	10%	0
55–64 years old	35%	0
≥65 years	55%	100%
Mean age, years	62.4±10.5	65±1.6
Education level		
Higher education	15%	33.3%
Vocational secondary education	60%	33.3%
Secondary general education	25%	33.3%
Results and significance		
Mean score on		
SLUMS scale	16.3±2.7	21±1.2
<i>P</i> -value	<i>P</i> =0.04	

Примечание. Mild to moderate cognitive impairment — легкие и умеренные КН; severe ... (dementia) — выраженные (деменция).

нию с лицами, не имеющими патологии почек, что подтверждалось результатами обеих шкал. Шкала SLUMS показала более высокий процент выявления КН в основной группе — 81,1%. При использовании теста MoCA в этой же группе КН выявили у 75,5% респондентов.

Данный факт, по-видимому, может быть объяснен тем, что шкала SLUMS позволяет диагностировать легкие и умеренные КН за счет наличия градации по степени тяжести КН в зависимости от набранного балла, а также учета уровня образования пациентов. Тогда как шкала MoCA определяет наличие КН, не разделяя их по степени тяжести.

На втором этапе работы с целью сравнения чувствительности шкал SLUMS и MoCA было проведено сопоставление результатов измерения общего когнитивного статуса обеих шкал для лиц с наличием КН в основной и контрольной группах. Факт наличия КН у пациентов обеих групп был подтвержден заключением нейропсихолога.

Для сопоставления данных среднего возраста и стажа диализа в основной и контрольной группах пациентов с наличием КН по данным

P=0.05). Therefore, increased age had a significant adverse effect on cognitive functions in the dialysis patients (*P*=0.05). There was also a weak but significant correlation between cognitive status values and the adequacy of dialysis frequency (*P*=0.05).

Hence, the practitioners should be aware of the following risk factors for cognitive impairment in dialysis patients: dialysis duration in years, age, and efficiency of dialysis (estimated urea Kt/V dialysis adequacy index).

Conclusion

The results of the study show that in patients on program hemodialysis, cognitive impairment occurs much more frequently (in 75.5–81.1% of cases, *P*=0.05) compared to those without kidney disease. Terminal renal failure and program hemodialysis, regardless of gender and education level, can directly affect the development of cognitive impairment.

Screening assessment of the neuropsychological status of dialysis patients requires the use of various neuropsychological scales, particularly SLUMS and MoCA. As a result of the analysis, the higher sensitivity of SLUMS scale vs MoCA in the

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов с наличием КН в основной группе и группе контроля (по данным шкал MoCA и SLUMS).**Table 4. Comparative characteristics of patients with cognitive impairment in the main and control groups (according to the MoCA and SLUMS scales).**

Parameters	Main group		Control group	
	MoCA	SLUMS	MoCA	SLUMS
Mean age, years	64.0±7.5	60.1±12	60.1±12.3	53.4±14.3
P-value	P=0.08		P=0.07	
Dialysis duration (years)	7.4±4.8	7.5±4.7	0	0
P-value	P>0.05		NA	

Note. NA — non-applicable.**Примечание.** NA — не применимо; dialysis duration (years) — стаж диализа (годы).

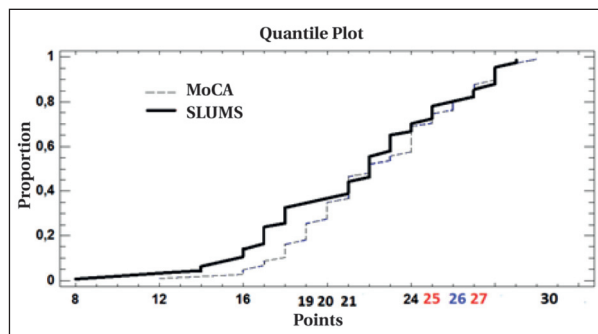
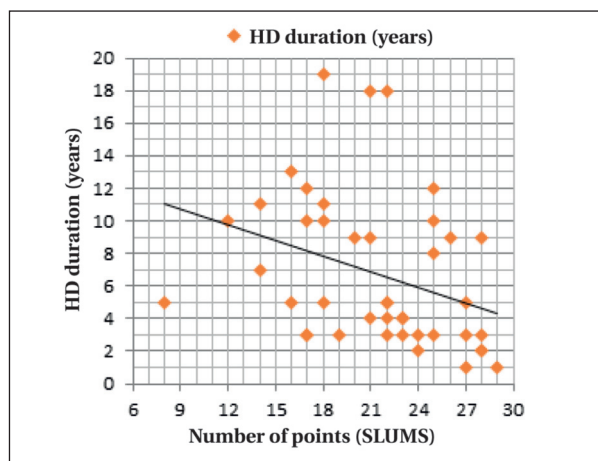
MoCA и SLUMS применяли непараметрический метод *t*-критерий Стьюдента для равных дисперсий по Ливиню. Попарное сравнение показателей возраста в подвыборках позволило выявить отсутствие статистической значимости различий. Сравнительную характеристику показателей возраста пациентов с наличием КН по данным MoCA и SLUMS представили в табл. 4.

При проведении квантильного анализа итоговых баллов по сравниваемым шкалам обнаружили статистически значимые различия по *t*-критерию Стьюдента между распределениями результатами тестов MoCA и SLUMS ($p=0,05$). Проверка на нормальность распределения баллов по обеим шкалам подтвердила H_0 с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и двойному составному критерию ($p>0,05$), что позволило применять *t*-критерий Стьюдента для равных дисперсий по критерию Ливиня.

Квантильный анализ, отражающий статистически значимые различия между результатами измерения когнитивных функций шкалами MoCA и SLUMS в основной группе представили на рис. 1.

В результате проведенного квантильного анализа можно сделать выводы о применимости обеих шкал для скрининга КН у диализных пациентов, однако можно утверждать о большей чувствительности шкалы SLUMS по отношению к MoCA в оценке когнитивных функций пациентов с ТПН, что было наглядно представлено выше (рис. 1). Необходимо отметить, что обе шкалы оценивают одинаковые когнитивные домены: ориентацию во времени и пространстве, вычисление, речь, отсроченное воспроизведение информации, внимание, зрительно-конструктивные и исполнительные навыки, память. По результатам данного исследования использование шкалы SLUMS являлось более целесообразным ввиду более высокой чувствительности выявления легких и умеренных КН, а также меньшего количества времени, которое требовалось для проведения теста.

С целью определения факторов, влияющих на развитие КН у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, на следующем этапе работы провели множественное регрессионное моделирование.

**Рис. 1. Квантильный анализ, отражающий статистически значимые различия в показателях общего когнитивного статуса, измеренных шкалами MoCA и SLUMS в основной группе.****Fig. 1. Quantile analysis reflecting the statistically significant difference between the results of the MoCA and SLUMS scales in the main group.****Примечание.** Proportion — доля единицы; points — итоговые баллы по шкалам (30-max); quantile plot — простой квантильный график.**Рис. 2. Диаграмма рассеивания, отражающая статистически значимую корреляцию между стажем диализа пациента и ухудшением его когнитивных функций (по шкале SLUMS).****Fig. 2. The scatter chart reflecting a statistically significant correlation between the dialysis experience of the patient and the deterioration of his cognitive functions (on the SLUMS scale).****Примечание.** HD duration (years) — стаж гемодиализа (лет); number of points (SLUMS) — баллы.

Диаграмму рассеивания, отражающую статистически значимую корреляцию ($p=0,04$) между стажем диализа пациента (продолжительность нахождения пациента на программном гемодиализе, в годах) и ухудшением его когнитивных функций (по шкале SLUMS) представил на рис. 2.

Выявленная зависимость отражает ухудшение когнитивных показателей (в частности, по шкале SLUMS) пациентов, находящихся на программном гемодиализе, с увеличением стажа диализного пациента.

По результатам корреляционного анализа по Спирмену получили статистически значимую обратную зависимость между показателем КН и возрастом пациентов ($rs=-0,297^*$, $p=0,05$). Следовательно, увеличение возраста давало статистически значимое отрицательное влияние на когнитивные функции диализного пациента ($p=0,05$). Также отметили слабую, но статистически значимую корреляционную связь между показателями когнитивного статуса и адекватностью дозы диализа ($p=0,05$).

Практикующему врачу в качестве факторов риска развития КН у диализных пациентов в логике выявленных нами приоритетов необходимо обращать внимание на следующие показатели: стаж диализа больного, его возраст и эффективность проводимой у него диализной терапии (расчетный индекс адекватности диализа по мочеvine Kt/V).

Заключение

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, КН встречаются значительно чаще (75,5–81,1% случаев, $p=0,05$) по сравнению с лицами, не имеющими патологии почек. Наличие ТПН и нахождение пациента на программном гемодиализе, вне зависимости от пола и уровня образования, непосредственно могут влиять на развитии у него КН.

Для скрининговой оценки нейропсихологического статуса диализных пациентов необходимо использование различных нейропсихологических шкал: в частности, возможно применение шкал SLUMS и MoCA. В результате проведенного анализа показана большая чувствительность шкалы SLUMS по отношению к MoCA в оценке когнитивных функций пациентов с ТПН.

Факторами риска развития КН у лиц, получающих программный гемодиализ,

cognitive function assessment of patients with TRF has been shown.

Greater dialysis duration and age of patients, as well as low estimated urea dialysis adequacy index (Kt/V less than 1.2) can be considered as risk factors for CI in program hemodialysis.

The findings indicate the need to inform practitioners about the high risk of CI development in dialysis patients and the importance of timely diagnosis of cognitive disorders using various neuropsychological scales. Detection of CI using the available scales should prompt a specialist consultation. Specific therapeutic strategies for CI correction in patients on program hemodialysis have not yet been developed and include common guidelines on management of moderate CI in general population. International and national clinical guidelines emphasize withdrawal of concomitant drug treatment with potential risk of cognitive decline, revision and correction of modifiable cognitive and vascular risk factors, regular physical exercise and cognitive training, and medication therapy of cognitive impairment.

можно считать увеличение стажа диализа и возраста больных, а также низкий расчетный индекс адекватности диализа по мочеvine (Kt/V менее 1,2).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости информирования практикующих врачей о высоком риске развития КН у диализных пациентов и необходимости своевременной диагностики когнитивных расстройств с использованием различных нейропсихологических шкал. Наличие КН, по результатам использования последних, является показанием к консультации специалиста. Специфические терапевтические стратегии коррекции КН у пациентов, получающих программный гемодиализ, в настоящий момент не разработаны, и включают в себя общие рекомендации по ведению умеренных КН в общей популяции. Международные и национальные клинические рекомендации направлены на отмену сопутствующей лекарственной терапии с потенциальным риском когнитивного снижения, пересмотре и коррекции модифицируемых факторов когнитивного и сосудистого рисков у конкретного пациента, регулярные физические упражнения и когнитивные тренировки, а также необходимость использования фармакологических методов коррекции.

Литература

1. Шутлов А.М. Хроническая болезнь почек — глобальная проблема XXI века. *Клиническая медицина*. 2014; 92 (5): 5–10.
2. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (13): 1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.

References

1. Shutov A.M. Chronic kidney disease is a global problem of the XXI century. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 92 (5): 5–10 [In Russ.].
2. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (13): 1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.

3. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., House A., Rabbat C., Fok M., McAlister F., X Garg A. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (7): 2034–2047. DOI: 10.1681/ASN.2005101085.
 4. Litovkina O.N., Nekipelova E.V., Sirotina S.S., Efremova O., Sorokina I.N. Polymorphism of vascular homeostasis genes and progression of chronic kidney disease in patients with chronic glomerulonephritis. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2014; 5 (5): 1079–1082.
 5. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартамян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (1): 18. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18.
 6. Хрулев А.Е., Студяникова С.Ф., Ланграф С.В., Садырин Р.В., Григорьева В.Н. Когнитивные нарушения у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. *Неврологический вестник.* 2019; 51 (2): 36–40.
 7. Хрулев А.Е., Кудрявцева Е.С., Егорова П.А., Родионова А.Д., Сорокумова С.Н., Суворова О.В. Качество жизни больных на программном гемодиализе. *Общая реаниматология.* 2019; 15 (2): 4–12. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-4-12.
 8. Etgen T., Chonchol M., Förstl H., Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2012; 35 (5): 474–482. PMID: 22555151. DOI: 10.1159/000338135
 9. Montreal cognitive assessment (MoCA) Version November 12, 2004. Z. Nasreddine MD. // www.mocatest.org
 10. Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение. РМЖ. 2006; 9: 685.
 11. Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2018; 8 (4): 218–230. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230.
 12. Tsoi K.K., Chan J.Y., Hirai H.W., Wong S.Y.S., Kwok T. C.Y. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (9): 1450–1458. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2152.
 13. Carson N., Leach L., Murphy K.J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018; 33 (2): 379–388. DOI: 10.1002/gps.4756.
 14. Szcześniak D., Rymaszewska J. The usefulness of the SLUMS test for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia. *Psychiatr Pol.* 2016; 50 (2): 457–472. DOI: 10.12740/PP/OnlineFirst/43141.
 15. Tariq S.H., Tumosa N., Chibnall J.T., Perry M.H., Morley M.B.J.E. Comparison of the Saint Louis University Mental Status Examination and the Mini-Mental State Examination for Detecting Dementia and Mild Neurocognitive Disorder — A Pilot Study. *Am J Geriatr Psych.* 2006; 14 (11): 900–910. DOI: 10.1097/01.JGP0000221510.33817.86.
- Поступила 08.05.20

Received 08.05.20

Точность расчетных уравнений, прогнозирующих энергетическую потребность покоя при разлитом вторичном перитоните

О. Г. Сивков

Медико-санитарная часть «Нефтяник»,
Россия, 625000, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, д. 8, стр. 1
Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

Accuracy of Computed Equations for Predicting the Resting Energy Requirements in Patients with Generalized Secondary Peritonitis

Oleg G. Sivkov

Medical and Sanitary Unit «Neftyanik»,
8 Yuri Semovskikh Str., Bldg. 1, 625000 Tyumen, Russia
Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia,
54 Odessa Str., 625023 Tyumen, Russia

Для цитирования: О. Г. Сивков. Точность расчетных уравнений, прогнозирующих энергетическую потребность покоя при разлитом вторичном перитоните. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 32–39. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-32-39 [На русск. и англ.]

For citation: Oleg G. Sivkov. Accuracy of Computed Equations for Predicting the Resting Energy Requirements in Patients with Generalized Secondary Peritonitis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (4): 32–39. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-32-39 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Ключевым компонентом правильного лечения пациентов с разлитым вторичным перитонитом (РВП) является нутритивная поддержка. Поиск простого и доступного метода оценки суточной потребности в энергии у этих больных является актуальной проблемой.

Цель исследования: оценить точность определения энергетической потребности покоя (REE) расчетными уравнениями у пациентов с РВП.

Материалы и методы. Характеристика исследования — проспективное, одноцентровое. Критерии включения — РВП в отделении интенсивной терапии. Сформировали 3 группы. В 1-ю вошли все пациенты ($n=61$), во 2-ю — больные только на самостоятельном дыхании ($n=29$), в 3-ю — пациенты на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($n=32$). Эталонное определение энергетической потребности покоя (REE) проводили с помощью метода непрямой калориметрии (НК) аппаратом ИВЛ с модулем мониторинга метаболизма. Для прогноза REE использовали 6 расчетных уравнений: умножение идеальной массы тела на 25 ($MT_{ид} \times 25$); умножение фактической массы тела на 25 ($MT_{ф} \times 25$); J. A. Harris, F. Benedict (HB); HB с поправочным коэффициентом 1,25 ($HB \times 1,25$); C. Ireton-Jones, 1992 (IJ); модификация Penn State, 2003 (PS). Статистическую обработку материала провели с помощью пакета программ SPSS. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты. REE у больных с РВП, определенная с помощью НК, составила $25,78 \pm 1,37$ ккал/кг/сут. Прогностическая точность расчетных уравнений при сравнении с НК у пациентов 2-й и 3-й групп, соответственно, была: для $MT_{ид} \times 25$ — 30% и 0%; для HB — 36,7 и 9,9%; для $HB \times 1,25$ — 49,9 и 45,5%; для IJ — 51,8 и 53,2%; для $MT_{ф} \times 25$ — 63,4 и 60,6%, для PS — 42,4% только для пациентов на ИВЛ.

Заключение. НК остается единственным точным способом определения REE у больных с РВП. Самая высокая прогностическая точность была характерна для формул $MT_{ф} \times 25$ и IJ. Самой низкой прогностической точностью обладали уравнения: $MT_{ид} \times 25$ и HB.

Ключевые слова: перитонит; абдоминальный сепсис; основной обмен; энергетическая потребность покоя; разлитой вторичный перитонит

Summary

Nutritional support is central to prompt treatment of patients with generalized secondary peritonitis (GSP). These patients desperately need a simple and affordable solution to evaluate their daily energy need.

Адрес для корреспонденции:

Олег Геннадьевич Сивков
E-mail: sivkovog@mail.ru

Correspondence to:

Oleg G. Sivkov
E-mail: sivkovog@mail.ru

Objective: to determine accuracy of estimating the Resting Energy Expenditure (REE) in GSP patients.

Materials and methods. Study design: a prospective, single center study. The inclusion criteria: diagnosed GSP and stay at the Intensive Care Unit (ICU). Three treatment arms were formed. The first arm included all patients ($n=61$), the second arm included patients capable to breath spontaneously and adequately ($n=29$), and the third arm included patients on artificial ventilation ($n=32$). Reference values of REE were calculated by Indirect Calorimetry (IC) method using Engstrom Carestation Lung Ventilator and Metabolic (General Electric, USA). Six equations were used to predict REE values: Ideal Body Weight multiplied by 25 (IBW $\times$ 25); Actual Body Weight multiplied by 25 (ABW $\times$ 25); J. A. Harris, F. Benedict (HB); HB with corrective ratio 1.25 (HB $\times$ 1.25); C. Ireton-Jones, 1992 (IJ); Penn State, 2003 equation, in modification (PS). SPSS Software Package was used for statistical analysis of the results. The zero hypothesis was rejected at $P<0.05$.

Results. In patients with GSP, the REE value determined by means of Indirect Calorimetry method was equal to 25.78 ± 1.37 kcal/kg/day. If compared with Indirect Calorimetry results, predictive accuracy of calculation equations in the second and third arm, respectively, were as follows: IBW $\times$ 25: 30 and 0%, HB: 36.7 and 9.9%, HB $\times$ 1.25: 49.9 and 45.5%, IJ: 51.8 and 53.2%, ABW $\times$ 25: 63.4 and 60.6%, PS (as determined in patients on mechanical ventilation only): 42.4%.

Conclusion. Indirect Calorimetry method is the only accurate way of REE evaluation in GSP patients. ABW $\times$ 25 and IJ showed the highest predictive accuracy. IBW $\times$ 25 and HB had the lowest predictive accuracy.

Keywords: peritonitis; abdominal sepsis; resting metabolism; resting energy expenditure; generalized secondary peritonitis

DOI:10.15360/1813-9779-2020-4-32-39

Введение

Практически любое критическое состояние сопровождается повышением основного обмена (ОО), повышая риск недоедания [1], а это в свою очередь, увеличивает частоту инфекционных осложнений, полиорганной недостаточности, сроки пребывания больных в стационаре и риск смерти [2]. Перекармливание также связано с различными осложнениями: гипергликемией, гипертриглицеридемией, стеатозом печени, азотемией, гиперкапнией и повышенной летальностью среди этих пациентов [3, 4].

Таким образом, избыток и недостаток питания у пациентов в критическом состоянии существенно влияет на результаты лечения [4].

В этом контексте точное определение энергетической потребности пациента, в соответствии с имеющимся у него на данный момент ОО, имеет первостепенное значение, так как поддержка питанием для достижения оптимального энергоснабжения является важным компонентом положительного клинического результата [5]. Эталонным способом определения энергетической потребности покоя (REE) является непрямая калориметрия (НК), но не во всех реанимационных отделениях имеется возможность ее выполнения.

Широкое разнообразие расчетных прогностических уравнений свидетельствует об отсутствии универсальной формулы определения REE у пациентов в критическом состоянии [6]. Вероятнее всего, это связано с гетерогенностью заболеваний, приводящих к его развитию.

Таким образом, поиск точных уравнений, прогнозирующих REE для конкретной нозологической формы, максимально приближенных к НК, является актуальной проблемой [7]. В

Introduction

Almost any critical condition is accompanied by increasing resting metabolism (RM), raising the risk of undernutrition [1], which, in turn, enhances the incidence of infectious complications, multiple organ failure, in-patient period, and the risk of death [2]. Over-nutrition is also associated with various complications: hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hepatic steatosis, azotemia, hypercapnia, and increased lethality [3, 4].

Therefore, both over- and undernutrition in critically ill patients largely affect the outcome [4].

In this context, precise determination of patient's energy requirement according to the patient's RM at that time is essential because nutritional support aimed at achieving the optimal energy supply is an important component of the positive clinical result [5]. The reference method of determining the resting energy expenditure (REE) is indirect calorimetry (IC), but far from every ICU can do it.

The high diversity of calculated predicting equations evidences an absence of a universal formula for determining REE in critically ill patients [6], which most probably relates to heterogeneity of diseases leading to the critical condition.

Therefore, finding precise equations predicting REE for a particular nosology, which would be as close to IC as possible, is a relevant issue [7]. The contemporary literature lacks data evaluating the efficacy of most frequently used predictive equations determining RM in patients with abdominal sepsis caused by generalized secondary peritonitis (GSP).

Purpose of the study: to determine accuracy of predictive equations used for estimating Resting Energy Expenditure (REE) in GSP patients.

современной доступной литературе нет данных, оценивающих эффективность наиболее часто используемых расчетных уравнений, определяющих ОО у больных с абдоминальным сепсисом, причиной которого стал разлитой вторичный перитонит (РВП).

Цель исследования — оценить точность определения энергетической потребности покоя (REE) расчетными уравнениями у пациентов с РВП.

Материал и методы

Характер исследования — проспективное одноклассовое. Критерии включения — РВП в отделении интенсивной терапии. Критерий исключения — возраст >80 лет, сахарный диабет, любые сопутствующие хронические заболевания в терминальной стадии. Всего в исследование включили 61 пациента — 24 женщины и 37 мужчин в возрасте от 28 до 76 лет. Причинами РВП были: острая кишечная непроходимость ($n=15$), панкреонекроз в стадии гнойных осложнений ($n=8$), острый гангренозный аппендицит ($n=16$), гангрена кишечника в результате сегментарного тромбоза ($n=16$), перфорация кишечника ($n=4$), прободная язва желудка ($n=1$) и острый гангренозный холецистит ($n=1$).

Поскольку физиологическая циркадная вариативность REE у пациентов в критическом состоянии отсутствует, ее достоверную оценку можно проводить в течение 20–30 минут с помощью НК в любое время суток [8]. Эталонное определение REE проводили методом НК с помощью модуля мониторинга метаболизма фирмы «General Electric» аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ) Engstrom Carestation, страна производитель USA. У пациентов не на ИВЛ измерение НК проводили с использованием лицевой маски, в режиме самостоятельного дыхания с утечкой не более 10%, дважды в день, продолжительностью 30–50 мин. Для прогнозирования REE использовали расчетные уравнения, представленные в табл. 1.

Тяжесть состояния оценивали в баллах по шкалам SOFA (Sequential Organ Failure assessment) и APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evalu-

Materials and Methods

The study design is a prospective single-center study. The inclusion criteria were: diagnosed GSP and stay at the Intensive Therapy Unit. The exclusion criteria were: age >80 years, diabetes mellitus, a terminal stage of any concomitant chronic disease. In total, 61 patients were included in the study: 24 women and 37 men of 28 to 76 years of age. The causes of GSP were: acute intestinal obstruction ($n=15$), necrotizing pancreatitis at a stage of suppurative complications ($n=8$), acute gangrenous appendicitis ($n=16$), bowel gangrene due to segmental thrombosis ($n=16$), intervening bowel ($n=4$), perforated gastric ulcer ($n=1$), and acute gangrenous cholecystitis ($n=1$).

Since there are no physiological circadian variations of REE in critically ill patients, a reliable estimation of REE can be done within 20–30 minutes by IC at any time of the day [8]. The reference determination of REE was carried out using the IC technique with the help of General Electric metabolism monitoring module of the mechanical lung ventilator (MLV) from Engstrom Carestation (USA). In spontaneously breathing patients, the IC measurement was performed using a face mask in the spontaneous breathing mode with a leakage not exceeding 10%, twice a day, every time for 30–50 min. To predict REE, the calculation equations shown in table 1 were used.

Severity was assessed based on SOFA (Sequential Organ Failure assessment) and APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) scores. Three arms were formed. The 1st included all patients ($n=61$), the 2nd — spontaneously breathing patients only ($n=29$), and the 3rd — the patients on MLV ($n=32$).

Characteristics of the arms are given in table 2 and, as one can see from the table, they are comparable in every indicator with the exception of mean APACHE II score. The statistically significantly higher score in the 3rd arm is related to respiratory failure requiring MLV in those patients.

The statistical processing of raw data was carried out with the aid of SPSS software. Normality of distribution of variables was determined by Shapiro–Wilk test. The results were presented as the mean (M) with 95% confidence interval (95% CI), or the median and quartiles: Me , (Q25; Q75) depending on distribution of variables. The zero hypothesis was rejected at $P<0.05$.

Таблица 1. Уравнения для прогнозирования REE у пациентов с разлитым вторичным перитонитом.
Table 1. Equations for REE prediction in generalized secondary peritonitis patients.

Source	REE Calculation Formula, kcal/day
J. A. Harris, F. Benedict (HB) [9]	Men: $13.75 \times BW_{ac} + 5 \times H - 6.8 \times A + 66$ Women: $9.6 \times BW_{ac} + 1.8 \times H - 4.7 \times A + 655$
J. A. Harris, F. Benedict with the correction factor ($HB \times 1.25$) [8]	$HB \times 1.25^*$
Actual body weight $\times 25$ ($BW_{ac} \times 25$) [10]	$BW_{ac} \times 25$
Ideal body weight $\times 25$ ($BW_{id} \times 25$)	$BW_{id} \times 25$
C. Ireton-Jones, 1992 (IJ) [11]	$5 \times BW_{ac} - 10 \times A + 281_m + 292_{inj} + 851_b$
Modified Penn State equation, 2003 (PS), for patients on MLV only [12]	$0.85 \times HB + 175 \times T_{max} + 33 \times MPV - 6433$

Note. BW — body weight (kg); ac — actual; id — ideal; H — height (cm); A — age (years); m — for men; inj — injury; b — burn; T_{max} — maximal body temperature during 24 hrs.; MLV — mechanical lung ventilation; MPV — minute pulmonary ventilation (L/min). * — increase of REE in a critical condition from 1.1 to 1.3 [8], we have chosen factor 1.25.

Примечание. Source — источник; REE Calculation Formula, kcal/day — формула расчета REE, ккал/сут; men — мужчины; women — женщины; with the correction factor — с поправочным коэффициентом; body weight (BW) — масса тела, кг; actual (ac) — фактическая; ideal (id) — идеальная; modified ... equation, for patients on MLV only — модификация уравнения только для пациентов на ИВЛ; H — рост (см); A — возраст (лет); m — для мужчин; inj — при травме; b — при ожоге; T_{max} — максимальная температура тела за сутки; MPV — минутная вентиляция легких (л/мин). * — повышение REE в критическом состоянии от 1,1 до 1,3 [8], нами выбран коэффициент 1,25.

Таблица 2. Характеристика групп пациентов с разлитым вторичным перитонитом.
Table 2. Group-wise characterization of generalized secondary peritonitis patients.

Indicators		Value in the groups			P
		1, n=61	2, n=28	3, n=32	
APACHE II	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	7 (5; 13)	6 (4; 6)	12 (7; 14)	0.01*
	Shapiro–Wilk, <i>p</i>	0.002	0.001	0.016	—
SOFA	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	2 (1; 3)	2 (1; 4)	2 (1; 3)	0.287*
	Shapiro–Wilk, <i>p</i>	0.001	0.001	0.001	—
Age, years	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	52 (37; 63)	43 (37; 52)	52 (46; 63)	0.83*
	Shapiro–Wilk, <i>p</i>	0.045	0.005	0.043	—
Leukocytosis, ×10 ⁹ /L	M, [CI]	10.14 [8.27–12.00]	10.93 [9.14–12.71]	9.45 [7.61–11.28]	0.312**
	Shapiro–Wilk, <i>p</i>	0.06	0.075	0.066	—
CRP, mg/L	M, [CI]	174 [156–192]	159 [140–178]	185 [170–201]	0.064**
	Shapiro–Wilk, <i>p</i>	0.253	0.149	0.103	—

Note. * — Friedman test; ** — ANOVA — cross-arm comparison between arms 1, 2, and 3.

Примечание. Для табл. 2, 3: value in the groups — значения в группах; age, years — возраст, лет; CRP — СРБ. * — критерий Фридмана; ** ANOVA — сравнение между собой 1, 2, 3 групп.

ation). Сформировали три группы. В 1-ю вошли все пациенты (*n*=61), во 2-ю — только больные на самостоятельном дыхании (*n*=29), в 3-ю — пациенты, которым проводили ИВЛ (*n*=32).

Характеристику сформированных групп привели в табл. 2, из которой видно, что они сопоставимы между собой по всем параметрам, кроме среднего балла по APACHE II. Статистически значимо более высокий балл в 3-й группе связан с тем, что у этих больных была дыхательная недостаточность, требующая проведения ИВЛ.

Статистическую обработку данных провели с использованием пакета программ SPSS. Проверку нормальности распределения провели с применением критерия Шапиро–Уилка. Результат представили в виде среднего значения с 95% доверительным интервалом *M*, [CI] или медианы с квартилями *Me*, (Q₂₅; Q₇₅). Нулевую гипотезу отвергли при *p*<0,05.

Результаты и обсуждение

Средние значения REE, определенные с помощью НК, статистически значимо не отличались между собой в сформированных нами группах (таб. 3). При пересчете на МТ_ф были получены следующие результаты: 25,78±1,37 ккал/кг/сут — в 1-й группе; 25,23±1,45 ккал/кг/сут — во 2-й и 26,98±1,16 ккал/кг/сут — в 3-й, которые также статистически значимо не отличались между собой (*p*=0,362). Согласно предыдущим исследованиям, суточная потребность в энергии, в пересчете на килограмм МТ, у пациентов в критическом состоянии была примерно аналогичной [13]. Вне зависимости от способа определения REE, в группе больных на ИВЛ она была больше, чем у пациентов на самостоятельном дыхании, хотя эти отличия были статистически не значимыми (табл. 3).

Известно, что системно-воспалительная реакция является ключевым фактором в пусковом механизме формирования некардиогенного отека легких, развитие которого приводит к нарушению функции внешнего дыхания, гипоксии и требует проведение ИВЛ, этот же

Results and Discussion

There was no statistically significant difference in REE determined by IC in the arms formed (table 3). The following findings were obtained on conversion to BW_{ac}: 25.78±1.37 kcal/kg/day — in the 1st arm; 25.23±1.45 kcal/kg/day — in the 2nd arm, and 26.98±1.16 kcal/kg/day — in the 3rd arm. No statistically significant differences between groups were found (*P*=0.362). According to earlier studies, the daily energy expenditure converted to BW kg in critically ill patients was approximately the same [13]. Regardless on the method of determining REE, it was higher in patients on MLV vs. spontaneously breathing patients, though that difference was not statistically significant (table 3).

It is known that the systemic inflammatory response is the key factor in the mechanism triggering non-cardiogenic pulmonary edema resulting in external respiration dysfunction and hypoxia and requiring MLV; a pathological process of the same type modifies REE. It can be assumed that high REE values in the patients on MLV are associated with a significant inflammation. This is supported by a trend to higher CRP concentration in the patients on MLV compared to spontaneously breathing patients: 185±15 mg/L vs. 159±19 mg/L, though the difference was not statistically significant either (table 2). Therefore, in GSP patients, daily REE does not depend on their breathing — spontaneous or MLV.

To identify the formulas, the results of which are maximally close to the 'reference' method of determining REE, we compared mean figures obtained by IC against the results of predictive equations (table 4). It turned out that in the 1st arm, B×1.25 with the correction factor and BW_{ac} 25 were the closest to the 'reference' method. The result obtained by those formulas in the 1st arm was not statistically different from the reference IC method. Further analysis showed that the regularity discovered was due to the 2nd arm only, i. e. due to spontaneously breathing patients. In the patients on MLV, there was no statistically significant differ-

Таблица 3. REE у больных с разлитым вторичным перитонитом, определенная непрямой калориметрией и расчетными уравнениями.**Table 3. REE determined by indirect calorimetry and calculation equations in patients with generalized secondary peritonitis.**

REE Determination Method		Value in the groups			P
		1, n=61	2, n=28	3, n=32	
IC	M, [CI]	2017 [1808–2226]	1912 [1688–2135]	2124 [1959–2288]	0.344**
	Shapiro–Wilk, p	0.163	0.145	0.062	—
HB	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	1578 (1382; 1785)	1552 (1279; 1852)	1578 (1434; 1664)	0.476*
	Shapiro–Wilk, p	0.016	0.001	0.043	—
HB×1.25	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	1972 (1727; 2231)	1940 (1625; 2315)	1972 (1792; 2080)	0.476*
	Shapiro–Wilk, p	0.016	0.001	0.043	—
BW _{ac} ×25	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	1950 (1750; 2100)	1875 (1625; 2200)	2000 (1875; 2075)	0.260*
	Shapiro–Wilk, p	0.047	0.005	0.041	—
BW _{id} ×25	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	1601 (1425; 1764)	1560 (1312; 1560)	1601 (1470; 1651)	0.389*
	Shapiro–Wilk, p	0.001	0.001	0.011	—
IJ	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	2429 (1883; 2544)	2429 (1883; 2544)	2349 (1882; 2499)	0.733*
	Shapiro–Wilk, p	0.008	0.001	0.041	—
PS	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	—	—	1909 (1710; 2070)	—
	Shapiro–Wilk, p	—	—	0.005	—

Note. * — Friedman test; ** — ANOVA — cross-arm comparison between arms 1, 2, and 3.**Примечание.** Для табл. 3, 5: REE Determination Method — способ определения REE. * — критерий Фридмана; ** — ANOVA — сравнение между собой 1, 2, 3 групп.**Таблица 4. Сравнение методов определения REE расчетными уравнениями и непрямой калориметрией (Т-критерий Вилкоксона).****Table 4. Comparison of REE determination by calculation equations versus indirect calorimetry (Wilcoxon rank sum test).**

Groups	IC vs					
	HB	HB×1.25	BW _{ac} ×25	BW _{id} ×25	IJ	PS
1	<0.001	0.057*	0.068*	<0.001	0.01	—
2	<0.001	0.991*	0.567*	0.001	0.07	—
3	<0.001	0.008	0.020	<0.001	0.254*	0.01

Note. * — there is no statistically significant difference from IC.**Примечание.** * — нет статистически значимой разницы с методом НК.

типовой патологический процесс модифицирует REE. Можно предположить, что высокие значения REE у пациентов на ИВЛ связаны с выраженным воспалением. Подтверждением этого служит более высокая концентрация СРБ у больных на ИВЛ — 185 ± 15 мг/л, чем у пациентов на самостоятельном дыхании — 159 ± 19 мг/л, хотя эти отличия так же не носили статистически значимой разницы (табл. 2). Таким образом, у больных с РВП суточная REE не зависит от того как они дышат, самостоятельно или им проводится ИВЛ.

Для выявления формул, результаты которых максимально приближены к «эталонному» способу определения REE, мы сравнили средние значения НК с результатами, полученными с помощью прогностических уравнений (табл. 4). Оказалось, что у пациентов 1-й группы, самыми близким к «эталону», были уравнения $HB \times 1.25$ с поправочным коэффициентом и $MT_{\phi} \times 25$. Результат, полученный при использовании этих формул, в 1-й группе статистически значимо не отличался от «эталонного» метода НК. Дальнейший анализ показал, что выявленная закономерность получена только за счет 2-й группы, то есть больных на

ences between the IC readings and calculated value if the latter were calculated using the C. Ireton-Jones equation (1992) (table 4).

It is known that the patient's energy expenditure can vary within 24 hrs. depending on patient's activity: wakefulness, sleep, agitation, wound healing, pain management technique, sedation, ventilation modes, and concomitant pathologies. The efficacy of predictive equations was evaluated based on the percent of exact calculations falling within the 95% confidence interval of the reference IC method of determining REE (table 5).

None of the tested equations have shown an 'ideal' result. The HB equation that was developed based on healthy volunteers and originally published almost 100 years ago is criticized nearly by all researchers as ill-defined for critically ill patients. Costa et al. [14] compared REE predicted with the help of HB versus IC in 85 critically ill patients and the accuracy of the equation was not higher than 32%. In our study it was equal to 36.7% (table 5) and only in the arm of spontaneously breathing patients. The underestimation of energy expenditure when that formula was applied for patients on MLV amounted to 546 kcal/day on average, or 25.7% of the proper figure measured by IC.

Таблица 5. Точность вычисления REE расчетными уравнениями в сравнении с непрямой калориметрией.
Table 5. Accuracy of REE calculation by equations compared to indirect calorimetry.

REE Determination Method	% of calculations matching [CI] _{IC} results, by groups		
	1, n=61	2, n=28	3, n=32
HB	4.9 (95.1; 0)	36.7 (63.3; 0)	9.9 (90.1; 0)
HB×1.25	40.4 (33.8; 25.8)	49.9 (33.3; 16.6)	45.5 (36.3; 18.2)
BW _{ac} ×25	50.0 (32.2; 17.7)	63.4 (26.6; 10.0)	60.6 (36.4; 3.0)
BW _{id} ×25	0 (100; 0)	30 (70; 0)	0 (100; 0)
IJ	51.4 (27.2; 21.4)	51.8 (24.1; 24.1)	53.2 (25; 21.8)
PS	—	—	42.4 (48.5; 9.1)

Note. % of calculations matching [CI]_{IC} results is the percent of exact calculations falling within the 95% confidence interval of the reference IC method of determining REE.

Примечание. % of calculations matching [CI]_{IC} results, by groups — % вычислений, совпадающих с [CI]_{НК} — процент точных вычислений, вошедших в 95% доверительный интервал «эталонного» определения REE методом НК.

самостоятельном дыхании. У пациентов на ИВЛ вычисленные значения статистически значимо не отличались от результатов, полученных с помощью НК, если были рассчитаны уравнением С. Ireton-Jones (1992), (табл. 4).

Известно, что энергетическая потребность больного может изменяться в течение суток и зависит от его активности: бодрствования, сна, ажитации, степени заживления ран, методов обезболивания, седации, режимов вентиляции, а также сопутствующей патологии. Эффективность прогностических расчетных уравнений оценивали по проценту точных вычислений, вошедших в 95% доверительный интервал «эталонного» определения REE методом НК (табл. 5).

Ни одно из тестируемых уравнений не показало «идеальный» результат. Разработанное на здоровых добровольцах и впервые опубликованное почти 100 лет назад уравнение HB критикуется практически всеми исследователями, как некорректное для больных в критическом состоянии. Costa et al. [14] сравнили REE, предсказанную уравнением HB с НК у 85 больных в критическом состоянии, точность его не превышала 32%. В нашем исследовании она была 36,7% (табл. 5) и то, только в группе больных на самостоятельном дыхании. Недооценка потребности в энергии при использовании этой формулы у пациентов на ИВЛ составила в среднем 546 ккал/сут, или 25,7% от должной, измеренной НК. Примерно такие же результаты были получены в исследовании de Goes C. R. et al [15], в котором недооценка REE у больных на ИВЛ при использовании уравнения HB составила 27%. Выявленная нами низкая прогностическая точность уравнения HB у пациентов с РВП значительно ограничивает его использование в повседневной клинической практике.

У большинства пациентов с сепсисом, травмой или после крупных операций ОО увеличивается в течение первых дней болезни, достигая пика обычно между 4 и 10 днями заболевания, а затем постепенно снижается в течение недель или даже месяцев. Пиковое

Similar results were obtained in the study by de Goes C. R. et al [15], where the underestimation of REE determined by HB in patients on MLV amounted to 27%. The discovered herein poor prognostic accuracy of HB in GSP patients largely limits its application in everyday clinical practice.

In most patients with sepsis, trauma, or after major surgery, RM is growing during the first few days of a disease usually reaching a peak on day 4 and 10 of the disease and gradually decreasing afterwards for weeks and even months. The peak value, peak time, and total duration of metabolic alterations depend on disease severity and peculiarities of its course. During this period, REE increases approximately by 20–80% over the norm [13]. Given that in immobilized critically ill patients REE rises 1.1–1.2-fold and in case of exhaustion the increase might be 1.3-fold, we chose 1.25 as the correction factor for the HB formula [8]. The accuracy of HB with the correction factor significantly improved and became just over 40% in all arms. REE was underestimated in a third of patients (table 5), but the shortage was minor and in arm 2 it was equal to 42 kcal/day only. The result obtained does not contradict the fact that there was no statistically significant difference in that arm between the values received by IC and the said calculation equation ($P=0.991$) (table 4).

The simplest equation predicting REE was multiplying the actual weight of a patient by 25. In our study, the mean daily energy expenditure of a GSP patient amounted to 25.78 kcal/kg/day. According to the modern science, to make up energy expenditure in full, a patient receiving intensive care requires 25 kcal/kg/day [10, 13]. The percent of exact measurements in application of this formula to the patients of arms 2 and 3 was just over 60% (table 5). In a third of patients, the underestimation was minor: in arm 2 — 37 kcal/day and in arm 3 — 124 kcal/day on average. Taking into account that in our study the body weight index varied between 19 kg/m² and 32.3 kg/m², we decided to determine whether the REE can be assessed if we multiply BW_{id} by 25 rather than BW_{ac} mentioned in the current guidelines [10]. Analysis has shown that the results were exact only in one third of the pa-

значение, время достижения пика и общая продолжительность метаболических изменений зависят от тяжести и особенности течения заболевания. В этот период REE повышается примерно на 20–80% от нормы [13]. Учитывая, что у неподвижных пациентов в критическом состоянии происходит увеличение REE в 1,1–1,2 раза, а при истощении оно может достигать 1,3, в качестве поправочного коэффициента к формуле НВ выбрали значение 1,25 [8]. Точность уравнения НВ с поправочным коэффициентом значительно возросла и стала чуть больше 40% во всех группах. У трети пациентов REE была недооценена (табл. 5), но дефицит был небольшим, во 2-й группе — всего 42 ккал/сут. Полученный результат не противоречит тому, что в этой группе отсутствовало статистически значимое отличие между значениями, полученными посредством НК и данного расчетного уравнения ($p=0,991$) (табл. 4).

Самым простым уравнением, прогнозирующим REE, было умножение фактической массы больного на 25. В нашем исследовании среднесуточная потребность в энергии больного с РВП составила 25,78 ккал/кг/сут. Согласно современным данным для полноценного восполнения энергетических потребностей больным при проведении интенсивной терапии требуется 25 ккал/кг/сут [10, 13]. Процент точных измерений при использовании этой формулы у пациентов 2-й и 3-й групп был чуть выше 60% (табл. 5). У трети пациентов недооценка была незначительной, во 2-й группе — в среднем 37 ккал/сут, а в 3-й — 124 ккал/сут. Учитывая, что в нашем исследовании индекс массы тела варьировал от 19 кг/м² до 32,3 кг/м² решили проверить, насколько объективно можно оценить REE, используя не $MT_{ф}$, как в существующих рекомендациях [10], а $MT_{ид}$ больного, умноженную на 25. Анализ показал, что только у трети пациентов 2-й группы результаты оказались точны. В двух других группах отметили недооценку суточной энергетической потребности в 100% случаев. В 1-й группе дефицит составил в среднем 416 ккал/сут или 20,6% от должной энергетической потребности, а во 3-й (у больных на ИВЛ) — 523 ккал/сут и 25,9%, соответственно.

Рассчитанная REE формулой С. Ireton-Jones (1992) показала точность чуть больше 50% (табл. 5). Процент недооцененных или переоцененных результатов был примерно одинаковым, чуть более 20% в каждой группе. Наши результаты согласуются с опубликованными исследованиями [14], в которых степень точности уравнения была 60%.

Точность расчета REE модифицированной формулой Penn State (2003) у пациентов на ИВЛ составила 42,4%, что не противоречит результатам существующих исследований, точность

tients of arm 2. In the other two arms, underestimation of the daily energy expenditure was noted in 100% of cases. In arm 1, the deficit averaged to 416 kcal/day or 20.6% of the proper energy requirement and in arm 3 (patients on MLV) — 523 kcal/day and 25.9%, respectively.

REE calculated following the C. Ireton-Jones formula (1992) demonstrated accuracy just above 50% (table 5). The percent of underestimated and overestimated results was approximately the same — just over 20% in each arm. Our findings are consistent with published studies [14], where the equation accuracy was equal to 60%.

The efficiency of REE calculation by the Penn State formula (2003) in the patients on MLV was equal to 42.4%, which is consistent with existent studies reporting accuracy of 43% [16]. In our study, in 48% of patients REE calculated using this formula was underestimated by 177 kcal/day approximately. The drawback of the formula is that the minute ventilation might vary during 24 hours, especially in patients on assisted MLV modes.

Conclusion

The most accurate equation predicting REE in GSP patients was multiplying BW_{ac} by 25. Its accuracy was 63.4% in spontaneously breathing patients and 60.6% in patients on MLV. The C. Ireton-Jones formula (1992) was slightly less accurate: 51.8% and 53.2%, correspondingly. The modified Penn State formula (2003) was accurate in 42.4% of patients on MLV only. The most ill-defined equation was multiplying BW_{id} by 25.

The difficulty of determining REE using predictive equations is related not only to heterogeneity of causes leading to GSP, but multiple clinical symptoms accompanying it, too. The influence of a surgical trauma and/or postoperative complications on patient's energy expenditure is unpredictable. In view of the aforesaid, IC remains the sole accurate method of determining REE in GSP patients and in our study it amounted to 25.78 ± 1.37 kcal/kg/day. Further search for new equations to raise the accuracy of REE prediction in critically ill patients, including during GSP, is warranted.

в которых составила 43% [16]. В нашем исследовании при ее использовании у 48% больных REE была недооценена примерно на 177 ккал/сут. Недостаток формулы в том, что в течение суток минутная вентиляция легких может значительно варьировать, особенно у пациентов на вспомогательных режимах ИВЛ.

Заклучение

Наиболее точным уравнением, прогнозирующим REE у пациентов с РВП, было умножение $MT_{ф}$ на 25. Точность его составила 63,4% у

пациентов на самостоятельном дыхании и 60,6% — на ИВЛ. Чуть меньшей точностью обладала формула С. Ireton-Jones (1992) — 51,8 и 53,2% соответственно. Модифицированная формула Penn State (2003) была точна только у 42,4% больных на ИВЛ. Самым неточным уравнением оказалось умножение $MT_{ид}$ на 25.

Трудность определения REE прогностическими уравнениями связана не только с гетерогенностью причин, приведших к развитию РВП, но и с множеством клинических синдро-

мов, сопровождающих его. Не предсказуемо влияние хирургической травмы и/или осложнений послеоперационного периода на потребность пациентов в энергии. Учитывая вышеизложенное, НК остается единственным точным способом определения REE у больных с РВП и в нашем исследовании, она составила $25,78 \pm 1,37$ ккал/кг/сут. Необходим дальнейший поиск новых уравнений для повышения точности прогноза REE для пациентов в критическом состоянии, в том числе при РВП.

Литература

1. Kinney J.M., Jeejeebhoy K.N., Hill G.L., Owen O.E. Nutrition and metabolism in patient care. Philadelphia (PA): Saunders; 1988 DOI: 10.1016/0168-8278 (89)90176-1
2. Weijs P.J., Looijaard W.G., Beishuizen A., Girbes A.R., Straaten H.M. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014; 18: 701. DOI: 10.1186/s13054-014-0701-z
3. Klein C.J., Stanek G.S., Wiles C.E. 3rd. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc*. 1998; 98: 795–806. PMID: 9664922 DOI: 10.1016/S0002-8223 (98)00179-5
4. Preiser J.C., van Zanten A.R., Berger M.M., Biolo G., Casaer M.P., Doig G.S., Griffiths R.D., Heyland D.K., Hiesmayr M., Iapichino G., Laviano A., Pichard C., Singer P., Van den Berghe G., Wernerman J., Wischmeyer P., Vincent J.L. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care*. 2015; 19 (1): 35. DOI: 10.1186/s13054-015-0737-8. PMID: 25886997. PMCID: PMC4310041.
5. Weijs P.J., Wischmeyer P.E. Optimizing energy and protein balance in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013; 16: 194–201. PMID: 23334173. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32835bd7fe
6. Ефремов С.М., Талабан В.О., Артемьева В.В., Дерягин М.Н., Ломиворотов В.В. Теория и практика определения энергетических потребностей пациентов отделений реанимаций и интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 4 (13): 61–67. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-61-67
7. Compher C., Nicolo M., Chittam J., Kang Y., Day A.G., Heyland D.K. Clinical Outcomes in Critically Ill Patients Associated With the Use of Complex vs Weight-Only Predictive Energy Equations. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014. 39 (7): 864–869. DOI: 10.1177/0148607114533127
8. Kreymann G., Adolph M., Mueller M.J. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Energy expenditure and energy intake — Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 3. *Ger Med Sci*. 2009; 7: Doc25. Published 2009 Nov 18. DOI: 10.3205/000084
9. Harris J.A., Benedict F.A. biometric study of basal metabolism in man. Washington DC, Washington DC, 1919. — 284 p.
10. Taylor B.E., McClave S.A., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C., McCarthy M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A., Gervasio J.M., Sacks G.S., Roberts P.R., Compher C. 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: 10.1097/CCM.0000000000001525
11. Ireton-Jones C.S., Turner W.W., Jr, Liepa G.U., Baxter C.R. Equations for the estimation of energy expenditures in patients with burns with special reference to ventilatory status. *J Burn Care Rehabil*. 1992; 13: 330–333. PMID: 1618877
12. Frankenfield D., Smith J.S., Cooney R.N. Validation of 2 approaches to predicting resting metabolic rate in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004; 28: 259–264. PMID: 15291408. DOI: 10.1177/0148607104028004259
13. Yatabe T., Egi M., Sakaguchi M., Ito T., Inagaki N., Kato H., Kamino-hara J., Konishi A., Takahashi M., Tatsumi H., Tobe M., Nakashima I., Nakamoto N., Nishimura T., Nitta M., Nishimura M. Influence of nutritional management and rehabilitation on physical outcome in Japanese intensive care unit patients: a multicenter observational study. *Ann Nutr Metab*. 2019; 74 (1): 35–43. DOI: 10.1159/000495213
14. Costa N.A., Marinho A.D., Cancado L.R. Nutritional requirements of the critically ill patient. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012; 24: 270–277.
15. de Goes C.R., Berbel-Bufarah M.N., Sanches A.C., Xavier P.S., Balbi A.L., Ponce D. Poor agreement between predictive equations of energy expenditure and measured energy expenditure in critically ill acute kidney injury patients. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68 (4): 276–284. PMID: 27288392. DOI: 10.1159/000446708
16. Boullata J., Williams J., Cottrell E., Hudson L., Compher C. Accurate determination of energy needs in hospitalized patients. *J Am Diet Assoc*. 2007; 107: 393–401. PMID: 17324656. DOI: 10.1016/j.jada.2006.12.014

Поступила 31.01.20

References

1. Kinney J.M., Jeejeebhoy K.N., Hill G.L., Owen O.E. Nutrition and metabolism in patient care. Philadelphia (PA): Saunders; 1988. DOI: 10.1016/0168-8278 (89)90176-1
2. Weijs P.J., Looijaard W.G., Beishuizen A., Girbes A.R., Straaten H.M. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014; 18: 701. DOI: 10.1186/s13054-014-0701-z
3. Klein C.J., Stanek G.S., Wiles C.E. 3rd. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc*. 1998; 98: 795–806. PMID: 9664922. DOI: 10.1016/S0002-8223 (98)00179-5
4. Preiser J.C., van Zanten A.R., Berger M.M., Biolo G., Casaer M.P., Doig G.S., Griffiths R.D., Heyland D.K., Hiesmayr M., Iapichino G., Laviano A., Pichard C., Singer P., Van den Berghe G., Wernerman J., Wischmeyer P., Vincent J.L. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care*. 2015; 19 (1): 35. DOI: 10.1186/s13054-015-0737-8. PMID: 25886997. PMCID: PMC4310041.
5. Weijs P.J., Wischmeyer P.E. Optimizing energy and protein balance in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013; 16: 194–201. PMID: 23334173. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32835bd7fe
6. Efremov S.M., Talaban V.O., Artemieva V.V., Deryagin M.N., Lomivorotov V.V. Theory and practice of resting energy expenditures evaluation of the patients in the intensive care departments. *Messenger of anesthesiology and resuscitation=Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016; 13 (4): 61–67. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-61-67
7. Compher C., Nicolo M., Chittam J., Kang Y., Day A. G., Heyland D. K. Clinical Outcomes in Critically Ill Patients Associated With the Use of Complex vs Weight-Only Predictive Energy Equations. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014. 39 (7): 864–869. DOI: 10.1177/0148607114533127
8. Kreymann G., Adolph M., Mueller M.J. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Energy expenditure and energy intake — Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 3. *Ger Med Sci*. 2009; 7: Doc25. Published 2009 Nov 18. DOI: 10.3205/000084
9. Harris J.A., Benedict F.A. biometric study of basal metabolism in man. Washington DC, Washington DC, 1919. — 284 p.
10. Taylor B.E., McClave S.A., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C., McCarthy M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A., Gervasio J.M., Sacks G.S., Roberts P.R., Compher C. 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: 10.1097/CCM.0000000000001525
11. Ireton-Jones C.S., Turner W.W., Jr, Liepa G.U., Baxter C.R. Equations for the estimation of energy expenditures in patients with burns with special reference to ventilatory status. *J Burn Care Rehabil*. 1992; 13: 330–333. PMID: 1618877
12. Frankenfield D., Smith J.S., Cooney R.N. Validation of 2 approaches to predicting resting metabolic rate in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004; 28: 259–264. PMID: 15291408. DOI: 10.1177/0148607104028004259
13. Yatabe T., Egi M., Sakaguchi M., Ito T., Inagaki N., Kato H., Kamino-hara J., Konishi A., Takahashi M., Tatsumi H., Tobe M., Nakashima I., Nakamoto N., Nishimura T., Nitta M., Nishimura M. Influence of nutritional management and rehabilitation on physical outcome in Japanese intensive care unit patients: a multicenter observational study. *Ann Nutr Metab*. 2019; 74 (1): 35–43. DOI: 10.1159/000495213
14. Costa N.A., Marinho A.D., Cancado L.R. Nutritional requirements of the critically ill patient. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012; 24: 270–277.
15. de Goes C.R., Berbel-Bufarah M.N., Sanches A.C., Xavier P.S., Balbi A.L., Ponce D. Poor agreement between predictive equations of energy expenditure and measured energy expenditure in critically ill acute kidney injury patients. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68 (4): 276–284. PMID: 27288392. DOI: 10.1159/000446708
16. Boullata J., Williams J., Cottrell E., Hudson L., Compher C. Accurate determination of energy needs in hospitalized patients. *J Am Diet Assoc*. 2007; 107: 393–401. PMID: 17324656. DOI: 10.1016/j.jada.2006.12.014

Received 31.01.20

Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор)

И. Н. Пасечник

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ
Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1 А

Nutritional Support for Critically Ill Patients (Review)

Igor N. Pasechnik

Central State Medical Academy, RF President Affairs Department,
19 Marshal Timoshenko Str., Bldg. 1A, 121359 Moscow, Russia

Для цитирования: И. Н. Пасечник. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 40–59. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-40-59 [На русск. и англ.]

For citation: Igor N. Pasechnik. Nutritional Support for Critically Ill Patients (Review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (4): 40–59. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-40-59 [In Russ. and Engl.]

Резюме

В последнее десятилетие снизилась госпитальная летальность больных в критических состояниях. Одновременно увеличилось число пациентов, у которых был диагностирован синдром «После Интенсивной Терапии» (ПИТ-синдром), формирование которого приводит к снижению качества жизни больных, выписанных из стационара. Одним из наиболее важных компонентов, препятствующих развитию ПИТ-синдрома, является нутритивная поддержка.

Цель обзора: показать необходимость дифференцированного подхода к нутритивной поддержке больных в критических состояниях на этапах лечения и реабилитации.

Из более 200 первично отобранных источников литературы из различных баз данных (Scopus, Web of science, РИНЦ и др.) для анализа оставили 82 источника, в основном за последние 5 лет. Более ранние публикации использовали при сохранении их актуальности для клиницистов.

В обзоре представлены данные о реальной практике проведения нутритивной поддержки у больных в критических состояниях. Подчеркивается, что в большинстве случаев до начала лечения не оценивается риск нутритивной недостаточности, а потребности в белке и энергии удовлетворяются не полностью. На основании стадийности течения критического состояния представлен алгоритм проведения нутритивной поддержки.

Заключение. Современные подходы к обеспечению больных в критическом состоянии нутриентами и энергией предусматривают градацию назначения нутритивной поддержки в зависимости от стадии заболевания. Акцент делается на постепенном достижении целевых значений белка и энергии, преимущественном использовании энтерального способа доставки пищевых компонентов, преемственности в проведении нутритивной поддержки между отделениями, а также госпитальным и амбулаторным этапами лечения. Такой подход позволяет не только оптимизировать результаты оказания помощи этой крайне тяжелой категории пациентов, но и снизить выраженность и длительность проявления ПИТ-синдрома.

Ключевые слова: критическое состояние; нутритивная поддержка; ПИТ-синдром

Summary

Hospital mortality in critical illness has decreased over the last decade. At the same time, there has been an increase in the number of patients diagnosed with post-intensive care syndrome (PIT-syndrome) which reduces the life quality after discharge. One of the most important components preventing the development of PIT syndrome is nutritional support.

The aim of the review is to highlight the need for a differentiated approach to nutritional support of critically ill patients during their treatment and rehabilitation.

Among more than 200 primary sources of literature from various databases (Scopus, Web of science, RINC, etc.), 82 sources mainly published in the last 5 years were selected for review. Earlier publications maintaining clinical relevance were also included into the analysis.

Адрес для корреспонденции:

Игорь Николаевич Пасечник
E-mail: pasigor@yandex.ru

Correspondence to:

Igor N. Pasechnik
E-mail: pasigor@yandex.ru

The review presents data on real practice of nutritional support in critically ill patients. In most cases, the risk of nutritional deficiencies is not assessed before treatment, and protein and energy requirements are not fully met. The algorithm of nutritional support is provided based on the phases of critical illness.

Conclusion. Contemporary approaches to the nutrient and energy provision to critically ill patients suggest the differentiated nutritive support prescription depending on the disease stage. The emphasis is made on gradual achievement of target values of protein and energy provision, priority of enteral administration of nutrients, continuity in nutritional support between departments, as well as hospital and outpatient treatment periods. This approach allows both optimization of medical care for this extremely challenging category of patients and a reduction in the severity and duration of the PIT syndrome.

Keywords: critical illness; nutritional support; PIT syndrome

DOI:10.15360/1813-9779-2020-4-40-59

Введение

За последнее десятилетие отмечен прогресс в лечении больных в критических состояниях (КС). Наиболее демонстративным подтверждением этого утверждения является снижение госпитальной летальности пациентов с сепсисом. В ретроспективном исследовании с 2000 по 2012 годы были проанализированы истории болезни 101064 пациентов из 171 отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. Показано, что летальность снизилась с 35% (95% CI, 33,2–36,8) до 18,4% (95% CI, 17,8–19,0, $p < 0,001$), годовой темп снижения составил 1,3%. Такая динамика не может не радовать.

Однако, при ближайшем рассмотрении картина не столь оптимистична. Большинство пациентов после выписки из стационара нуждаются в длительной реабилитации и имеют стойкие функциональные нарушения [2]. Говорить об их полном выздоровлении не приходится. Так, в систематическом обзоре, опубликованном Hopkins R. и соавт. в 2017 г., приводятся данные, что 7–85% выживших пациентов ОРИТ имеют трудности с выполнением так называемых инструментальных действий, которые являются частью повседневной деятельности [3]. В англоязычной литературе имеется специальный термин Instrumental Activities of Daily Living (IADL).

К IADL относятся работа по дому, распоряжение личными средствами, совершение покупок в магазинах, приготовление пищи, пользование телефоном; в их основе лежат когнитивные и физические нарушения [3, 4]. У части пациентов IADL со временем регрессируют.

В качестве примера приведем больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [5]. После выписки из стационара у них диагностируют нарушение физических и нейрочкогнитивных функций гораздо чаще, чем дыхательные нарушения. В течение длительного времени наблюдаются явления миопатии, полинейропатии, слабость и утомляемость. Причем нередко эти изменения регистрируются и через 5 лет.

Introduction

Over the last decade, there has been progress in the treatment of critically ill patients demonstratable by reduction of hospital mortality in sepsis patients.

In a retrospective study from 2000 to 2012, the case records of 101,064 patients from 171 intensive care units (ICU) were analyzed [1]. The mortality rate was shown to decrease from 35% (95% CI, 33.2–36.8) to 18.4% (95% CI, 17.8–19.0, $P < 0.001$), the annual rate of decrease was 1.3%. This trend is quite encouraging.

However, the situation is not so optimistic at a closer look. Most patients need long-term rehabilitation after discharge from hospital and have persistent functional disorders [2]. Needless to say, complete recovery remains out of question. Thus, a systematic review published by R. Hopkins et al. in 2017 indicates that 7–85% of survived ICU patients have difficulties in performing the instrumental activities of daily living (IADL) [3].

Instrumental activities of daily living include household chores, financial management, shopping, cooking, using the phone and can be impaired due to cognitive and physical disorders [3, 4]. In some patients, impaired IADL subside over time.

Patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) can serve as an example [5]. After discharge from hospital they are diagnosed with impaired physical and neurocognitive functions much more often than respiratory disorders. Myopathy, polyneuropathy, weakness and fatigue are observed for a long time and often persisted after 5 years.

Thus, in patients who have suffered from ARDS, cognitive impairment is seen in 70–100% of cases at the time of discharge, in 46–80% after 1 year, and in more than 20% of cases after 5 years. A rhetorical question arises: «Do we create survivors... or victims»?

In 2012, the term post-intensive care syndrome (PICS) was approved to characterize disorders occurring in patients who survived critical illness and were discharged from hospital [6].

The PICS encompasses somatic, neurological and socio-psychological consequences of ICU stay affecting patient's daily life [7, 8].

Так у больных, перенесших ОРДС, на момент выписки когнитивные нарушения выявляют в 70–100% случаев, через 1 год — в 46–80%, через 5 лет > 20%. Возникает риторический вопрос: «...создаем мы выживших ... или жертв»?

В 2012 г. для обозначения нарушений, возникающих у больных, перенесших КС и выписанных из стационара, был согласован термин Post-Intensive Care Syndrome (PICS) [6]. В русскоязычной литературе он получил название ПИТ-синдром — синдром «После Интенсивной Терапии». ПИТ-синдром объединяет совокупность ограничивающих повседневную жизнь пациента соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания в условиях ОРИТ [7, 8].

Существует большое количество публикаций, касающихся профилактики и лечения ПИТ-синдрома. Однако, одной из наиболее важных и малозатратных стратегий предотвращения и устранения последствий этого состояния является нутритивная поддержка (НП) больных в КС на всех этапах курации — от момента госпитализации в ОРИТ до окончания реабилитации [9].

Вместе с тем, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что больные в КС не получают должного количества энергии и белка и, как следствие, увеличиваются показатели летальности [10–12]. Zusman O. и соавт. в ретроспективном когортном исследовании сопоставили количество энергии, необходимое пациентам согласно непрямой калориметрии, и фактически полученное больными, а также назначение белка у 1171 больного в КС [13]. Установили, что недостаточное поступление белка и энергии в процессе лечения больных в КС ассоциировано с увеличением риска летального исхода. Кроме того, по мнению авторов в большинстве исследований использовались расчетные показатели, что в условиях дефицита данных об истинных потребностях в энергии часто сопровождается неправильным подбором НП.

В связи с этим, интересны результаты однодневного аудита, проводившегося раз в год в период с 2007 по 2013 годы под названием «нутриционный день в ОРИТ» [14]. В исследовании было включено 9777 пациентов из 46 стран. Согласно проведенному анкетированию установлено, что большинство пациентов не получают должного количества энергии, расчет необходимого числа калорий проводился без учета идеального веса пациента. Около 40% больных не кормили в 1-е сутки пребывания в ОРИТ. Авторы делают вывод, что назначение НП не основывается на действующих клинических рекомендациях. НП в большинстве случа-

Many publications are available concerning prevention and treatment of PICS. However, one of the most important and cost-effective strategies to prevent and control the consequences of this condition is the nutritional support (NS) of critically ill patients at all stages of care, from the moment of hospitalization in ICU to the end of rehabilitation [9].

At the same time, the results of the research show that critically ill patients do not have proper energy and protein provision and, as a result, mortality rate increases [10–12]. O. Zusman et al. in a retrospective cohort study compared the required (according to indirect calorimetry) and actually obtained energy, as well as protein intake, in 1171 critically ill patients [13]. Insufficient protein and energy intake in critically ill patients were found to associate with increased risk of death. Besides, according to the authors, most studies used calculated indicators, which are often misleading and can result in inappropriate selection of NS.

In this regard, the results of a one-day audit conducted once a year in the period from 2007 to 2013 and entitled «Nutritional day in ICU» are quite relevant [14]. The research included 9777 patients from 46 countries. According to the survey, the majority of patients were found not to receive the required energy provision, the calculation of the required calories was performed without taking into account the ideal weight of the patient. About 40% of patients were not fed on the first day of ICU stay. The authors conclude that NS prescription is not based on current clinical guidelines. In most cases, the NS remains pro forma prescribed not affected by the patient's body weight and the nature of disease, and is commonly reduced to a certain constant calorie level.

There are few studies that assess the quality of NS after transfer from ICU. Particularly interesting is the paper by E. Ridley et al. analyzing the protein and energy consumption in patients transferred from ICU to the relevant departments [15]. Patients were found to be prescribed 1238 [869–1813] kcal and 60 [35–89.5] g protein. However, according to indirect calorimetry results, 1982 [1843–2345] kcal were required. Oral delivery of nutrients was predominant. The nutrition received by the patients was clearly insufficient for complete rehabilitation.

Therefore, most publications indicate that critically ill patients often do not receive adequate NS at all stages of treatment [16, 17]. In 2019, the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) guidelines were published, attempting to fill knowledge gaps and focus clinicians' attention on key issues of protein-energy deficiency [18].

Purpose of this review is to highlight the need in a differentiated approach to nutritional support for critical illness patients at the treatment and rehabilitation stages.

ев формализована, не зависит от веса тела пациента и характера заболевания и ограничена определенным, часто фиксированным уровнем калорий.

Исследований, оценивающих качество НП после перевода из ОРИТ, немного. Тем интереснее публикация Ridley EJ и соавт., в которой анализируется потребление белка и энергии у пациентов, переведенных из ОРИТ в профильное отделение [15]. Было показано, что больным назначали 1238 [869–1813] ккал и 60 [35–89, 5] г белка. При этом согласно результатам непрямой калориметрии требовалось 1982 [1843–2345] ккал. Преобладающим был пероральный способ доставки питательных веществ. Получаемое пациентами питание было явно недостаточным для полноценной реабилитации.

Таким образом, большинство публикаций свидетельствуют, что зачастую больные в КС не получают адекватной НП на всех этапах курации этой крайне тяжелой категории больных [16, 17]. В 2019 году были опубликованы рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN), в которых предпринята попытка устранить пробелы в знаниях и акцентировать внимание клиницистов на ключевых вопросах белково-энергетической недостаточности [18].

Цель обзора — показать необходимость дифференцированного подхода к нутритивной поддержки больных в критических состояниях на этапах лечения и реабилитации.

Методы оценки нутритивной недостаточности

Обсуждая НП у больных в КС, необходимо учитывать, что в большинстве случаев врачи анестезиологи-реаниматологи впервые сталкиваются с пациентом на этапе его поступления в ОРИТ. Поэтому, в отличие от пациентов в плановой хирургии, мы не можем повлиять на преморбидное состояние больного. В ОРИТ, как правило, пациент попадает при развитии полиорганной недостаточности на фоне острого заболевания или обострения хронического [19]. На этом этапе представляется необходимым провести скрининг пищевого статуса больного, т. к. это позволяет объективизировать его состояние и акцентирует внимание врача на необходимости проведения НП. Установлено, что скрининг позитивно сказывается на результатах лечения реанимационных больных [20].

Для оценки нутритивного риска используется несколько шкал, чаще всего упоминают NRS-2002 (Nutritional Risk Screening), предложенную ESPEN, и шкалу NUTRIC [21–23]. Они принципиально различаются между собой: в первой шкале акцент делается на показатели,

Assessment of Nutritional Deficiency

When discussing NS in critically ill patients, one must take into account that most ICU doctors first encounter a patient on admission to ICU. Therefore, unlike with the elective surgery patients, we cannot intervene in the preexistent condition of the patient. As a rule, a patient is admitted to ICU due to multiorgan failure caused by acute disorder or exacerbated chronic one [19]. At this stage, it seems necessary to perform a screening of the patient's nutritional status, as it allows to objectively assess the patient's condition and focus the doctor's attention on the need for NS. Screening has been found to have a positive effect on the treatment results in intensive care patients [20].

Several scales are used to assess the nutritional risk, most common of them being NRS-2002 (Nutritional Risk Screening), proposed by ESPEN, and NUTRIC [21–23]. They are fundamentally different from each other: the first scale focuses on indicators characterizing nutrition, while the second relies on assessment of patient's condition severity. There is no single opinion on which scale is optimal.

A paper dealing with the nutritional status assessment of 120 critically ill patients showed that NRS-2002 is more sensitive and specific for the detection of nutritional risk [23]. However, another paper, after having studied 312 patients, reports the advantages of the NUTRIC scale [21]. Thus, further studies on the choice of a scale to assess the risk of nutritional deficiency in intensive care patients are required [22].

In critically ill patients, several vulnerable periods associated with metabolic disorders/abnormalities requiring different approaches to nutrient and energy supply, can be identified [9, 18]. These include stay in ICU, comprising acute (1–4 days) and subacute (> 5 days) phases, period after transfer to the relevant department (post-ICU), and post-discharge and rehabilitation period (outpatient period).

The new approaches to assessing the effectiveness of NS should also be noted: now its adequacy is also linked to the rehabilitation results [24, 25]. Indeed, earlier the emphasis was placed on the mortality rate (ICU, inpatient, 30, 60, 90 days after the disease onset), the duration of the patient's mechanical ventilation period, rate of infectious complications. Now new criteria have been added including functional outcomes, muscle weakness, etc. [9].

Principles of Nutritional Support in Critically Ill Patients

The modern strategy of NS in critically ill patients suggests:

1. early start of enteral feeding (EF), if there are no limitations;

характеризующие питание, а во второй — на методы оценки тяжести состояния больного. Единой точки зрения, какая шкала является оптимальной, не выработано.

В одной из публикаций на основе анализа нутритивного статуса 120 больных в КС было показано, что NRS-2002 обладает большей чувствительностью и специфичностью в отношении выявления нутритивного риска [23]. Однако в другой публикации после обследования 312 пациентов сообщается о преимуществах шкалы NUTRIC [21]. Таким образом, требуются дальнейшие исследования выбора шкалы, позволяющей наиболее точно определить риск возникновения нутритивной недостаточности у реанимационных больных [22].

У больных в КС, применительно к НП, выделяют несколько периодов, связанных с метаболическими нарушениями/изменениями и требующими различных подходов к обеспечению нутриентами и энергией [9, 18]. К ним относят: пребывание в ОРИТ — острая (1–4 дня) и подострая (> 5) дней фазы, время после перевода в профильное отделение (после-ОРИТ) и период после выписки из стационара и проведения реабилитационных мероприятий (после-стационара).

Также необходимо обратить внимание на новые подходы к оценке эффективности НП: теперь ее адекватность связывают еще и с результатами реабилитации [24, 25]. Действительно, ранее делали акцент на показателях летальности (ОРИТ, стационар, 30, 60, 90 дней после начала заболевания), длительности нахождения больного на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), количестве инфекционных осложнений. Теперь добавились новые критерии: функциональные исходы, наличие мышечной слабости и т. д. [9].

Принципы проведения нутритивной поддержки у больных в КС

Современная тактика проведения НП у больных в КС предусматривает:

1. раннее начало энтерального питания (ЭП), если нет ограничений;
2. оценку потребностей в энергии с помощью непрямой калориметрии;
3. при невозможности проведения непрямой калориметрии должным считают 70% от расчетной величины энергии;
4. постепенное увеличение количества белка и энергии в течение первых 4-х дней с шагом 25% в день;
5. в конце острой фазы целью назначения белка и энергии являются, соответственно, показатели 1,3 г/кг/сут и 100% (70%) ккал в зависимости от метода оценки;

2. assessment of energy needs using indirect calorimetry;

3. if indirect calorimetry is not available, 70% of the estimated energy value is considered appropriate;

4. gradual increase of protein and energy intake during the first 4 days with a 25% increase per day;

5. at the end of the acute phase, the target protein and energy values are 1.3 g/kg/day and 100% (70%) kcal, respectively, depending on the assessment method;

6. later, as the patient recovers, the energy provision should increase from 20–25 kcal/kg/day (125% of measured or estimated values post-ICU) to 25–35 kcal/kg/day (150% of measured or estimated values post-ICU), while protein supply should increase to 1.5–2.0 and 2.0–2.5 g/kg/day respectively in some diseases [9, 18].

Enteral Nutrition in Critically Ill Patients

According to ESPEN guidelines, the NS should be started with early enteral nutrition (EEN), which has advantages compared to delayed enteral nutrition and early parenteral nutrition (EPN) [18], for ICU patients. It is reasonable to start EEN in critically ill patients within the first 48 hours of admission to ICU (preferably within 24 hours). Early enteral nutrition is associated with fewer infectious complications, faster recovery of gastrointestinal functions and immune status. However, early enteral nutrition can be delayed by several factors.

Early enteral nutrition cannot be initiated if signs of intestinal obstruction are present. It should be postponed in abnormal splanchnic circulation due to intestinal ischemia, shock, compartment syndrome. Absorption of nutrients in the intestines increases oxygen and energy consumption and can promote progression of intestinal wall ischemia. Also, EEN is avoided in gastrointestinal bleeding, because it hampers endoscopic visualization of lesions. If increased residual gastric volume (> 500 ml per 6 h) is present, EEN is not provided. At the same time, to resolve this issue one can try using prokinetics and postpyloric feeding.

Early enteral nutrition is also controversial in patients with shock. It is suggested that EEN can be started after initial stabilization of hemodynamic parameters prior to the withdrawal of vasopressors [26, 27]. In the NUTRIREA-II study the patients with shock were noted to have increased risk of splanchnic ischemia and gastrointestinal obstruction caused by premature EN [28]. However, the subsequent post hoc analysis revealed that on Day 3 citrulline levels were higher in patients receiving EEN than in those on parenteral nutrition [29]. Citrulline level is regarded as a marker of enterocyte condition, therefore the authors conclude about

6. в дальнейшем, по мере восстановления пациента, доставка энергии увеличивается с 20–25 ккал/кг/сут (125% от измеренных или расчетных значений после ОРИТ) до 25–35 ккал/кг/сут (150% от измеренных или расчетных значений после-стационара), а белка соответственно до 1,5–2,0 и 2,0–2,5 г/кг/сут при некоторых нозологиях [9, 18].

Энтеральное питание у больных в КС

Согласно рекомендациям ESPEN больным, находящимся в ОРИТ, НП целесообразно начинать с раннего ЭП (РЭП), которое имеет преимущества в сравнении с отсроченным ЭП и ранним парентеральным питанием (ПП) [18]. РЭП у больных в КС целесообразно начинать в первые 48 ч от момента поступления в ОРИТ (предпочтительнее в течение 24 ч). Проведение РЭП ассоциировано со снижением числа инфекционных осложнений, более быстрым восстановлением функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и иммунного статуса. Вместе с тем, ряд обстоятельств могут привести к задержке начала раннего ЭП.

Проведение РЭП невозможно при наличии признаков кишечной непроходимости. Приходится откладывать его начало и при нарушении спланхического кровообращения вследствие ишемии кишечника, шока, развития компартмент-синдрома. Всасывание питательных веществ в кишечнике повышает потребление кислорода и расход энергии и может способствовать прогрессированию ишемических изменений в кишечной стенке. Так же от РЭП отказываются в условиях кровотечения из ЖКТ, т. к. при этом значительно ухудшаются условия визуализации патологических изменений. При большом остаточном объеме желудка (> 500 мл за 6 ч) РЭП не проводится. Однако, для решения этой проблемы целесообразно использовать назначение прокинетиков и постпилорическое кормление.

Много вопросов возникает о проведении РЭП у больных с шоком. Считается, что РЭП можно начинать после начальной стабилизации гемодинамики до отмены вазопрессоров [26, 27]. В исследовании NUTRIREA-II было отмечено, что у больных с шоком наблюдается повышенный риск спланхической ишемии и непроходимости ЖКТ, вызванный форсированным ЭП [28]. Однако, при последующем Post Нос анализе выявлено, что уровень цитрулина на 3-и сутки был выше у больных, получавших РЭП, в сравнении с ПП [29]. Учитывая, что содержание цитрулина расценивается как маркер состояния энтероцитов, авторы делают

the beneficial effect of REP on intestinal mucosa even in patients with shock.

Nutritional Support and Energy Delivery

According to the current guidelines, in the first few days of critically ill patients should not receive the full energy supply based on data obtained by indirect calorimetry or calculated by the equations. The calculation methods are rather subjective, they should not be taken into consideration. At first glance, it seems ambiguous to refuse to introduce 100% calories of the required value measured by indirect calorimetry. However, this approach is based on several factors. The hypermetabolic and hypercatabolic syndrome is known to develop under stress-response conditions in intensive care patients [30]. With the underlying inflammatory response, the excess energy is produced due to protein, fat and glycogen breakdown [31, 32]. Insulin resistance associated with hyperglycemia develops. Meanwhile, the NS cannot reduce the endogenous energy production [33]. In addition, the risk of death in the acute period of critical condition is known to be minimal with the supply of 70–80% of energy of the value calculated by indirect calorimetry [13].

In one of the first large-scale studies aimed at finding the optimal timing of starting the PN in critically ill patients, hypercaloric feeding initiated from the first day of ICU stay was demonstrated to associate with increased rate of complications [34]. The authors included 4640 critically ill patients in the study. All patients received EN, and in the 1st group ($n=2312$) PN was administered from the 1st day, and in the 2nd group ($n=2328$) it was initiated from the 8th day of staying in ICU. Late initiation of PN was associated with less infectious complications, duration of mechanical ventilation and renal replacement therapy, and cost of treatment. Other studies showed that episodes of hyperglycemia requiring high doses of insulin were more often registered in patients with hypercaloric feeding [35, 36]. Thus, a step-by-step increase in energy delivery by 25% per day until the target values are reached is recommended.

Particular attention should be given to the refeeding syndrome (RS), which develops after the reintroduction of nutrition in patients previously deprived of caloric intake. The pathogenesis of RS has not been fully studied; there are many definitions of this state [37]. Potentially life-threatening electrolyte disturbances are considered to be its serious manifestations. The serum phosphate level has been proposed as the main diagnostic criterion of RS. Hypophosphatemia (below 0.65 mmol/l) developing within 72 hours after feeding reintroduction of feeding is diagnostic for RS [38]. Several studies have shown that limiting caloric intake to

вывод о пользе РЭП для слизистой оболочки кишечника даже у больных с шоком.

Нутритивная поддержка и доставка энергии

Согласно действующим рекомендациям, в первые несколько дней развития КС пациенты не должны получать энергию в полном объеме согласно данным, полученным при непрямой калориметрии или рассчитанным по формулам. В отношении расчетных методов вопросов не возникает, они достаточно субъективны. Неоднозначным, на первый взгляд, является отказ от введения 100% калорий от измеренной величины при непрямой калориметрии. Однако такой подход связан с целым рядом факторов. Известно, что в условиях стресс-ответа у реанимационных больных развивается состояние гиперметаболизма-гиперкатаболизма [30]. На фоне воспалительной реакции происходит выработка избыточного количества энергии за счет распада белков, жиров, гликогена [31, 32]. Развитие инсулинорезистентности ассоциировано с гипергликемией. При этом с помощью НП не удастся снизить продукцию эндогенной энергии [33]. Кроме того показано, что риск смертельного исхода в остром периоде критического состояния минимален при доставке 70–80% энергии от измеренной с помощью методов непрямой калориметрии [13].

В одной из первых масштабных работ, посвященной срокам начала ПП у больных в КС, продемонстрировано, что введение значительного количества энергии с первых суток пребывания в ОРИТ ассоциировано с увеличением количества осложнений [34]. Авторы включили в исследование 4640 больных в КС. Все больные получали ЭП, кроме того, в 1-й группе ($n=2312$) назначали ПП с 1-х суток, а во 2-й ($n=2328$) — с 8-х суток нахождения в ОРИТ. Установили, что поздняя инициация ПП сопровождалась уменьшением количества инфекционных осложнений, длительности ИВЛ и заместительной почечной терапии, стоимости лечения. В других исследованиях было отмечено, что у больных в КС при повышенном введении энергии чаще регистрировались эпизоды гипергликемии, требовавшие назначение высоких доз инсулина [35, 36]. Таким образом, в настоящий момент рекомендуется ступенчатое увеличение доставки энергии на 25% в сутки до достижения целевых значений.

Отдельного внимания заслуживает рефидинг-синдром (РФС) — состояние, развивающееся после возобновления питания у больных, не получавших его какое-то время.

500 kcal/day or less than 50% of the required value within 2–3 days after resuming feeding can prevent adverse outcomes [39, 40].

Nutritional Support and Protein Delivery

Critically ill patients should receive sufficient protein as a source of amino acids to meet their synthetic needs. Initial low lean muscle mass in patients admitted to ICU (evaluated during the first four days) is a risk factor for adverse outcomes [41]. This, to a certain extent, is associated with the use of endogenous proteins as amino acid donors in critical illness. In 63 critically ill patients the rectus femoris muscle state was assessed by ultrasound. In addition, the protein synthesis and breakdown rate were studied [42]. A significant reduction in the size of the rectus femoris muscle during the first 7 days of disease was found; the reduction in muscle mass reached 1 kg/day, while protein synthesis was also decreased, and the severity of protein loss correlated with the organ failure progression.

Improved prognosis was reported in critically ill patients when they were prescribed increased doses of protein [43–45]. The paper by M. Nicolo et al. showed an increase in survival of critically ill patients who received more than 80% of calculated protein doses on the 4th and 12th days of ICU stay compared to patients who received 60.5% (51 g) and 66.7% (57 g) of the calculated value (OR 0.68; 95% CI, 0.50–0.91 and OR 0.60; 95% CI, 0.39–0.93, respectively) [46].

Interestingly, there are also publications proving the opposite. For example, a recent retrospective study of 455 critically ill patients on mechanical ventilation studied the relationship between the protein supply prescribed in the first seven days and 6-month mortality [47]. Patients were ranked in 3 groups by protein level, which they received: <0.8 g/kg/day, 0.8–1.2 g/kg/day and >1.2 g/kg/day. Mortality was found to be higher in those who received the protein >1.2 g/l/day as compared to the patients who received <0.8 g/kg/day of protein until the third day of ICU stay and >0.8 g/kg/day later. On the other hand, low protein intake (<0.8 g/kg/day) was associated with the highest lethality rates. Optimal, in terms of outcome, was a gradual increase in protein intake from <0.8 g/kg/day during 1–2 days to 0.8–1.2 g/kg/day during next 3–5 days and >1.2 g/kg/day after the 5th day of ICU stay.

Another study confirmed that early protein prescription had a positive effect on survival of critically ill patients [48]. In a retrospective cohort study with participation of critically ill patients receiving EN or PN, the relationship between timing of protein prescription, its doses and 60-day survival rates was studied. Two groups were allocated: the «early protein» group, where patients received

Патогенез РФС до конца не изучен, имеется много определений этого состояния [37]. Серьезными его проявлениями считаются электролитные нарушения, потенциально опасные для жизни больного. В качестве основного диагностического критерия предлагается определять уровень фосфатов в крови. Гипофосфатемия (ниже 0,65 ммоль/л), развивающаяся в течение 72 ч после возобновления кормления, позволяет диагностировать РФС [38]. В нескольких работах показано, что ограничение калорийности питания до 500 ккал/сут или менее 50% от потребности в течение 2–3 дней после возобновления кормления позволяет предотвратить летальные исходы [39, 40].

Нутритивная поддержка и доставка белка

Больные в КС должны получать достаточное количество белка, служащего источником аминокислот, для удовлетворения пластических потребностей. Установлено, что исходная низкая мышечная масса у больных, поступивших в ОРИТ (оценка проводилась в первые четыре дня), является фактором риска неблагоприятного исхода [41]. Это, в известной мере, связано с использованием эндогенных белков в качестве донаторов аминокислот при развитии КС. У 63 больных в КС с помощью ультразвукового исследования прямой мышцы бедра оценивали ее состояние. Кроме того, были изучены скорость синтеза белка и его распад [42]. Установлено значительное уменьшение объема прямой мышцы бедра в первые 7 дней заболевания, снижение мышечной массы достигало 1 кг/сут, при этом синтез протеинов был снижен, а выраженность потерь белка зависела от степени прогрессирования органной недостаточности.

Сообщается также об улучшении прогноза у больных в КС при назначении повышенных доз белка [43–45]. В работе Nicolo M. и соавт. было показано увеличение выживаемости пациентов в КС, получавших более 80% расчетной дозы белка на 4-е и 12-е сутки пребывания в ОРИТ в сравнении с больными, которые получали соответственно 60,5% (51 г) и 66,7% (57 г), OR 0,68; 95% CI, 0,50–0,91 и OR 0,60; 95% CI, 0,39–0,93 [46].

Стоит заметить, что имеются и публикации, доказывающие обратное. Так, в недавнем ретроспективном исследовании у 455 больных в КС, находящихся на ИВЛ, изучили взаимосвязь между количеством белка, назначаемом в первые семь дней, и показателями 6-месячной летальности [47]. Больных ранжировали в 3 группы по уровню белка, которые они получали: <0,8 г/кг/сут, 0,8–1,2 г/кг/сут и >1,2 г/кг/сут.

protein at a dose of >0.7 g/kg/day during the first three days of ICU stay, and the «late protein» group receiving protein dosed <0.7 g/kg/day. Out of 2253 patients in the 1st group, 371 died (36%), while in the 2nd group there were 517 deaths (43%), $P<0.001$ between groups. In multifactorial Cox regression analysis early protein administration was associated with increased survival rate in ICU patients (HR 0.83, 95% CI 0.71–0.97, $P=0.017$).

A natural question emerges: why is the survival rate at the initial stages of critical illness development higher at non-optimal levels of protein and energy delivery (as compared to the measured and calculated values)? This question has no definite answer. There are several assumptions. Indeed, in inflammation, many cytokines reduce appetite and prevent the absorption of nutrients, which can be considered as a protective reaction necessary for the initiation of catabolic processes [49, 50]. In catabolic response there occurs activation of autophagy, a catabolic process by which intracellular content is delivered to the lysosome via an intermediate organelle and undergo degradation there [51]. Autophagy in critically ill patients can be considered as a protective reaction [52]. Degradation of proteins and intracellular structures occurs in inflammation and oxidative stress. Mitochondrial dysfunction frequently seen in oxidative stress is an important component of impaired cellular function [53]. In view of the above, the reduced delivery of protein and energy during the first days of critical condition is designed to maintain the catabolic direction of metabolism and autophagy. During autophagy a significant part of denatured proteins and damaged mitochondria is utilized helping to normalize the cell functioning [49]. However, this short period last only 2–3 days, and is replaced by progressive hypermetabolic and hypercatabolic responses with increased mortality. Therefore, the timely delivery of macronutrients and energy at this stage associates with increased survival of critically ill patients.

Thus, the majority of researchers currently recommend the early prescription of protein to critically ill patients with a gradual increase in its intake and energy delivery. The use of EN is a priority for achieving these goals [9, 18].

When prescribing NS, it is essential to take into account the protein/energy ratio in the administered formulations. This is necessary to prevent excessive energy delivery to critically ill patients, especially obese and overweight [54, 55]. They have high protein but low caloric requirements [18]. When enteral feeding is not sufficient for meeting the protein requirements or contraindicated, parenteral amino acid administration starting from days 4–7 should be considered. Initially malnourished patients may require this even earlier [18, 56].

Most clinics use sipping solutions and polymeric formulas for tube feeding. There is no evi-

Установили, что показатели летальности были выше в группе больных, получавших белок $>1,2$ г/л/сут, в сравнении с пациентами, которым назначали белок $<0,8$ г/кг/сут до третьего дня пребывания в ОРИТ, а далее $>0,8$ г/кг/сут. Вместе с тем, низкое потребление белка ($<0,8$ г/кг/сут) ассоциировало с самыми высокими показателями летальности. Оптимальным, с точки зрения исхода заболевания, являлось постепенное увеличение назначения белка: с $<0,8$ г/кг/сут на 1–2 день до $0,8$ – $1,2$ г/кг/сут на 3–5 день и $>1,2$ г/кг/сут после 5-го дня пребывания в ОРИТ.

Еще в одном исследовании было подтверждено, что раннее назначение белка позитивно влияет на выживаемость больных в КС [48]. В ретроспективном когортном исследовании у больных в КС, получавших ЭП или ПП, изучили взаимосвязь между сроками и дозами назначения белка и показателями 60-дневной выживаемости. Выделили две группы: «раннюю белковую», пациенты которой получали белок в дозе $>0,7$ г/кг/сут в первые три дня пребывания в ОРИТ, и «позднюю белковую» — $<0,7$ г/кг/сут. Из 2253 пациентов в 1-й группе умерло 371 больной (36%), во 2-й — 517 (43%), $p<0,001$ между группами. При многофакторном регрессионном анализе Кокса раннее введение белка ассоциировало с увеличением выживаемости пациентов ОРИТ (HR 0,83, 95% CI 0,71–0,97, $p=0,017$).

Возникает закономерный вопрос: почему на начальных этапах развития КС выживаемость выше при неоптимальных уровнях (в сравнении с измеренными и расчетными) доставки белка и энергии? Однозначно на этот вопрос ответить нельзя. Высказывается ряд предположений. Действительно, в условиях воспаления многие цитокины снижают аппетит и препятствуют усвоению питательных веществ, причем это можно рассматривать как защитную реакцию, необходимую для инициации катаболических процессов [49, 50]. При катаболизме происходит активация аутофагии — процесса, при котором внутренние компоненты клетки доставляются внутрь ее лизосом или вакуолей и подвергаются в них деградации [51]. Аутофагию у больных в КС можно рассматривать как протективную реакцию [52]. Известно, что в условиях воспаления и окислительного стресса происходит повреждение белков и внутриклеточных структур. Митохондриальная дисфункция, которая часто наблюдается при окислительном стрессе, является важным компонентом дезорганизации функционирования клетки [53]. В связи с вышеизложенным, сниженная доставка белка и энергии в первые сутки развития КС призвана сохранить катаболическую направленность

дифференциальной толерантности или большей эффективности полусинтетических формул. Кроме того, в некоторых исследованиях, результаты лечения были хуже при использовании полусинтетических формул по сравнению с полимерными [57, 58]. В настоящее время полимерные формулы остаются препаратами выбора для проведения ЭП у критически больных [59]. Чтобы доказать преимущества полусинтетических/элементарных формул, если таковые, необходимы дополнительные исследования у больных с шоком, энтеральной недостаточностью и малой кишечной мальабсорбцией.

Другой дискуссионный вопрос — это режим энтерального питания: порциями или непрерывно? В реальной практике, энтеральные формулы вводятся смешанным образом, так как часто даже при непрерывном введении, питание приходится останавливать по различным причинам. Недавно, опубликовано исследование, в котором утверждается, что порционное питание более физиологично [60]. Оно предоставляет доказательства того, что интермиттентное питание увеличивает синтез белка в здоровых добровольцах. В то же время, нет данных о преимуществах интермиттентного питания у критически больных. В большинстве публикаций предпочтение отдается непрерывному питанию. Согласно систематическому обзору и мета-анализу, диарея встречается реже при непрерывном питании [18]. Таким образом, до получения новых данных, непрерывное питание кажется наиболее подходящим.

При выборе формул для ЭП у критически больных, предпочтение обычно отдается препаратам, содержащим большое количество белка в малом объеме; кроме того, количество доставляемой энергии должно быть учтено. Например, мы упомянем два препарата, Fresubin Intensive и Fresubin 2 kcal HP (Fresenius Kabi). Fresubin Intensive содержит 10 г белка на 100 мл и 1,22 ккал на 1 мл, что позволяет доставить необходимое количество белка в острой критической ситуации без избыточного калоража. При назначении одной упаковки (500 мл), 75-килограммовый больной получает около 0,7 г/кг белка и 620 ккал/сут, что соответствует рекомендациям ESPEN для критически больных [18]. Дополнительное количество белка и энергии может быть увеличено введением Fresubin 2 kcal HP (10 г белка на 100 мл и 2,0 ккал на 1 мл). Добавление фосфатов в формулу предотвращает синдром рефидинга. Использование Fresubin 2 kcal HP уменьшает перегрузку жидкостью, а его оптимизированный жир/углеводный баланс хорошо переносится больными с дыхательной недостаточностью.

Парентеральное питание у критически больных

Предпочтительным режимом ПП у критически больных является энтеральное. Раннее ПП обычно не рекомендуется в первые 3–7 дней пребывания в ОРИТ. Однако могут быть исключения из этого правила у больных, которые не могут получать ЭП (обычно, после операции) и у больных с тяжелой мальнутрицией [18, 59, 61]. Большинство

обменных процессов и аутофагию. При аутофагии утилизируется значительная часть денатурированных белков и поврежденных митохондрий и таким образом нормализуется работа клетки [49]. Однако это непродолжительный период, длящийся 2–3 суток, в дальнейшем при прогрессировании процессов гиперметаболизма-гиперкатаболизма наблюдается увеличение летальности. Поэтому своевременная доставка пластических веществ и энергии на этом этапе сопровождается повышением выживаемости больных в КС.

Таким образом, в настоящее время большинство исследователей рекомендуют раннее назначение белка пациентам в КС с постепенным увеличением его количества, одновременно поэтапно увеличивается доставка энергии. Использование ЭП является приоритетным для достижения этих целей [9, 18].

При проведении НП важно учитывать соотношение белка и энергии во вводимых препаратах. Это необходимо для предотвращения избыточной доставки энергии больным в КС. Особенно это касается пациентов с ожирением и избыточным весом [54, 55]. У них потребность в белке высокая, а в калориях — нет [18]. У пациентов, которым не удается ввести достаточное количество белка с помощью ЭП или имеются противопоказания для ЭП, необходимо рассмотреть возможность, начиная с 4–7 суток, парентерального введения аминокислот. У больных с исходной недостаточностью питания такая потребность может возникнуть на более ранних сроках [18, 56].

В большинстве клиник при проведении ЭП используются препараты для сипинга и полимерные смеси для зондового питания. Доказательств лучшей переносимости или большей эффективности полужелементных смесей нет. Более того, в некоторых исследованиях результаты лечения были хуже при применении полужелементных смесей в сравнении с полимерными [57, 58]. На текущий момент полимерные смеси остаются препаратами выбора для проведения ЭП у больных в КС [59]. Для доказательств преимуществ полужелементных/элементных смесей, если таковые имеются, требуются дальнейшие исследования у больных с шоком, энтеральной недостаточностью и нарушениями всасывания в тонкой кишке.

Еще одним спорным вопросом является метод введения энтеральных смесей: болюсный или постоянный? В реальной практике введение смесей осуществляется по смешанному типу, т. к. часто даже при непрерывном введении приходится останавливать кормление на выполнение различных процедур. Недавно была опубликована работа, в которой

often one of the reason for non-prescribing the early PN is based on the meta-analysis data published in 2016 by G.Elke et al [62]. The authors, based on the analysis of 18 randomized clinical trials involving 3347 patients, have shown that EN, compared with PN, is associated with fewer infectious complications (RR 0.64, 95% CI 0.48, 0.87, $P=0.004$, $I(2)=47\%$) and ICU length of stay. At the same time, there were no differences in the duration of mechanical ventilation and mortality between groups. However, it should be noted that the difference in infectious complications depended not only on the type of NS, but also on the calorie intake received by patients. Significant differences were seen in groups where the calorie intake in PN exceeded that in patients with EN and also when the total calorie intake was not assessed. There were no differences in infectious complications rate with identical energy supply (RR 0.94, 95% CI 0.80, 1.10, $P=0.44$, $I(2)=0\%$). The authors conclude that the advantages of EN are largely due to the lower energy supply in this type of NS.

Thus, the question of an early additional PN remains open. Opponents of the use of parenteral NS preparations refer to their higher cost and complexity of administration. On the other hand, it is clear that PN is in high demand and widely used in the surgical clinics, especially post GI surgery. Initial nutritional deficiency or its high risk necessitates the use of PN. Discussion of the wider use of PN has intensified in the context of the coronavirus pandemic (COVID-19) [63–65]. The efficacy of the prone-position (abdominal position) during kung ventilation in the treatment of respiratory failure in COVID-19 patients makes clinicians more likely to use PN.

A recent randomized pilot study compared the efficacy of EN and a combination of EN with early PN during the first seven days after transfer to ICU in patients with body mass index (BMI) <25 kg/m² and >35 kg/m² [56]. The study was based on the idea that increased energy/protein delivery to patients through a combination of delivery regimens would improve the 60-day survival and quality of life, as measured by the Barthel index (daily activity index). Patients were found to receive more protein and energy in combined EN and early PN when compared with EN only ($P<0.001$). These differences were more evident in surgical patients. Meanwhile, there were no differences in the rate of infectious complications between the groups. A statistically insignificant trend to reduced hospital mortality was also observed in patients with initially high risk of nutritional deficiency and with BMI <25 kg/m² receiving a combination of EN and early PN. There was also increased Barthel index in patients receiving combined NS. The authors conclude that it is necessary to continue research and focus primarily on surgical patients with a high risk of nutritional deficiency.

утверждается, что болюсное кормление более физиологично [60]. В ней приводятся сведения, что при дробном кормлении увеличивается синтез белка у здоровых добровольцев. Вместе с тем, данных о преимуществах прерывистого питания у больных в КС не получено. В большинстве публикаций предпочтение отдается непрерывному кормлению. По данным системного обзора и мета-анализа при постоянном введении смесей реже возникает диарея [18]. Таким образом, до получения новых результатов целесообразно применять постоянное введение энтеральных смесей.

При выборе смесей для ЭП у больных в КС обычно ориентируются на препараты, содержащие большое количество белка в небольшом объеме, кроме того, необходимо учитывать и количество доставляемой энергии. В качестве примера приведем два препарата: Фрезубин Интенсив и Фрезубин 2 ккал ВП (Fresenius Kabi). В Фрезубин Интенсив содержится 10 г белка в 100 мл и 1,22 ккал в 1 мл, что позволяет доставлять нужное количество протеинов в остром периоде КС без избыточного введения энергии. При назначении одной упаковки (500 мл смеси) больной весом 75 кг получает около 0,7 г/кг/сут белка и 620 ккал/сут, что соответствует рекомендациям ESPEN для больных в КС в остром периоде [18]. В дальнейшем доставка белка и энергии может быть увеличена за счет назначения Фрезубин 2 ккал ВП (10 г белка в 100 мл; 2,0 ккал в 1 мл). Включение в состав препарата фосфатов позволяет предотвратить развитие РФС. Назначение Фрезубин 2 ккал ВП снижает объем волемической нагрузки, а оптимизированное соотношение жиров и углеводов хорошо переносится пациентами с дыхательной недостаточностью.

Парентеральное питание у больных в КС

Методом выбора НП у больных в критических состояниях является энтеральный способ доставки питательных веществ и энергии. Раннее ПП обычно не рекомендуется начинать в первые 3–7 суток пребывания в ОРИТ. Исключения из этого правила могут быть у больных, которым невозможно проведение ЭП (обычно это хирургические больные), и пациентов с выраженной недостаточностью питания [18, 59, 61]. Чаще всего отказ от раннего ПП обосновывают данными мета-анализа, опубликованного в 2016 году Elke G. и соавт. [62]. Авторы на основании анализа 18 рандомизированных клинических исследований, включавших 3347 пациентов, показали, что ЭП по сравнению с ПП ассоциировано с уменьшением числа

Whatever we say about the benefits of EN, about 20% of ICU patients need PN. The recent studies show that the majority of PN complications are due to the wrong technique and include excessive energy provision, technical errors in the administration of individual preparations containing amino acids, fats and carbohydrates.

At present, PN is considered to be the only type of NS in patients with intolerance to EN, high fistulas, gastrointestinal bleeding. Parenteral nutrition is also required as a component of NS when the reference protein and energy intake is not achieved within 7 days (in malnourished patients within 2–3 days) of EN [18]. The most frequently used are the «three-in-one» («all-in-one») preparations, their administration is associated with lower probability of technical errors and infection [66–68].

The «three in one» SmofKabiven (Fresenius Kabi) combines the advantages of PN products containing all the necessary ingredients in one package with the immunomodulatory properties of ω -3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic). The composition of SmofKabiven fats is optimized according to the needs of critically ill patients. Notably, ESPEN guidelines recommend including only fat emulsions containing fish oil with ω -3 acids due to their anti-inflammatory effect into the NS critically ill patients [18]. This statement was confirmed by a systematic review and meta-analysis published by L. Pradelli et al. in 2020. Based on analysis of 49 randomized clinical trials involving 3641 patients, the authors conclude that use of ω -3 fatty acids as part of PN leads to reduced risk of infectious complications, as well as in the length of ICU and inpatient stay [69].

Micronutrients such as microelements and vitamins are essential components of a complete PN. Their intravenous administration is considered optimal because of high bioavailability, accurate dosing and the avoidance GI-related side effects from mucosal exposure [30]. Modern technologies have made it possible to overcome the issue of vitamin incompatibility: parenteral forms of multivitamins and mineral compositions containing a daily dose of vitamins or minerals are currently available. The Addamel H (Fresenius Kabi) parenteral preparation contains 9 microelements such as Se, Zn, Fe, Cr, I, F, Mn, Mo.

Vitamins, along with microelements, are actively involved in the carbohydrate, protein and fat metabolism. In PN, they are used as supplements, such as a water-soluble Soluvit N vitamin complex and fat-soluble Vitalipid N Adult (Fresenius Kabi) vitamin complex.

Preparations for PN do not contain glutamine amino acid, which is due to glutamine instability. This issue is resolved by prescription of Dipeptiven (Fresenius Kabi), which contains

инфекционных осложнений (RR 0,64, 95% CI 0,48, 0,87, $p=0,004$, I(2)=47%) и длительности пребывания больных в ОРИТ. При этом продолжительность ИВЛ и показатели летальности по группам не различались. Вместе с тем стоит заметить, что различие в числе инфекционных осложнений зависело не только от вида НП, но и количества калорий, получаемых пациентами. Достоверными различия были в группах, где количество калорий при ПП превышало таковое у больных с ЭП, а также, когда общее количество калорий не оценивалось. При идентичном обеспечении энергией различий по числу инфекционных осложнений не было (RR 0,94, 95% CI 0,80, 1,10, $p=0,44$, I(2)=0%). Авторы делают выводы, что преимущества ЭП во многом связаны с меньшей доставкой энергии при этом виде НП.

Таким образом, вопрос о раннем дополнительном ПП остается открытым. Противники использования парентеральных препаратов для НП ссылаются на их более высокую стоимость и трудоемкость проведения НП. С другой стороны понятно, что ПП особенно в хирургической клинике востребовано и широко используется у больных, оперированных на органах ЖКТ. Исходная нутритивная недостаточность или высокий риск ее развития диктуют необходимость применения ПП. Дискуссия по более широкому использованию ПП активизировалась в связи с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19) [63–65]. Эффективность проно-позиции (положение на животе) во время ИВЛ при лечении дыхательной недостаточности у больных COVID-19 заставляет клиницистов шире использовать ПП.

В недавнем рандомизированном пилотном исследовании сравнили эффективность ЭП и комбинации ЭП с ранним ПП в течение первых семи дней после перевода в ОРИТ у больных в КС с индексом массы тела (ИМТ) <25 кг/м² и >35 кг/м² [56]. В основе исследования лежала идея, что увеличение доставки энергии/белка пациентам за счет комбинации способов доставки повысит 60-дневную выживаемость и качество жизни, которое оценивали по индексу Бартела (индекс повседневной активности). Установили, что при сочетании ЭП и раннего ПП пациенты получали больше белка и энергии в сравнении с ЭП ($p<0,001$). Эти различия больше выражены у хирургических больных. При этом число инфекционных осложнений не различалось по группам. Также наблюдали статистически незначимую тенденцию к снижению показателей госпитальной летальности у больных с исходно высоким риском нутритивной недостаточности и при ИМТ <25 кг/м² при использовании комбинации ЭП и раннего ПП. Также наблюдали повышение

L-alanine-L-glutamine. Use of the latter in PN has a positive effect on gastrointestinal mucosa and prevents bacterial translocation in critically ill patients with multiorgan failure.

According to a systematic review of 16 randomized clinical trials (843 critically ill patients), adding glutamine dipeptide to the standard PN led to reduction of infectious complications, length of ICU stay and mortality [70].

Most clinicians recognize the need for NS monitoring in ICU patients. However, no studies of the impact of NS monitoring on its results have been reported [71]. At present it is generally accepted to create local protocols for NS results evaluation [30, 72]. Control of its effectiveness and side effects (refeeding syndrome) is done based on signs and symptoms, instrumental (indirect calorimetry, bioimpedance measurement) and laboratory (level of glucose, electrolytes, triglycerides, nitrogen balance, etc.) investigations.

Nutritional Support for Critically Ill Patients After Transfer from ICU.

There are few publications on evaluation of NS efficiency in critically ill patients after their transfer to the relevant department. It would be logical to assume that protein and energy needs are increasing at this stage of treatment. This is caused by activation of reparative processes and restoration of the patients' muscle mass in the process after their activation and rehabilitation. According to clinical guidelines, protein requirements are estimated at 1.5 g/kg/day and energy requirements at 30 kcal/kg/day, or 125% of indirect calorimetry measurements [18]. Patients at this stage are being transferred under the care of a specialist (internal medicine or surgery practitioner, etc.), who is usually less well informed about NS. Therefore, it is important to focus clinicians' attention on this stage of the patient's treatment and adequate nutrients and energy provision. Otherwise, with insufficient muscle mass recovery, the rehabilitation will be impaired, and prognosis will worsen.

In reality, unfortunately, after the transfer from ICU, the situation with patient's care is far from ideal. Thus, the studies published by J. L. Merriweather et al. evaluated NS in patients after their transfer from ICU [73, 74]. The authors concluded that NS did not comply with the basic provisions of clinical guidelines: there were problems with nutrition organization, not all patients were ready to be fed due to cognitive impairment inability to adapt to living conditions after critical illness.

In another cohort study, 32 patients were assessed for metabolic status and food intake after transfer from ICU (15). The patients were found to receive only 65% of energy and 54% of protein from the required values.

индекса Бартела у больных, получавших сочетанную НП. Авторы делают вывод о необходимости продолжения исследований и акцентировании внимания прежде всего на пациентах хирургического профиля с высоким риском нутритивной недостаточности.

Сколько бы мы ни говорили о преимуществах ЭП, около 20% больных ОРИТ нуждаются в ПП. Работы последних лет свидетельствуют, что большинство осложнений ПП связано с неправильной техникой его проведения: избыточное введение энергии, технические погрешности при введении отдельных препаратов, содержащих аминокислоты, жиры и углеводы.

В настоящий момент ПП рассматривается как единственный вид НП у больных с непереносимостью ЭП, высокими свищами, кровотечениями из ЖКТ. Востребовано ПП и как компонент НП, когда в течение 7 дней, а у истощенных больных и ранее (2–3 сутки), не удается добиться доставки референтных значений белка и энергии с помощью ЭП [18]. Чаще всего используются препараты «три в одном» («все в одном»), при назначении которых снижаются вероятность технических ошибок персонала и вероятность инфицирования [66–68].

Препарат «три в одном» СМОФКабивен (Fresenius Kabi) совмещает в себе преимущества средств для ПП, содержащих все необходимые ингредиенты в одном пакете, с иммуномодулирующими свойствами ω -3 жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) рыбьего жира. Необходимо заметить, что состав жиров СМОФКабивена оптимизирован в соответствии с потребностями больных в КС. Важно подчеркнуть, что рекомендации ESPEN для больных в КС содержат положение о необходимости использовать только жировые эмульсии, в состав которых входит рыбий жир с ω -3 кислотами из-за их противовоспалительного действия [18]. Этот тезис нашел свое подтверждение в систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном Pradelli L. и соавт. в 2020 году. Авторы на основании анализа 49 рандомизированных клинических исследований, включавших 3641 пациента, делают вывод, что включение в состав ПП ω -3 жирных кислот приводит к уменьшению в сравнении со стандартным ПП, риска развития инфекционных осложнений, длительности пребывания в ОРИТ и стационаре [69].

Существенным элементом полного ПП являются микронутриенты: микроэлементы и витамины. Оптимальным является их внутривенное введение, которое имеет следующие преимущества: высокую биодоступность, возможность точного дозирования и исключение побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с воздействием

One of the reasons for inadequate nutrition of patients transferred from ICU was the removal of a feeding tube. Tube withdrawal resulted in the reduction of energy delivery by 22% and protein delivery by 27% [9].

Similar results were demonstrated by L. S. Chapple et al. [75]. The authors emphasize that, after transfer from ICU, patients who get only oral support are at risk of malnutrition compared with patients who have been prescribed tube feeding. It is noted, however, that dietitians did not provide due attention to post-ICU patients.

According to many clinicians, post-ICU patients get less intensive and invasive treatment. An intention to withdraw the nasogastric tube is well justified and is associated with increased patient comfort, reduced discomfort and fewer challenges in daily activity. However, the decision to remove the tube should be made after assessing the feasibility of adequate protein and energy delivery in a particular patient [73, 75].

When performing NS in post-ICU patients, it is necessary to consider the changes in digestion due to loss of appetite, abnormal swallowing caused by prolonged endotracheal intubation, disturbed gastric and intestinal emptying. Treatment of such patients often requires medication therapy and multidisciplinary approach with the participation of dietitians, gastroenterologists, neurologists, rehabilitation specialists [76, 77].

Nutritional Support in the Rehabilitation period

After discharge from hospital, the nutritional status of patients often deteriorates. This is due both to the erroneous feeling that treatment is over as well as to the specific outpatient issues. Inadequate rehabilitation service, especially for surgical patients, has a negative impact on treatment results. It is optimal to transfer patients from the hospital to a rehabilitation center, but it is rather a wishful thinking than reality.

Most patients are discharged from hospital with loss of lean muscle mass. Its recovery requires a significant consumption of nutrients and energy. Clinical guidelines recommend the optimal intake of protein and energy for the post-ICU patients at 2.0–2.5 g/l and 35 kcal/kg, respectively [18]. The focus on the patient's muscle mass is explained by poor prognosis in case of initial lack of muscle tissue, which can be detected in a special mode while performing a CT scan. After discharge from hospital, increased delivery of protein and energy is required for muscle mass recovery along with physical exercise. This approach improves the quality of life of patients who underwent rehabilitation [78].

After discharge from hospital, the optimal way to achieve the required protein and calorie intake

на слизистую оболочку [30]. Современные технологии позволили преодолеть трудности несовместимости витаминов, сейчас имеются парентеральные формы поливитаминов и наборов минералов, содержащие суточную дозу витаминов или минералов. В состав препарата для парентерального введения «Аддамель Н» (Fresenius Kabi) входят 9 микроэлементов: Se, Zn, Fe, Cu, Cr, I, F, Mn, Mo.

Витамины, наряду с микроэлементами, активно участвуют в обмене углеводов, белков и жиров. В ПП они используются в виде добавок, таких как комплекс водорастворимых витаминов «Солувит Н» и жирорастворимых витаминов «Виталипид Н взрослый» (Fresenius Kabi).

Препараты для ПП не содержат аминокислоту глутамин, что связано с технологическими особенностями производства из-за нестабильности глутамина. Эта проблема решается за счет назначения препарата «Дипептивен» (Fresenius Kabi), содержащего L-аланин-L-глутамин. Включение последнего в ПП позитивно сказывается на состоянии слизистой ЖКТ и позволяет предотвратить транслокацию бактерий у больных с полиорганной недостаточностью в КС.

По данным систематического анализа 16 рандомизированных клинических исследований (843 больных в КС) было установлено, что включение в состав ПП дипептида глутамина сопровождалось снижением числа инфекционных осложнений, длительности ИВЛ и показателей летальности в сравнении со стандартным ПП [70].

Большинством клиницистов признается необходимость мониторинга НП у больных в ОРИТ. Вместе с тем сообщается, что исследований влияния мониторинга на результаты НП не проводилось [71]. В настоящий момент общепринятым считается создание локальных протоколов оценки результатов НП [30, 72]. Контроль ее эффективности и наличия побочных эффектов (рефидинг-синдром) осуществляют на основании клинических признаков, инструментальных методов исследований (непрямая калориметрия, биоимпедансометрия) и лабораторных методов (уровень глюкозы, электролитов, триглицеридов, азотистый баланс и пр.).

Нутритивная поддержка больных в КС после перевода из ОРИТ

Публикаций, посвященных оценке эффективности НП у больных в КС после перевода их в профильное отделение, немного. Вместе с тем логично предположить, что потребности в белке и энергии на этом этапе лечения возрастают. Это обусловлено актива-

is to prescribe supplementary oral nutrition. The sipping technique is usually used for this purpose. Continuity in NS is important. Many studies have shown the efficacy of oral supplementation in reducing complications, the length of stay and the mortality rate in hospital [79, 80]. Supplementary oral nutrition in hospital has resulted in significant economic effect. For every dollar spent on inpatient supplementary oral nutrition, \$52 were saved on hospitalization costs [81]. In addition, oral supplementation in elderly patients discharged from hospital was shown to result in a 50% reduction in 90-day mortality [82].

Most patients who sustained sepsis and were discharged from hospital are believed not to receive sufficient protein and energy with a standard diet. This deficit period sometimes stretches over time from 3 months to 2 years. Therefore, in this category of patients it is advisable to use supplementary oral nutrition [9].

Conclusion

Assessment of critical care efficacy cannot be restricted to the length of ICU stay, inpatient care and mortality. For an unbiased and comprehensive evaluation not only the post-discharge life span but also its quality should be taken into account. The implementation of full-scale rehabilitation undoubtedly increases both life expectancy of patients who sustained critical illness and their ability to adaptation after discharge. Important role is assigned to NS in the attenuation of the consequences of PIT syndrome, which largely affects the quality of life. Current approaches to the provision of nutrients and energy to critically ill patients include gradual NS introduction depending on the stage of the disease. The existing clinical guidelines emphasize the gradual achievement of the target values of protein and energy intake, predominantly enteral feeding, continuity of NS between departments, inpatient and outpatient stages of treatment. The use of supplementary oral nutrition is an essential part of rehabilitation. This approach allows to increase the efficacy of critical care and improve the post-discharge life quality in this extremely challenging category of patients.

цией репаративных процессов в организме больного и восстановлением мышечной массы пациентов в процессе их активизации и реабилитации. Согласно клиническим рекомендациям, потребности в белке оцениваются как 1,5 г/кг/сут., а энергии — 30 ккал/кг/сут или 125% от измеренных при непрямой калориметрии [18]. У пациентов на этом этапе происходит смена лечащего врача с анестезиолога-реаниматолога на профильного специалиста (терапевт, врач хирургической специальности и пр.),

которые, как правило, менее ориентированы на НП и не столь хорошо информированы о ее особенностях. Поэтому представляется важным акцентировать внимание клиницистов на этот этап лечения больного и обеспечения его необходимым количеством нутриентов и энергии. В противном случае при недостаточном восстановлении мышечной массы процесс реабилитации будет нарушен, а с ним и ухудшится прогноз лечения.

К сожалению, на практике после перевода из ОРИТ ситуация далека от идеальной. Так в исследованиях, опубликованных Merriweather J. L. и соавт., оценена НП у больных после их перевода из ОРИТ [73, 74]. Авторы делают вывод, что НП не соответствовала основным положениям клинических рекомендаций: выявлялись проблемы при организации питания, не все пациенты были готовы к приему пищи в связи с когнитивными изменениями и неспособностью адаптироваться к условиям существования после перенесенного КС.

В другом когортном исследовании у 32 больных после перевода из ОРИТ оценивали метаболический статус и потребление пищи [15]. Оказалось, что пациенты получали всего 65% энергии и 54% белка от должных значений.

Одной из причин неадекватности питания больных, переведенных из ОРИТ, является удаление из ЖКТ зонда для кормления. Отмечено, что отказ от зондового кормления приводил к снижению доставки пациентами энергии на 22%, а белка на 27% [9].

Похожие результаты были представлены в работе Chapple L. S. и соавт. [75]. Авторы подчеркивают, что после перевода из ОРИТ в группе риска недостаточности питания оказываются пациенты, получающие только пероральную поддержку в сравнении с больными, которым назначали зондовое питание. При этом отмечено, что врачи диетологи не уделяли должного внимания пациентам, поступившим из ОРИТ.

Перевод из ОРИТ у многих клиницистов тесно ассоциирует с уменьшением интенсивности лечения и снижением инвазивности процедур. Желание удалить зонд для кормления вполне оправдано и связано с повышением комфорта для пациента, снижением неприятных ощущений и трудностей повседневной активности. Однако, решение об удалении зонда необходимо принимать после оценки возможности адекватной доставки белка и энергии у конкретного больного [73, 75].

При проведении НП у больных, переведенных из ОРИТ, необходимо помнить об изменениях процесса пищеварения, которые связаны с потерей аппетита, нарушением процесса

глотания из-за длительного стояния интубационной или трахеостомической трубок, нарушением процессов опорожнения желудка и моторики кишечника. Курация таких больных нередко требует медикаментозной терапии и мультидисциплинарного подхода с участием врачей диетологов, гастроэнтерологов, неврологов, реабилитологов [76, 77].

Нутритивная поддержка на этапе реабилитации

После выписки из стационара пищевой статус пациентов нередко ухудшается. Это связано как с ошибочным ощущением, что лечение окончено, так и с определенными проблемами поликлинического звена. Незрелость реабилитационной службы, особенно для хирургических больных, негативно сказывается на результатах лечения. Оптимальным является перевод больных из стационара в реабилитационный центр, однако это скорее желаемое действие, а не реальное.

Большинство пациентов выписывается из стационара с потерей мышечной массы. Для ее восстановления требуется потребление значительного количества нутриентов и энергии. В клинических рекомендациях содержатся положения об оптимальном количестве белка и энергии, необходимое пациенту после выписки из стационара, соответственно 2,0–2,5 г/л и 35 ккал/кг [18]. Пристальное внимание к мышечной массе пациентов обусловлено плохим прогнозом при исходном дефиците мышечной ткани, который может быть выявлен с помощью специальной программы при компьютерной томографии. После выписки из стационара для восстановления мышечной массы наряду с физическими упражнениями требуется увеличенная доставка белка и энергии. При таком подходе повышается качество жизни пациентов, прошедших реабилитацию [78].

После выписки из стационара оптимальным способом достижения необходимого уровня потребления белка и калорий является назначение пациентам перорального дополнительного питания. Обычно для этого используется метод сипинга. Важным является преимущество в проведении НП. В многочисленных исследованиях была показана эффективность перорального дополнительного питания для снижения количества осложнений, длительности госпитализации и уровня смертности в больнице [79, 80]. Назначение перорального дополнительного питания в стационаре приводило к значимому экономическому эффекту. На каждый доллар, потраченный на пероральное дополнительное питание в стационаре, было

сэкономлено 52 доллара на расходах, связанных с госпитализацией [81]. Кроме того было показано, что назначение дополнительного перорального питания пожилым больным, выписанным из стационара, приводило к 50% снижению 90-дневной летальности [82].

В настоящий момент считается, что большинство пациентов, перенесших сепсис и выписанных из стационара, не получают со стандартным питанием достаточного количества белка и энергии. Этот период растягивается по времени от 3 мес до 2 лет. Поэтому у такой категории пациентов целесообразно использовать пероральное дополнительное питание [9].

Заключение

Эффективность оказания помощи больным в КС перестали оценивать только по длительности пребывания в ОРИТ, стационаре и показателям летальности. Для объективной характеристики необходимо учитывать не только продолжительность жизни пациентов вне стационара, но и ее качество. Проведение полноценных реабилитационных мероприя-

тий, безусловно, повышает как продолжительность жизни больных, перенесших КС, так и способность к адаптации после выписки из клиники. В демпфировании последствий ПИТ-синдрома, который в значительной мере и определяет качество жизни, важная роль отводится НП. Современные подходы к обеспечению больных в КС нутриентами и энергией предусматривают градацию назначения НП в зависимости от стадии заболевания. В действующих клинических рекомендациях акцент делается на постепенное достижение целевых значений белка и энергии, преимущественного использования энтерального способа доставки пищевых компонентов, преемственности в проведении НП между отделениями, а также госпитальным и амбулаторным этапами лечения. Использование перорального дополнительного питания является составной частью реабилитационных мероприятий. Такой подход позволяет не только оптимизировать результаты оказания помощи этой крайне тяжелой категории пациентов, но и повысить их качество жизни после выписки из стационара.

Литература

1. Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014; 311 (13): 1308–16. DOI: 10.1001/jama.2014.2637.
2. Kress J.P., Hall J.B. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014; 370 (17): 1626–1635. DOI: 10.1056/NEJMra1209390.
3. Hopkins R.O., Suchyta M.R., Kamdar B.B., Darowski E., Jackson J.C., Needham D.M. Instrumental Activities of Daily Living after Critical Illness: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14 (8): 1332–1343. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-059SR.
4. Голубева Е.Ю., Данилова Р.И., Соловьев А.Г. Социально-экологические подходы в оценке потребности в уходе за пожилыми людьми. *Экология человека*. 2005; 9: 48–53.
5. Herridge M.S., Moss M., Hough C.L., Hopkins R.O., Rice T.W., Bienvenu O.J., Azoulay E. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (5): 725–738. DOI: 10.1007/s00134-016-4321-8.
6. Needham D.M., Davidson J., Cohen H., Hopkins R.O., Weinert C., Wunsch H., Zawistowski C., Bemis-Dougherty A., Berney S.C., Bienvenu O.J., Brady S.L., Brodsky M.B., Denehy L., Elliott D., Flatley C., Harabin A.L., Jones C., Louis D., Meltzer W., Muldoon S.R., Palmer J.B., Perme C., Robinson M., Schmidt D.M., Scruth E., Spill G.R., Storey C.P., Render M., Votto J., Harvey M.A. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012; 40 (2): 502–529. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da75.
7. Реабилитация в интенсивной терапии РеаБит. Клинические рекомендации. 2015; 25 с.
8. Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y., Hifumi T., Sakuramoto H., Kawasaki T., Taito S., Kensuke Nakamura, Unoki T., Kawai Y., Kenmotsu Y., Saito M., Yamakawa K., Nishida O. Post-intensive Care Syndrome: Its Pathophysiology, Prevention, and Future Directions. *Acute Med Surg*. 2019; 6 (3): 233–246. DOI: 10.1002/ams2.415.
9. van Zanten A.R.H., De Waele E., Wischmeyer P.E. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Critical Care*, 2019; 23: 368. DOI: 10.1186/s13054-019-2657-5
10. Lee Z.-Y., Heyland D.K. Determination of Nutrition Risk and Status in Critically Ill Patients: What Are Our Considerations? *Nutr Clin Pract*. 2019; 34: 96–111. DOI: 10.1002/ncp.10214.
11. Lambell K.J., Tatu-Babet O.A., Chapple L.-A. S., Gantner D., Ridley E.J. Nutrition therapy in critical illness: a review of the literature for clinicians. *Critical Care*. 2020; 24: 35. DOI: 10.1186/s13054-020-2739-4.
12. De Waele E., Malbrain M., Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 395. DOI: 10.3390/nu12020395.
13. Zusman O., Theilla M., Cohen J., Kagan I., Bendavid I., Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 367.

References

1. Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014; 311 (13): 1308–16. DOI: 10.1001/jama.2014.2637.
2. Kress J.P., Hall J.B. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014; 370 (17): 1626–1635. DOI: 10.1056/NEJMra1209390.
3. Hopkins R.O., Suchyta M.R., Kamdar B.B., Darowski E., Jackson J.C., Needham D.M. Instrumental Activities of Daily Living after Critical Illness: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14 (8): 1332–1343. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-059SR.
4. Golubeva E.Yu., Danilova R.I., Soloviev A.G. Socio-ecological approaches in assessing the need for care for the elderly. *Ekologiya cheloveka*. 2005; 9: 48–53 [In Russ.].
5. Herridge M.S., Moss M., Hough C.L., Hopkins R.O., Rice T.W., Bienvenu O.J., Azoulay E. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (5): 725–738. DOI: 10.1007/s00134-016-4321-8.
6. Needham D.M., Davidson J., Cohen H., Hopkins R.O., Weinert C., Wunsch H., Zawistowski C., Bemis-Dougherty A., Berney S.C., Bienvenu O.J., Brady S.L., Brodsky M.B., Denehy L., Elliott D., Flatley C., Harabin A.L., Jones C., Louis D., Meltzer W., Muldoon S.R., Palmer J.B., Perme C., Robinson M., Schmidt D.M., Scruth E., Spill G.R., Storey C.P., Render M., Votto J., Harvey M.A. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012; 40 (2): 502–529. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da75.
7. Rehabilitation in intensive care. Reabit. Clinical guidelines. 2015; 25 p. [In Russ.].
8. Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y., Hifumi T., Sakuramoto H., Kawasaki T., Taito S., Kensuke Nakamura, Unoki T., Kawai Y., Kenmotsu Y., Saito M., Yamakawa K., Nishida O. Post-intensive Care Syndrome: Its Pathophysiology, Prevention, and Future Directions. *Acute Med Surg*. 2019; 6 (3): 233–246. DOI: 10.1002/ams2.415.
9. van Zanten A.R.H., De Waele E., Wischmeyer P.E. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Critical Care*, 2019; 23: 368. DOI: 10.1186/s13054-019-2657-5
10. Lee Z.-Y., Heyland D.K. Determination of Nutrition Risk and Status in Critically Ill Patients: What Are Our Considerations? *Nutr Clin Pract*. 2019; 34: 96–111. DOI: 10.1002/ncp.10214.
11. Lambell K.J., Tatu-Babet O.A., Chapple L.-A. S., Gantner D., Ridley E.J. Nutrition therapy in critical illness: a review of the literature for clinicians. *Critical Care*. 2020; 24: 35. DOI: 10.1186/s13054-020-2739-4.
12. De Waele E., Malbrain M., Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 395. DOI: 10.3390/nu12020395.
13. Zusman O., Theilla M., Cohen J., Kagan I., Bendavid I., Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 367.

Reviews

- PMID: 27832823. PMCID: PMC5105237. DOI: 10.1186/s13054-016-1538-4
14. Bendavid I., Singer P., Theilla M., Themessl-Huber M., Sulz I., Mouhieddine M., Schuh C., Mora B., Hiesmayr M. NutritionDay ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin Nutr.* 2017; 36 (4): 1122–1129. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.012.
 15. Ridley E.J., Parke R.L., Davies A.R., Bailey M., Hodgson C., Deane A.M., McGuinness S., Cooper D.J. What happens to nutrition intake in the post-intensive care unit hospitalization period? An observational cohort study in critically ill adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019; 43 (1): 88–95. DOI: 10.1002/jpen.1196
 16. Havens J.M., Columbus A.B., Seshadri A.J., Olufajo O.A., Mogensen, K.M., Rawn J.D., Salim A., Christopher K.B. Malnutrition at Intensive Care Unit Admission Predicts Mortality in Emergency General Surgery Patients. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* 2018; 42: 156–163. DOI: 10.1177/0148607116676592.
 17. Lugli A.K., de Watteville A., Hollinger A., Goetz N., Heidegger C.P. Medical Nutrition Therapy in Critically Ill Patients Treated on Intensive and Intermediate Care Units: A Literature Review. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (9): 1395. DOI: 10.3390/jcm8091395.
 18. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejó J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. 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
 19. Mogensen K.M., Robinson M.K., Casey J.D., Gunasekera N.S., Moromizato T., Rawn J.D., Christopher K.B. Nutritional Status and Mortality in the Critically Ill. *Crit. Care Med.* 2015; 43: 2605–2615. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001306.
 20. Suárez-Llanos J.P., Rosat-Rodrigo A., García-Niebla J., Vallejo-Torres L., Delgado-Brito I., García-Bello M.A., Pereyra-García-Castro F., Barrera-Gómez M.A. Comparison of Clinical Outcomes in Surgical Patients Subjected to CIPA Nutrition Screening and Treatment versus Standard Care. *Nutrients.* 2019; 11 (4): pii: E889. DOI: 10.3390/nut11040889.
 21. Canales C., Elsayes A., Yeh D.D., Belcher D., Nakayama A., McCarthy C.M., Chokengarmwong N., Quraishi S.A. Nutrition Risk in Critically Ill Versus the Nutritional Risk Screening 2002: Are They Comparable for Assessing Risk of Malnutrition in Critically Ill Patients? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019; 43 (1): 81–87. DOI: 10.1002/jpen.1181.
 22. Coruja M.K., Cobalchini Y., Wentzel C., Fink J.D.S. Nutrition Risk Screening in Intensive Care Units: Agreement Between NUTRIC and NRS 2002 Tools. *Nutr Clin Pract.* 2019. DOI: 10.1002/ncp.10419.
 23. Rattanachaiwong S., Zribi B., Kagan I., Theilla M., Heching M., Singer P. Comparison of nutritional screening and diagnostic tools in diagnosis of severe malnutrition in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2020. pii: S0261-5614 (20)30099-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.02.035.
 24. Arabi Y.M., Casaer M.P., Chapman M., Heyland D.K., Ichaï C., Marik P.E., Martindale R.G., McClave S.A., Preiser J.-C., Reigner J., Rice T.W., Van den Berghe G., van Zanten A.R.H., Weijs P.J. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Medicine.* 2017; 43: 1239–1256. DOI: 10.1007/s00134-017-4711-6
 25. Arabi Y.M., Preiser J.C. A critical view on primary and secondary outcome measures in nutrition trials. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 1875–1877. DOI: 10.1007/s00134-017-4894-x.
 26. Reintam Blaser A., Starkopf J., Alhazzani W., Berger M.M., Casaer M.P., Deane A.M., Fruhwald S., Hiesmayr M., Ichaï C., Jakob S.M., Loudet C.I., Malbrain M.L.N.G., Montejó González J.C., Paugam-Burtz C., Poeze M., Preiser J.-C., Singer P., van Zanten A.R.H., De Waele J., Wendon J., Wernerman J., Whitehouse T., Wilmer A., Oudemans-van Straaten H.M. and ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (3): 380–398. DOI: 10.1007/s00134-016-4665-0
 27. Reigner J., Van Zanten A.R.H., Arabi Y.M. Optimal timing, dose and route of early nutrition therapy in critical illness and shock: the quest for the Holy Grail. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (9): 1558–1560. DOI: 10.1007/s00134-018-5302-x.
 28. Reigner J., Boisramé-Helms J., Brisard L., Lascarrou J.-B., Hssain A.A., Anguel N., Argaud L., Asehnoune K., Asfar P., Bellec F., Botoc V., Bretagnol A., Bu H.-N., Canet E., Da Silva D., Darmon M., Das V., Devaquet J., Djibre M., Ganster F., Garrouste-Orgeas M., Gaudry S., Gontier O., Guérin C., Guidet B., Guittion C., Herbrecht J.-E., Lacherade J.-C., Letocart P., Martino F., Maxime V., Mercier E., Mira J.-P., Nseir S., Piton G., Quenot J.-P., Richecoeur J., Rigaud J.-P., Robert R., Rolin N., Schwebel C., Sirodot M., Tinturier F., Thévenin D., Giraudeau B., Le Gouge A. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet.* 2018; 391 (10116): 133–143. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)32146-3.
 29. Piton G., Le Gouge A., Brulé N., Cypriani B., Lacherade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reigner J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
- PMID: 27832823. PMCID: PMC5105237. DOI: 10.1186/s13054-016-1538-4
14. Bendavid I., Singer P., Theilla M., Themessl-Huber M., Sulz I., Mouhieddine M., Schuh C., Mora B., Hiesmayr M. NutritionDay ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin Nutr.* 2017; 36 (4): 1122–1129. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.012.
 15. Ridley E.J., Parke R.L., Davies A.R., Bailey M., Hodgson C., Deane A.M., McGuinness S., Cooper D.J. What happens to nutrition intake in the post-intensive care unit hospitalization period? An observational cohort study in critically ill adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019; 43 (1): 88–95. DOI: 10.1002/jpen.1196
 16. Havens J.M., Columbus A.B., Seshadri A.J., Olufajo O.A., Mogensen, K.M., Rawn J.D., Salim A., Christopher K.B. Malnutrition at Intensive Care Unit Admission Predicts Mortality in Emergency General Surgery Patients. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* 2018; 42: 156–163. DOI: 10.1177/0148607116676592.
 17. Lugli A.K., de Watteville A., Hollinger A., Goetz N., Heidegger C.P. Medical Nutrition Therapy in Critically Ill Patients Treated on Intensive and Intermediate Care Units: A Literature Review. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (9): 1395. DOI: 10.3390/jcm8091395.
 18. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejó J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. 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
 19. Mogensen K.M., Robinson M.K., Casey J.D., Gunasekera N.S., Moromizato T., Rawn J.D., Christopher K.B. Nutritional Status and Mortality in the Critically Ill. *Crit. Care Med.* 2015; 43: 2605–2615. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001306.
 20. Suárez-Llanos J.P., Rosat-Rodrigo A., García-Niebla J., Vallejo-Torres L., Delgado-Brito I., García-Bello M.A., Pereyra-García-Castro F., Barrera-Gómez M.A. Comparison of Clinical Outcomes in Surgical Patients Subjected to CIPA Nutrition Screening and Treatment versus Standard Care. *Nutrients.* 2019; 11 (4): pii: E889. DOI: 10.3390/nut11040889.
 21. Canales C., Elsayes A., Yeh D.D., Belcher D., Nakayama A., McCarthy C.M., Chokengarmwong N., Quraishi S.A. Nutrition Risk in Critically Ill Versus the Nutritional Risk Screening 2002: Are They Comparable for Assessing Risk of Malnutrition in Critically Ill Patients? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019; 43 (1): 81–87. DOI: 10.1002/jpen.1181.
 22. Coruja M.K., Cobalchini Y., Wentzel C., Fink J.D.S. Nutrition Risk Screening in Intensive Care Units: Agreement Between NUTRIC and NRS 2002 Tools. *Nutr Clin Pract.* 2019. DOI: 10.1002/ncp.10419.
 23. Rattanachaiwong S., Zribi B., Kagan I., Theilla M., Heching M., Singer P. Comparison of nutritional screening and diagnostic tools in diagnosis of severe malnutrition in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2020. pii: S0261-5614 (20)30099-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.02.035.
 24. Arabi Y.M., Casaer M.P., Chapman M., Heyland D.K., Ichaï C., Marik P.E., Martindale R.G., McClave S.A., Preiser J.-C., Reigner J., Rice T.W., Van den Berghe G., van Zanten A.R.H., Weijs P.J. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Medicine.* 2017; 43: 1239–1256. DOI: 10.1007/s00134-017-4711-6
 25. Arabi Y.M., Preiser J.C. A critical view on primary and secondary outcome measures in nutrition trials. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 1875–1877. DOI: 10.1007/s00134-017-4894-x.
 26. Reintam Blaser A., Starkopf J., Alhazzani W., Berger M.M., Casaer M.P., Deane A.M., Fruhwald S., Hiesmayr M., Ichaï C., Jakob S.M., Loudet C.I., Malbrain M.L.N.G., Montejó González J.C., Paugam-Burtz C., Poeze M., Preiser J.-C., Singer P., van Zanten A.R.H., De Waele J., Wendon J., Wernerman J., Whitehouse T., Wilmer A., Oudemans-van Straaten H.M. and ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (3): 380–398. DOI: 10.1007/s00134-016-4665-0
 27. Reigner J., Van Zanten A.R.H., Arabi Y.M. Optimal timing, dose and route of early nutrition therapy in critical illness and shock: the quest for the Holy Grail. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (9): 1558–1560. DOI: 10.1007/s00134-018-5302-x.
 28. Reigner J., Boisramé-Helms J., Brisard L., Lascarrou J.-B., Hssain A.A., Anguel N., Argaud L., Asehnoune K., Asfar P., Bellec F., Botoc V., Bretagnol A., Bu H.-N., Canet E., Da Silva D., Darmon M., Das V., Devaquet J., Djibre M., Ganster F., Garrouste-Orgeas M., Gaudry S., Gontier O., Guérin C., Guidet B., Guittion C., Herbrecht J.-E., Lacherade J.-C., Letocart P., Martino F., Maxime V., Mercier E., Mira J.-P., Nseir S., Piton G., Quenot J.-P., Richecoeur J., Rigaud J.-P., Robert R., Rolin N., Schwebel C., Sirodot M., Tinturier F., Thévenin D., Giraudeau B., Le Gouge A. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet.* 2018; 391 (10116): 133–143. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)32146-3.
 29. Piton G., Le Gouge A., Brulé N., Cypriani B., Lacherade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reigner J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.

30. Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р., Борисов А.Ю. Основы нутритивной поддержки больных в критических состояниях. — М.: РИА «Коллизей», 2012. — 160 с.
31. Wischmeyer PE. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery. *Crit Care*. 2017; 21 (Suppl 3): 316. DOI: 10.1186/s13054-017-1906-8.
32. Bear D.E., Wandrag L., Merriweather J.L., Connolly B., Hart N., Grocott M.P.W. The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 226. DOI: 10.1186/s13054-017-1810-2
33. Fraipont V., Preiser J.C. Energy estimation and measurement in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37 (6): 705–713. DOI: 10.1177/0148607113505868.
34. Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., Wouters P.J., Schetz M. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011; 365 (6): 506–517. DOI: 10.1056/NEJMoA1102662.
35. TARGET Investigators, for the ANZICS Clinical Trials Group, Chapman M., Peake S.L., Bellomo R., Davies A., Deane A., Horowitz M., Hurford S., Lange K., Little L., Mackle D., O'Connor S., Presneill J., Ridley E., Williams P., Young P. Energy-dense versus routine enteral nutrition in the critically ill. *N Engl J Med*. 2018; 379 (19): 1823–1834.
36. Allingstrup M.J., Kondrup J., Wiis J., Claudius C., Gøttrup Pedersen U., Hein-Rasmussen R., Rye Bjerregaard M., Steensen M., Hartvig Jensen T., Lange T., Bruun Madsen M., Møller M., Perner A. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (11): 1637–1647. DOI: 10.1007/s00134-017-4880-3.
37. Friedli N., Stanga Z., Culkun A., Crook M., Laviano A., Sobotka L., Kressig R.W., Christian Kondrup J., Müller B., Schuetz P. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition*. 2018; 47: 13–20. DOI: 10.1016/j.nut.2017.09.007.
38. van Zanten A.R. Nutritional support and refeeding syndrome in critical illness. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (12): 904–905. DOI: 10.1016/S2213-2600 (15)00433-6.
39. Olthof L.E., Koekkoek W.A.C.K., van Setten C., Kars J.C.N., van Blokland D.A., van Zanten A.R.H. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr*. 2018; 37 (5): 1609–1617. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.001.
40. Doig G.S., Simpson F., Heighes P.T., Bellomo R., Chesher D., Caterson I.D., Reade M.C., Harrigan P.W.J. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (12): 943–952. doi: 10.1016/S2213-2600 (15)00418-X.
41. Weijs PJ., Looijaard W.G., Dekker I.M., Stapel S.N., Girbes A.R.J., Oudemans-van Straaten H.M., Beishuizen A. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014; 18 (2): R12. DOI: 10.1186/cc13189.
42. Puthucherry Z.A., Rawal J., McPhail M., Connolly B., Ratnayake G., Chan P., Hopkinson N.S., Padhke R., Dew T., Sidhu P.S., Velloso C., Seymour J., Agley C.C., Selby A., Limb M., Edwards L.M., Smith K., Rowler A., Rennie M.J., Moxham J., Harridge S.D.R., Hart N., Montgomery H.E. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013; 310 (15): 1591–1600.
43. Elke G., Wang M., Weiler N. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: a secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care*. 2014; 18: R29. DOI: 10.1186/cc13720.
44. van Zanten A.R. Should We Increase Protein Delivery During Critical Illness? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (6): 756–762. DOI: 10.1177/0148607115626905.
45. Compher C., Chittams J., Sammarco T. Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a multicenter, multinational observational study. *Crit Care Med*. 2017; 45: 156–163. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002083.
46. Nicolo M., Heyland D.K., Chittams J., Sammarco T., Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (1): 45–51. DOI: 10.1177/0148607115583675.
47. Koekkoek W.A.C.K., van Setten C.H.C., Olthof L.E., Kars J.C.N.H., van Zanten A.R.H. Timing of PROTEIn intake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr*. 2019; 38 (2): 883–890. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.012.
48. Bendavid I., Zusman O., Kagan I., Theilla M., Cohen J., Singer P. Early Administration of Protein in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 2019; 11 (1). pii: E106. DOI: 10.3390/nu11010106.
49. van Niekerk G., Meaker C., Engelbrecht A.M. Nutritional support in sepsis: when less may be more. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 53. DOI: 10.1186/s13054-020-2771-4.
50. Van Dyck L., Casaer M.P., Gunst J. Autophagy and Its Implications Against Early Full Nutrition Support in Critical Illness. *Nutr Clin Pract*. 2018; 33 (3): 339–347. DOI: 10.1002/ncp.10084.
51. Pakos-Zebrucka K., Koryga I., Mnich K., Ljubic M., Samali A., Gorman A.M. The integrated stress response. *EMBO Rep*. 2016; 17 (10): 1374–1395. DOI: 10.15252/EMBR.201642195
30. Pasechnik I. N., Gubaidullin R. R., Borisov A. Yu. Basics of nutritional support for patients in critical conditions. — Moscow: RIA «Colisey», 2012. — 160 p. [In Russ.].
31. Wischmeyer PE. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery. *Crit Care*. 2017; 21 (Suppl 3): 316. DOI: 10.1186/s13054-017-1906-8.
32. Bear D.E., Wandrag L., Merriweather J.L., Connolly B., Hart N., Grocott M.P.W. The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 226. DOI: 10.1186/s13054-017-1810-2
33. Fraipont V., Preiser J.C. Energy estimation and measurement in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37 (6): 705–713. DOI: 10.1177/0148607113505868.
34. Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., Wouters P.J., Schetz M. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011; 365 (6): 506–517. DOI: 10.1056/NEJMoA1102662.
35. TARGET Investigators, for the ANZICS Clinical Trials Group, Chapman M., Peake S.L., Bellomo R., Davies A., Deane A., Horowitz M., Hurford S., Lange K., Little L., Mackle D., O'Connor S., Presneill J., Ridley E., Williams P., Young P. Energy-dense versus routine enteral nutrition in the critically ill. *N Engl J Med*. 2018; 379 (19): 1823–1834.
36. Allingstrup M.J., Kondrup J., Wiis J., Claudius C., Gøttrup Pedersen U., Hein-Rasmussen R., Rye Bjerregaard M., Steensen M., Hartvig Jensen T., Lange T., Bruun Madsen M., Møller M., Perner A. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (11): 1637–1647. DOI: 10.1007/s00134-017-4880-3.
37. Friedli N., Stanga Z., Culkun A., Crook M., Laviano A., Sobotka L., Kressig R.W., Christian Kondrup J., Müller B., Schuetz P. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition*. 2018; 47: 13–20. DOI: 10.1016/j.nut.2017.09.007.
38. van Zanten A.R. Nutritional support and refeeding syndrome in critical illness. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (12): 904–905. DOI: 10.1016/S2213-2600 (15)00433-6.
39. Olthof L.E., Koekkoek W.A.C.K., van Setten C., Kars J.C.N., van Blokland D.A., van Zanten A.R.H. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr*. 2018; 37 (5): 1609–1617. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.001.
40. Doig G.S., Simpson F., Heighes P.T., Bellomo R., Chesher D., Caterson I.D., Reade M.C., Harrigan P.W.J. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (12): 943–952. DOI: 10.1016/S2213-2600 (15)00418-X.
41. Weijs PJ., Looijaard W.G., Dekker I.M., Stapel S.N., Girbes A.R.J., Oudemans-van Straaten H.M., Beishuizen A. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014; 18 (2): R12. DOI: 10.1186/cc13189.
42. Puthucherry Z.A., Rawal J., McPhail M., Connolly B., Ratnayake G., Chan P., Hopkinson N.S., Padhke R., Dew T., Sidhu P.S., Velloso C., Seymour J., Agley C.C., Selby A., Limb M., Edwards L.M., Smith K., Rowler A., Rennie M.J., Moxham J., Harridge S.D.R., Hart N., Montgomery H.E. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013; 310 (15): 1591–1600.
43. Elke G., Wang M., Weiler N. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: a secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care*. 2014; 18: R29. DOI: 10.1186/cc13720.
44. van Zanten A.R. Should We Increase Protein Delivery During Critical Illness? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (6): 756–762. DOI: 10.1177/0148607115626905.
45. Compher C., Chittams J., Sammarco T. Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a multicenter, multinational observational study. *Crit Care Med*. 2017; 45: 156–163. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002083.
46. Nicolo M., Heyland D.K., Chittams J., Sammarco T., Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (1): 45–51. DOI: 10.1177/0148607115583675.
47. Koekkoek W.A.C.K., van Setten C.H.C., Olthof L.E., Kars J.C.N.H., van Zanten A.R.H. Timing of PROTEIn intake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr*. 2019; 38 (2): 883–890. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.012.
48. Bendavid I., Zusman O., Kagan I., Theilla M., Cohen J., Singer P. Early Administration of Protein in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 2019; 11 (1). pii: E106. DOI: 10.3390/nu11010106.
49. van Niekerk G., Meaker C., Engelbrecht A.M. Nutritional support in sepsis: when less may be more. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 53. DOI: 10.1186/s13054-020-2771-4.
50. Van Dyck L., Casaer M.P., Gunst J. Autophagy and Its Implications Against Early Full Nutrition Support in Critical Illness. *Nutr Clin Pract*. 2018; 33 (3): 339–347. DOI: 10.1002/ncp.10084.
51. Pakos-Zebrucka K., Koryga I., Mnich K., Ljubic M., Samali A., Gorman A.M. The integrated stress response. *EMBO Rep*. 2016; 17 (10): 1374–1395. DOI: 10.15252/EMBR.201642195

52. van Niekerk G., Loos B., Nell T., Engelbrecht A.M. Autophagy — a free meal in sickness-associated anorexia. *Autophagy*. 2016; 12: 727–734. DOI: 10.1080/15548627.2016.1147672
53. McClave S.A., Wischmeyer P.E., Miller K.R., van Zanten A.R.H. Mitochondrial Dysfunction in Critical Illness: Implications for Nutritional Therapy. *Curr Nutr Rep*. 2019; 8 (4): 363–373. DOI: 10.1007/s13668-019-00296-y.
54. Frankenfield D.C., Ashcraft C.M., Galvan D.A. Prediction of resting metabolic rate in critically ill patients at the extremes of body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37 (3): 361–367. DOI: 10.1177/0148607112457423.
55. Dickerson R.N. Metabolic support challenges with obesity during critical illness. *Nutrition*. 2019; 57: 24–31. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.008.
56. Wischmeyer P.E., Hasselmann M., Kummerlen C., Kozar R.A., Kutsoyiannis D.J., Karvellas C.J., Besecker B.Y., Evans D.K., Preiser J.-C., Gramlich L.M., Jeejeebhoy K.N., Dhaliwal R., Jiang X., Day A.G., Heyland D.K. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 142. DOI: 10.1186/s13054-017-1736-8.
57. Van Zanten A.R.H., Elke G. Hydrolysed protein enteral nutrition is not superior to polymeric whole protein feeding with regard to gastrointestinal feeding tolerance and feeding adequacy. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 232. DOI: 10.1186/s13054-017-1817-8
58. Jakob S.M., Bütikofer L., Berger D., Coslovsky M., Takala J. A randomized controlled pilot study to evaluate the effect of an enteral formulation designed to improve gastrointestinal tolerance in the critically ill patient: the SPIRIT trial. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 140. DOI: 10.1186/s13054-017-1730-1.
59. Taylor B.E., McClave S.A., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C.A., McCarthy M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A.M., Gervasio J.M., Sacks G.S., Roberts P.R., Compher C.W. 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.
60. Patel J.J., Rosenthal M.D., Heyland D.K. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018; 21 (2): 116–120. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000447.
61. Bost R.B., Tjan D.H., van Zanten A.R. Timing of (supplemental) parenteral nutrition in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care*. 2014; 4: 31. DOI: 10.1186/s13613-014-0031-y.
62. Elke G., van Zanten A.R., Lemieux M., McCall M., Jeejeebhoy K.N., Kott M., Jiang X., Day A.G., Heyland D.K. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 117. DOI: 10.1186/s13054-016-1298-1
63. Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных коронавирусной инфекцией в критических состояниях. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (3): 70–75. DOI: 10.17116/anaesthesiology202003170.
64. Barazzoni R., Bischoff S.C., Krznaric Z., Pirlich M., Singer P. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
65. Campos L.F., Barreto P.A., Ceniccola G.D., Goncalves R.C., Gonçalves R.C., Nunes de Matos L.B., Zambelli C.M.S.F., Castro M.G. Parecer BRASPEN/AMIB para o Enfrentamento do COVID-19 em Pacientes Hospitalizados. *BRASPEN J* 2020; 35 (1): 3–5. DOI: 10.37111/braspenj.parecerbraspen2020
66. Gervasio J. Total Nutrient admixtures (3-in-1): Pros vs. Cons for adults. *Nutr. Clin. Pract.* 2015; 30: 331–335. DOI: 10.1177/0884533615578458.
67. Emilio Alfonso J., Berlana D., Boullata J. Clinical, Ergonomic and Economic outcomes with multichamber bags compared with (Hospital) Pharmacy compounded bags and multibottle systems: A systemic Literature review. *J. Parenter. Enter. Nutr*. 2017; 41: 1162–1177. DOI: 10.1177/0148607116657541.
68. Hellerman Itzhaki M., Singer P. Advances in Medical Nutrition Therapy: Parenteral Nutrition. *Nutrients*. 2020; 12 (3): pii: E717. DOI: 10.3390/nul2030717.
69. Pradelli L., Mayer K., Klek S., Alsaleh A.J.O., Clark R.A.C., Rosenthal M.D., Heller A.R.M. Muscaritoli -3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44 (1): 44–57. DOI: 10.1002/jpen.1672.
70. Stehle P., Ellger B., Kojic D., Feuersenger A. Glutamine Dipeptide-Supplemented Parenteral Nutrition Improves the Clinical Outcomes of Critically Ill Patients: A Systematic Evaluation of Randomised Controlled Trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2017; 17: 75–85. DOI: 10.1016/j.clnesp.2016.09.007.
71. Berger M.M., Reintam-Blaser A., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejó J.C., Pichard C., Preiser J.-C., van Zanten A.R.H., Bischoff S.C., Singer P. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr*. 2019; 38 (2): 584–593. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.009.
72. Barr J., Hecht M., Flavin K.E., Khorana A., Gould M.K. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest*. 2004; 125 (4): 1446–1457. DOI: 10.1378/chest.125.4.1446
52. van Niekerk G., Loos B., Nell T., Engelbrecht A.M. Autophagy — a free meal in sickness-associated anorexia. *Autophagy*. 2016; 12: 727–734. DOI: 10.1080/15548627.2016.1147672
53. McClave S.A., Wischmeyer P.E., Miller K.R., van Zanten A.R.H. Mitochondrial Dysfunction in Critical Illness: Implications for Nutritional Therapy. *Curr Nutr Rep*. 2019; 8 (4): 363–373. DOI: 10.1007/s13668-019-00296-y.
54. Frankenfield D.C., Ashcraft C.M., Galvan D.A. Prediction of resting metabolic rate in critically ill patients at the extremes of body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37 (3): 361–367. DOI: 10.1177/0148607112457423.
55. Dickerson R.N. Metabolic support challenges with obesity during critical illness. *Nutrition*. 2019; 57: 24–31. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.008.
56. Wischmeyer P.E., Hasselmann M., Kummerlen C., Kozar R.A., Kutsoyiannis D.J., Karvellas C.J., Besecker B.Y., Evans D.K., Preiser J.-C., Gramlich L.M., Jeejeebhoy K.N., Dhaliwal R., Jiang X., Day A.G., Heyland D.K. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 142. DOI: 10.1186/s13054-017-1736-8.
57. Van Zanten A.R.H., Elke G. Hydrolysed protein enteral nutrition is not superior to polymeric whole protein feeding with regard to gastrointestinal feeding tolerance and feeding adequacy. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 232. DOI: 10.1186/s13054-017-1817-8
58. Jakob S.M., Bütikofer L., Berger D., Coslovsky M., Takala J. A randomized controlled pilot study to evaluate the effect of an enteral formulation designed to improve gastrointestinal tolerance in the critically ill patient: the SPIRIT trial. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 140. DOI: 10.1186/s13054-017-1730-1.
59. Taylor B.E., McClave S.A., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C.A., McCarthy M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A.M., Gervasio J.M., Sacks G.S., Roberts P.R., Compher C.W. 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.
60. Patel J.J., Rosenthal M.D., Heyland D.K. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018; 21 (2): 116–120. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000447.
61. Bost R.B., Tjan D.H., van Zanten A.R. Timing of (supplemental) parenteral nutrition in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care*. 2014; 4: 31. DOI: 10.1186/s13613-014-0031-y.
62. Elke G., van Zanten A.R., Lemieux M., McCall M., Jeejeebhoy K.N., Kott M., Jiang X., Day A.G., Heyland D.K. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 117. DOI: 10.1186/s13054-016-1298-1
63. Pasechnik I.N. Nutritional support for patients with coronavirus infection in critical conditions. *Anesthesiol. i reanimatol*. 2020; (3): 70–75. [In Russ.]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202003170.
64. Barazzoni R., Bischoff S.C., Krznaric Z., Pirlich M., Singer P. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
65. Campos L.F., Barreto P.A., Ceniccola G.D., Goncalves R.C., Gonçalves R.C., Nunes de Matos L.B., Zambelli C.M.S.F., Castro M.G. Parecer BRASPEN/AMIB para o Enfrentamento do COVID-19 em Pacientes Hospitalizados. *BRASPEN J* 2020; 35 (1): 3–5. DOI: 10.37111/braspenj.parecerbraspen2020
66. Gervasio J. Total Nutrient admixtures (3-in-1): Pros vs. Cons for adults. *Nutr. Clin. Pract.* 2015; 30: 331–335. DOI: 10.1177/0884533615578458.
67. Emilio Alfonso J., Berlana D., Boullata J. Clinical, Ergonomic and Economic outcomes with multichamber bags compared with (Hospital) Pharmacy compounded bags and multibottle systems: A systemic Literature review. *J. Parenter. Enter. Nutr*. 2017; 41: 1162–1177. DOI: 10.1177/0148607116657541.
68. Hellerman Itzhaki M., Singer P. Advances in Medical Nutrition Therapy: Parenteral Nutrition. *Nutrients*. 2020; 12 (3): pii: E717. DOI: 10.3390/nul2030717.
69. Pradelli L., Mayer K., Klek S., Alsaleh A.J.O., Clark R.A.C., Rosenthal M.D., Heller A.R.M. Muscaritoli -3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44 (1): 44–57. DOI: 10.1002/jpen.1672.
70. Stehle P., Ellger B., Kojic D., Feuersenger A. Glutamine Dipeptide-Supplemented Parenteral Nutrition Improves the Clinical Outcomes of Critically Ill Patients: A Systematic Evaluation of Randomised Controlled Trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2017; 17: 75–85. DOI: 10.1016/j.clnesp.2016.09.007.
71. Berger M.M., Reintam-Blaser A., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejó J.C., Pichard C., Preiser J.-C., van Zanten A.R.H., Bischoff S.C., Singer P. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr*. 2019; 38 (2): 584–593. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.009.
72. Barr J., Hecht M., Flavin K.E., Khorana A., Gould M.K. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest*. 2004; 125 (4): 1446–1457. DOI: 10.1378/chest.125.4.1446

73. Merriweather J., Smith P., Walsh T. Nutritional rehabilitation after ICU — does it happen: a qualitative interview and observational study. *J Clin Nurs*. 2014; 23 (5–6): 654–662. DOI: 10.1111/jocn.12241
74. Merriweather J.L., Salisbury L.G., Walsh T.S., Smith P. Nutritional care after critical illness: a qualitative study of patients' experiences. *J Hum Nutr Diet*. 2016; 29 (2): 127–136. DOI: 10.1111/jhn.12287.
75. Chapple L.S., Deane A.M., Heyland D.K., Lange K., Kranz A.J., Williams L.T., Chapman M.J. Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury. *Clin Nutr*. 2016; 35 (6): 1315–1322. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.02.009.
76. Massanet P.L., Petit L., Louart B., Corne P., Richard C., Preiser J.C. Nutrition rehabilitation in the intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015; 39 (4): 391–400. DOI: 10.1177/0148607114567901.
77. Singer P. Preserving the quality of life: nutrition in the ICU. *Crit Care*. 2019; 23 (Suppl 1): 139. DOI: 10.1186/s13054-019-2415-8.
78. Puthucherry Z.A., Wischmeyer P. Predicting critical illness mortality and personalizing therapy: moving to multi-dimensional data. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 20. DOI: 10.1186/s13054-016-1597-6.
79. Stratton R.J., Hébuterne X., Elia M. A systematic review and meta-analysis of the impact of oral nutritional supplements on hospital readmissions. *Ageing Res Rev*. 2013; 12 (4): 884–897. DOI: 10.1016/j.arr.2013.07.002.
80. Elia M., Normand C., Norman K., Laviano A. A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in the hospital setting. *Clin Nutr*. 2016; 35 (2): 370–380. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.010.
81. Philipson T.J., Snider J.T., Lakdawalla D.N., Stryckman B., Goldman D.P. Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes. *Am J Manag Care*. 2013; 19 (2): 121–128. DOI: 10.1016/S0261-5614 (13)60017-5
82. Deutz N.E., Matheson E.M., Matarese L.E., Luo M., Baggs G.E., Nelson J.L., Hegazi R., Tappenden K.A., Ziegler T.R. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2016; 35 (1): 18–26. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.010.
73. Merriweather J., Smith P., Walsh T. Nutritional rehabilitation after ICU — does it happen: a qualitative interview and observational study. *J Clin Nurs*. 2014; 23 (5–6): 654–662. DOI: 10.1111/jocn.12241
74. Merriweather J.L., Salisbury L.G., Walsh T.S., Smith P. Nutritional care after critical illness: a qualitative study of patients' experiences. *J Hum Nutr Diet*. 2016; 29 (2): 127–136. DOI: 10.1111/jhn.12287.
75. Chapple L.S., Deane A.M., Heyland D.K., Lange K., Kranz A.J., Williams L.T., Chapman M.J. Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury. *Clin Nutr*. 2016; 35 (6): 1315–1322. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.02.009.
76. Massanet P.L., Petit L., Louart B., Corne P., Richard C., Preiser J.C. Nutrition rehabilitation in the intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015; 39 (4): 391–400. DOI: 10.1177/0148607114567901.
77. Singer P. Preserving the quality of life: nutrition in the ICU. *Crit Care*. 2019; 23 (Suppl 1): 139. DOI: 10.1186/s13054-019-2415-8.
78. Puthucherry Z.A., Wischmeyer P. Predicting critical illness mortality and personalizing therapy: moving to multi-dimensional data. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 20. DOI: 10.1186/s13054-016-1597-6.
79. Stratton R.J., Hébuterne X., Elia M. A systematic review and meta-analysis of the impact of oral nutritional supplements on hospital readmissions. *Ageing Res Rev*. 2013; 12 (4): 884–897. DOI: 10.1016/j.arr.2013.07.002.
80. Elia M., Normand C., Norman K., Laviano A. A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in the hospital setting. *Clin Nutr*. 2016; 35 (2): 370–380. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.010.
81. Philipson T.J., Snider J.T., Lakdawalla D.N., Stryckman B., Goldman D.P. Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes. *Am J Manag Care*. 2013; 19 (2): 121–128. DOI: 10.1016/S0261-5614 (13)60017-5
82. Deutz N.E., Matheson E.M., Matarese L.E., Luo M., Baggs G.E., Nelson J.L., Hegazi R., Tappenden K.A., Ziegler T.R. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2016; 35 (1): 18–26. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.010.

Поступила 11.06.20

Received 11.06.20

Баклофен: механизмы терапевтического и токсического действия (обзор)

О. Л. Романова^{1,2}, М. Л. Благоднаров², М. А. Кислов³

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Baclofen: Therapeutic and Toxic Mechanisms of Action (Review)

Olga L. Romanova^{1,2}, Mikhail L. Blagoderavov², Maxim A. Kislov³

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

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

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Для цитирования: О. Л. Романова, М. Л. Благоднаров, М. А. Кислов. Баклофен: механизмы терапевтического и токсического действия (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 60–71. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-60-71 [На русск. и англ.]

For citation: Olga L. Romanova, Mikhail L. Blagoderavov, Maxim A. Kislov. Baclofen: Therapeutic and Toxic Mechanisms of Action (Review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (4): 60–71. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-60-71 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Баклофен — миорелаксант, представляющий собой бета-р-хлорфенильное производное одного из тормозных медиаторов — ГАМК. При применении этого препарата возможно развитие серьезных побочных эффектов. Развитие угрожающих жизни состояний при применении Баклофена может быть следствием непреднамеренной передозировки препарата, назначенного врачом, идиосинкразии, суицидального поведения, криминальных действий.

Цель обзора: рассмотреть механизмы терапевтического и токсического действия Баклофена, его воздействия на клеточные рецепторы для проявления патогенеза жизнеугрожающих состояний, которые вызывает отравление этим препаратом.

Поиск проводили по базам данных PubMed и Scopus, окончательный отбор 82-х источников осуществили в соответствии со следующими критериями: полнота соответствия теме данного обзора и характер статьи. В обзор включали как результаты рандомизированных исследований, так и отдельные сообщения.

В обзоре кратко представили историю синтеза Баклофена и его введения в клиническую практику, показания к применению, механизм действия и особенности метаболизма этого препарата, его влияния на центральную нервную систему, особенности синдрома отмены, основные симптомы передозировки и острого отравления, а также взаимодействия Баклофена с другими препаратами.

Заключение. Многочисленные исследования не позволяют сделать однозначных выводов о механизмах токсического действия Баклофена. Для того, чтобы полностью раскрыть патогенез опасных для жизни состояний при его применении требуется дальнейшее изучение молекулярных и клеточных эффектов данного препарата, в том числе с учетом генетических факторов, определяющих особенности его метаболизма в организме.

Ключевые слова: Баклофен; лекарственная зависимость; лекарственный метаболизм; острые отравления; нейротоксический эффект; синдром отмены

Summary

Baclofen is a muscle relaxant, which is a beta-p-chlorophenyl derivative of an inhibitory neurotransmitter GABA. This drug may have serious side effects and cause life-threatening conditions which may re-

Адрес для корреспонденции:

Ольга Леонидовна Романова
E-mail: olgpharm@yandex.ru

Correspondence to:

Olga L. Romanova
E-mail: olgpharm@yandex.ru

sult from an unintentional overdose of the drug prescribed by a doctor, idiosyncrasy, suicidal behavior or criminal acts.

The aim of the review is to examine the mechanisms of therapeutic and toxic effects of baclofen, its effects on cellular receptors to clarify the pathogenesis of life-threatening conditions caused by poisoning with this drug.

The search was done using the PubMed and Scopus databases, and the final selection of 82 sources was made based on the relevance to the topic of this review and the type of article. The review included both the results of randomized studies and individual reports.

The review briefly discusses the history of baclofen synthesis and its application in clinical practice, indications for prescription, mechanism of action and the specific features of its metabolism, its effect on the CNS, signs and symptoms of withdrawal syndrome, overdose and acute poisoning, as well as the interaction of baclofen with other drugs.

Conclusion. Multiple studies failed to make definite conclusions about mechanisms of baclofen toxicity. To completely reveal the pathogenesis of life-threatening conditions occurring due to baclofen use, further studies of molecular and cellular effects of this drug, as well as genetic factors controlling its metabolism, are warranted.

Keywords: *Baclofen; drug dependence; drug metabolism; acute poisoning; neurotoxic effect; withdrawal syndrome*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-4-60-71

Введение

Отравления занимают одну из ведущих позиций в структуре насильственной смерти [1–7]. Отмечают значительное число отравлений Баклофеном (торговые названия — лиорезал, баклосан). Это вещество принадлежит к классу лекарств, называемых мышечными релаксантами. С химической точки зрения оно не имеет сходства с другими миорелаксантами и представляет собой бета-р-хлорфенильное производное одного из тормозных нейромедиаторов — ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) [8–11]. Свою популярность среди наркозависимых лиц Баклофен получил за счет выраженного психоактивного эффекта [10].

Для достижения наркотического эффекта терапевтические дозы этого препарата увеличиваются в разы. Зависимость развивается достаточно быстро. Наркозависимые лица могут употреблять до 6–14 таблеток одновременно часто в сочетании со слабоалкогольными напитками. Спустя 30–40 мин. наступает наркотическое опьянение, которое может сопровождается такими симптомами как тошнота и рвота, сильная сухость во рту, появление зрительных и слуховых галлюцинаций, тремор рук, сонливость, состояние полная апатия, мидриаз, невнятная речь, головокружение, нарушенная координация движений [12–21].

При передозировке Баклофена возможно возникновение острых отравлений, которые зачастую имеют летальный исход [12–21]. Наибольшее число таких интоксикаций отмечают среди детей и подростков [22–25]. Например, согласно данным областного токсикологического центра за период с 2009 по 2013 год их доля от общего числа лекарственных отравлений устойчиво возрастает (с 2,2 до 6,6% у лиц возрастной группы с 15 до 17 лет) [24].

Introduction

Poisonings hold one of the leading positions among causes of violent death [1–7]. A considerable number of baclofen (trade names Lioresal and Baklosan) poisoning have been observed. This substance is a muscle relaxant. Baclofen has a unique chemical structure totally different from the other myorelaxants, being a beta-p-chlorophenyl derivative of GABA (gamma-aminobutyric acid), an inhibitory neurotransmitter [8–11]. The drug has gained its popularity among drug addicts due to strong psychoactive properties.

To achieve a narcotic effect, the dose of the drug should be several times higher than the therapeutic one. Addiction develops quite rapidly. Drug addicts can take up to 6–14 tablets at the same time, often in combination with low-alcohol drinks. After 30–40 minutes narcotic intoxication occurs, accompanied by nausea, vomiting, intense dry mouth, visual and auditory hallucinations, hand tremor, drowsiness, complete apathy, mydriasis, slurred speech, dizziness, impaired movement coordination [12–21].

In baclofen overdose, acute poisoning may occur, which is often fatal [12–21]. The greatest number of such intoxications is registered among children and adolescents [22–25]. For example, according to a regional toxicology center, during the period from 2009 to 2013 their share in the total number of drug poisonings has steadily increased (from 2.2% to 6.6% in the 15–17 years age group) [24].

When a patient with suspected baclofen poisoning is admitted, a differential diagnosis should be performed with the other poisonings for targeted rehabilitation afterwards. Understanding the processes occurring in different stages of poisoning helps to provide timely and adequate medical care to the patients. In case of lethal outcome, the exact cause of death should be confirmed by

При поступлении пациентов с подозрением на отравление Баклофеном требуется проведение дифференциальной диагностики с другими отравлениями для последующих реабилитационных мероприятий. Понимание механизмов процессов, происходящих в организме на разных этапах отравления, позволяет оказывать своевременную помощь этой категории пострадавших. В случае наступления летального исхода требуется обосновать непосредственную причину смерти при условии проведения химико-токсикологического исследования [14]. Число работ, посвященных морфологическим исследованиям внутренних органов при отравлении баклофеном, ограничено и представлено единичными публикациями [11].

Баклофен — рецептурный препарат. Он доступен как в пероральной, так и в интратекальной формах (т. е. для подоболочечного введения). Баклофен в пероральной форме показан пациентам с рассеянным склерозом при выраженной мышечной спастичности, заболеваниях спинного мозга различного генеза (опухоли, инфекционные заболевания, травмы), при острых нарушениях мозгового кровообращения, менингите. В ряде исследований показана эффективность Баклофена у пациентов с алкоголизмом [27–43] и в случае ДЦП [44, 45].

Например, в одном из исследований [42] было показано, что длительность удержания пациентов с алкогольным анамнезом в ремиссии в группе, получавшей Баклофен, была достоверно выше, чем в группе, получавшей плацебо. Это, в свою очередь, позволяет говорить о более высокой эффективности Баклофена при алкоголизме по сравнению с плацебо. В том же исследовании было показано, что по количеству выявленных побочных эффектов и влиянию на активность ферментов печени Баклофен достоверно не отличался от плацебо. Авторы сделали вывод, что для подтверждения эффективности Баклофена при лечении алкоголизма необходимо проведение исследований на более крупных выборках пациентов.

В соответствии с соглашением по экспериментальному применению новых лекарств (Treatment Investigational New Drug Application), утвержденного FDA в марте 1990 г. показаниями для подоболочечного введения Баклофена служат повреждения головного и спинного мозга, в том числе и травматического генеза, неэффективность и непереносимость миорелаксантов для перорального приема. [46]. При таком пути введения возможно угнетение дыхания, сонливость и кома [8, 9, 46].

Цель обзора — рассмотреть механизмы терапевтического и токсического действия

химической токсикологии [14]. Исследования, касающиеся морфологического examination of internal organs in baclofen poisoning are limited and include only a few publications [11].

Baclofen is a prescription drug. It is available both in oral and intrathecal forms. Oral baclofen is indicated for patients with multiple sclerosis in severe muscle spasticity, spinal cord diseases of various etiology (tumors, infectious diseases, injuries), acute cerebrovascular diseases, and meningitis. Several studies have shown the efficacy of baclofen in patients with alcoholism [27–43] and cerebral palsy [44, 45].

For example, a study [42] showed that duration of abstinence in patients with a history of alcoholism receiving baclofen was significantly longer than in patients receiving placebo. This suggests a higher efficiency of baclofen in alcoholism compared with placebo. In the same study the number of adverse events and effect on liver enzyme activity in patients on baclofen did not differ from those in placebo receiving patients. The authors concluded that in order to confirm the effectiveness of Baclofen in alcoholism treatment the extended studies with increased cohorts of patients would be warranted.

According to the agreement on the experimental use of new drugs (Treatment Investigative New Drug Application), approved by the FDA in March 1990, indications for intrathecal injection of Baclofen are brain and spinal cord injuries, including traumas, low efficacy or intolerance of oral muscle relaxants [46]. Respiratory depression, lethargy and coma can develop after intrathecal administration [8, 9, 46].

The aim of the review is to discuss the mechanisms of therapeutic and toxic effects of baclofen and its effect on cellular receptors to clarify the pathogenesis of life-threatening conditions caused by poisoning with this drug.

The History of the Synthesis and Introduction of Baclofen Into Clinical Practice

Baclofen was developed by Ciba-Geigy as an antiepileptic medication, but its effectiveness in this indication has not been proven. Nevertheless, the drug improved condition of patients with acute cerebrovascular accidents, traumatic brain injury, and muscle spasms [8].

Baclofen was originally intended for oral administration, but the intrathecal route allowed to achieve higher efficacy without adverse reactions that might occur in oral administration [41–44].

The FDA approved Baclofen in 1977 under the trade name Lioresal, manufactured by Novartis. The drug was approved under other trade names in the 1980s [8].

Баклофена, его воздействия на клеточные рецепторы для выяснения патогенеза жизнеугрожающих состояний, которые вызывает отравление этим препаратом.

История синтеза и введения баклофена в клиническую практику

Баклофен разрабатывался компанией Ciba-Geigy как средство от эпилепсии, однако эффективность его по этому показанию не была доказана. Тем не менее, препарат улучшал состояние пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмой и мышечными спазмами [8].

Баклофен изначально предполагалось назначать только перорально, но интратекальный метод позволял добиваться более эффективного лечения без побочных реакций, которые могли возникнуть при пероральном применении [41–44].

FDA одобрило Баклофен в 1977 году под торговым названием Lioresal, изготовленной компанией «Novartis». Под другими торговыми названиями Баклофен был одобрен в 1980-х годах [8].

В тематическом отчете от 2014 года было высказано предположение, что это вещество может быть эффективно для лечения зависимости от марихуаны, особенно у пациентов, которые употребляли ее долгое время. Было также показано, что Баклофен может помочь снизить выраженность симптомов абстиненции [46] и помочь пациентам с наркоманией избежать возможных рецидивов [48, 49].

Механизм действия

По химической структуре Баклофен является производным тормозного медиатора ГАМК. С этим связаны его фармакологические эффекты. На сегодня механизм действия Баклофена остается не до конца выясненным [48–52].

Баклофен угнетает моносинаптические и полисинаптические рефлексы, подавляет возбудимость гамма-мотонейронов, что обуславливает его миорелаксирующее действие.

Данный препарат также угнетает рефлекторные коллатерали, которые объединяют альфа-1-волокна миофибрилл и альфа-мотонейроны эфферентного отдела гамма-петли, что обуславливает инактивацию мышечных волокон.

Баклофен не обладает способностью оказывать влияние на механизмы нейро-мышечной передачи. Он активирует ГАМК_B-рецепторы, за счет чего уменьшается интенсивность высвобождения глутамата и аспартата, от действия которых зависит возникновение спазма.

Баклофен обладает мощным обезболивающим эффектом. Это связано с активацией

A topical report (2014) suggested that this drug could be effective in treating marijuana addiction, especially in patients who had been using it for a long time. Baclofen was also shown to help reduce withdrawal symptoms [46] and prevent relapses in drug addicts [48, 49].

Mechanism of action

Chemically, baclofen is a derivative of the GABA inhibitory mediator, hence its pharmacological effects are related to this substance. To date, the mechanism of action of baclofen is not fully elucidated [48–52].

Baclofen inhibits monosynaptic and polysynaptic reflexes and suppresses the gamma motoneuron excitability, which determines its myorelaxant action.

This drug also inhibits reflex collaterals connecting the myofibrillary $\alpha 1$ fibers and α -motoneurons of the efferent gamma-loop section, which causes inactivation of muscle fibers.

Baclofen is not capable of affecting the mechanisms of neuro-muscular transmission. It activates GABA receptors, reducing the intensity of spasm-inducing glutamate and aspartate release.

Baclofen has a potent effect related to activation of potassium channels sensitive to tetraethylammonium [50]. Suppression of pain sensitivity by baclofen occurs by two principally different mechanisms, opiate and catecholaminergic. The former involves stimulation of the endogenous opiate release in the striatum, while the latter involves GABA-mediated activation of adreno- and dopaminergic systems at subcortical and cortical levels [54–56]. The analgesic effect of this drug is complex and multifaceted. Baclofen indirectly affects other mediator systems such as adrenergic, dopaminergic, cholinergic. Its analgesic effect has been described in many publications. For example, a paper by C. S. Potes, F. L. Neto, S. M. Castro-Lopes (2006) showed that baclofen suppressed the nociception in rats with experimental monoarthritis by stimulating the GABA-B receptors of ventro-basal complex [55].

Baclofen is almost completely absorbed in the gastrointestinal tract with the bioavailability of 70–80%. The effect of taking a single oral dose of 40 mg starts after 30–45 minutes. The peak plasma concentration of the drug is achieved in about 2–3 h (0.3–0.6 $\mu\text{g/ml}$), while that of its metabolite produced during desamination and oxidation of beta-[p-chlorophenyl]-gamma hydroxybutyric acid is observed in 4 h ($<0.2 \mu\text{g/ml}$) [8–9].

The distribution time of baclofen is 1.29 ± 0.7 h (alpha half-life time is 0.54 h). The apparent volume of distribution is approximately 0.8 l/kg. About 30% of baclofen in humans binds to plasma proteins. The content of baclofen in specific human organs

калиевых каналов чувствительных к тетраэтиламмонии [50]. Подавление болевой чувствительности под воздействием Баклофена происходит по двум принципиально разным механизмам: опиатному и катехоламинергическому. Первый включает в себя стимуляцию выброса эндогенных опиатов в стриатуме, а второй — ГАМК-опосредованную активацию адрено- и дофаминергических систем на подкорковом и корковом уровнях [54–56]. Анальгетический эффект этого препарата сложен и многогранен. Баклофен опосредованно воздействует на другие медиаторные системы: адреноэргическую, дофаминэргическую, холинергическую. Его обезболивающий эффект описан во многих зарубежных публикациях. Например, в работе 2006 года (С. S. Potes, F. L. Neto, S. M. Castro-Lopes) показано, что стимуляция баклофеном ГАМК-Б рецепторов вентробазального комплекса у подопытных крыс с экспериментальным моноартритом подавляет болевую ноцицепцию [55].

Баклофен почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность этого препарата составляет 70–80%. Эффект от приема однократной пероральной дозы в 40 мг начинается через 30–45 мин. Пиковая концентрация препарата в плазме достигается примерно за 2–3 ч (0,3–0,6 мкг/мл), а его метаболита, образующегося в ходе дезаминирования и окисления (бета-[p-хлорфенил]-гамма-гидроксимасляной кислоты), — за 4 ч (<0,2 мкг/мл) [8–9].

Баклофен распределяется в течение $1,29 \pm 0,7$ ч (альфа-полупериод пребывания в организме составляет 0,54 ч). Кажущийся объем распределения составляет примерно 0,8 л/кг. Около 30% Баклофена у человека связывается с белками плазмы. Содержание баклофена в отдельных органах и тканях человека не изучалось. В исследовании на животных показано, что это вещество легко проникает во многие из них (печень, почки) и медленно выводится из головного мозга и других структур нервной системы [56].

85–90% Баклофена после перорального приема выводится в неизменном виде с мочой [8, 9, 58–60], а 10 % — с калом, при этом за первые 6 ч из организма удаляется 2/3 лекарства, за 24 ч — 80 %, а за 72 ч — весь оставшийся препарат [8]. Перед экскрецией 15 % баклофена подвергается дезаминированию в печени, где происходят также окисление его метаболитов и их вовлечение в цикл Кребса. Период полувыведения Баклофена в среднем равен 3,6 ч, но может варьировать от 2 до 6 ч.

При острых интоксикациях Баклофеном его содержание в сыворотке крови достигает 1,1–3,5 мкг/мл (токсическая концентрация), а в случае летального исхода — 17 мкг/мл. Сoder-

and tissues has not been studied. Animal studies have shown that this substance penetrates easily into many of them (liver, kidneys) and is slowly eliminated from brain and other structures of the nervous system [56].

After oral administration, 85–90% of baclofen are excreted in unchanged form with urine [8, 9, 58–60], 10% with stool, with 2/3 of the dose eliminated within the first 6 hours, 80% by 24 hours, and the rest within 72 hours [8]. Before excretion, 15% of baclofen undergoes deamination in the liver, where oxidation of its metabolites and their inclusion in the Krebs cycle also occur. The average half-life period of baclofen is 3.6 h, but may vary from 2 to 6 h.

In acute baclofen intoxication, its serum level can reach 1.1–3.5 µg/ml (toxic concentration), and in case of death it could be as high as 17 µg/ml. The baclofen concentration in the urine of these patients was 760 µg/ml [10, 58].

Characteristics of Baclofen Metabolism

About 15% of the baclofen dose is biotransformed in the liver by desamination [8, 9]. As a result, the basic metabolite, β-(p-chlorophenyl)-4-hydroxybutyric acid, is formed, which demonstrates no pharmacological activity [9]. Only baclofen's S-enantiomer has been shown to undergo desamination [61].

Effect of Baclofen on the Central Nervous System

Baclofen was shown to accumulate in brain tissue and have a direct neurotoxic effect [62].

Encephalopathy may develop when baclofen is used. In particular, baclofen-associated encephalopathy was revealed in a study on rats that employed the dose of baclofen of 116 mg/kg. Encephalopathy with the triphasic acute waves, status epilepticus and isoelectric signals was diagnosed using EEG [63].

In Ontario, a case record analysis of approximately 16,000 patients with kidney disease, who started taking baclofen between 2007 and 2018, was performed. Patients were divided into two groups receiving high and low doses of the drug. Patients from both groups were compared with almost 300,000 patients with kidney disease who had not received the drug. Among patients who received high doses of baclofen, 1.11% (108 out of 9707) were hospitalized with signs of cognitive impairment. This proportion was 0.42% (26 out of 6235) in the group of low-dose baclofen patients [64].

A case of acute baclofen poisoning with a suicidal purpose resulting in deep coma has been reported. Interestingly, the «burst-suppression» EEG pattern was noted on the 1st day, which can be considered as one of the signs of a dying brain. Later

жание Баклофена в моче у таких пострадавших — 760 мкг/мл [10, 58].

Особенности метаболизма баклофена

Около 15% дозы Баклофена подвергается биотрансформации в печени за счет дезаминирования [8, 9]. В результате образуется основной метаболит, β -(*p*-хлорфенил)-4-гидроксимасляная кислота, которая не проявляет фармакологической активности [9]. Показано, что дезаминированию подвергается только S-энантиомер Баклофена [61].

Влияние баклофена на центральную нервную систему

Показано, что Баклофен накапливается в ткани мозга и оказывает прямой нейротоксический эффект [62].

При применении Баклофена возможно развитие энцефалопатии. В частности, возможность развития баклофен-ассоциированной энцефалопатии была показана в исследовании на крысах (доза Баклофена 116 мг/кг). Диагностика энцефалопатии проводилась с применением ЭЭГ. На ЭЭГ наблюдали трехфазные острые волны, эпилептический статус и изоэлектрические сигналы [63].

В Онтарио был проведен анализ историй болезни примерно 16000 человек с заболеванием почек, начавших прием Баклофена в период между 2007 и 2018 годами. При этом пациентов разделили на две группы, одна из которых получала препарат в высокой дозе, а другая — в низкой. Обе группы сравнивали с почти 300000 пациентов с заболеваниями почек, не получавшими этот препарат. 1,11% пациентов (108 из 9707), получавших высокие дозы Баклофена, были госпитализированы с симптомами, связанными с когнитивными расстройствами. В группе пациентов, получавших Баклофен в низкой дозе, этот показатель составил 0,42% (26 из 6235) [64].

В литературе описан случай острого отравления баклофеном с суицидальной целью, приведшего к развитию глубокой комы. При этом на электроэнцефалограмме в 1-е сутки отмечали феномен «вспышка-подавление», который можно рассматривать как один из признаков умирания головного мозга. Позже наблюдалась положительная динамика изменений на ЭЭГ и регресс неврологической симптоматики. Авторы сделали вывод, что, феномен «вспышка-подавление», регистрируемый при электроэнцефалографии, при угнетении уровня бодрствования до состояния глубокой комы, при проведении адекватного лечения может быть обратимым [65].

positive EEG changes and regression of neurological symptoms were observed. The authors concluded that the «burst-suppression» pattern could be reversible on adequate treatment even in low consciousness with deep coma [65].

Withdrawal Syndrome

Even when used for therapeutic purposes, drug discontinuation can cause withdrawal syndrome, hence baclofen cessation should not be abrupt and follow a gradual dose reduction pattern. The main symptoms of withdrawal syndrome are increased anxiety and sleep disturbances. In mild withdrawal syndrome insomnia, irritability, sudden mood swings are registered, in moderate withdrawal syndrome gastrointestinal disorders (abdominal pain and discomfort, nausea), tachycardia, excessive sweating, tremor of extremities, high blood pressure, stool disorders, nausea, vomiting can be seen.

In severe withdrawal syndrome, fever, overexcitation, visual and tactile hallucinations, confusion, delusions are observed. In some cases seizures may occur. The signs and symptoms appear 4–24 hours after drug ingestion and reach their peak in 1.5–2 days [66–74].

Signs and Symptoms of Overdose and Acute Intoxication

In baclofen overdose the following signs and symptoms can be observed: vomiting, lethargy, confusion, impaired gait, dizziness, asthenia, dry mouth. In some cases, there may be urine retention, constipation or diarrhea, collapse, euphoria, fatigue, depression, paresthesia, myasthenia, myalgia, ataxia, tremor, nystagmus, accommodation paresis, hallucinations, dysuria, enuresis, reduced seizure threshold, seizures, mydriasis. Sometimes baclofen treatment associates with an increase in body weight. With prolonged use, this drug has hepatotoxic effect [8–10].

Acute baclofen poisoning may be accompanied by insomnia, as well as loss of consciousness, coma [66] and respiratory problems. In addition, dizziness, hallucinations and tachyarrhythmia [75], accommodation disorders, loss of corneal reflex, muscle hypotension and clonic seizures [76–77], hyporeflexia, areflexia, bradycardia, peripheral vasodilatation, and anxiety may develop [78–79]. Hypothermia, hypersalivation, nausea, vomiting, diarrhea, increase of LDH, ALT and AST levels are possible. There is no specific antidote for acute baclofen poisoning. Symptomatic and supportive therapy (cardiovascular support and mechanical ventilation) are recommended. Gastric lavage should be performed with subsequent activated charcoal administration. If necessary, saline laxatives are used. Patients in coma require tracheal in-

Синдром отмены

Даже при применении в терапевтических целях отмена препарата может вызвать абстинентный синдром, поэтому, отказ от Баклофена должен проходить по четкой схеме с постепенным уменьшением дозировки. Основными проявлениями абстинентного синдрома являются повышенная тревожность, нарушение сна. При синдроме отмены легкой степени наблюдаются бессонница, раздражительность, резкие перепады настроения, умеренной степени — нарушения в желудочно-кишечном тракте (боль и дискомфорт в животе, тошнота), тахикардия, повышенное потоотделение, тремор конечностей, высокое артериальное давление, расстройство стула, тошнота, рвота.

При синдроме отмены тяжелой степени наблюдается лихорадка, перевозбуждение, зрительные и тактильные галлюцинации, спутанность сознания, бред. В некоторых случаях возможно появление судорог. Симптомы появляются через 4–24 часа после приема препарата и достигают своего пика через 1,5–2 суток [66–74].

Симптомы передозировки и острой интоксикации

При передозировке Баклофена возникают следующие симптомы: рвота, сонливость, спутанность сознания, нарушение походки, головокружение, астения, сухость во рту. В некоторых случаях возможна задержка мочи, запоры или диарея, падение артериального давления, эйфория, апатия, депрессия, парестезии, миастения, миалгия, атаксия, тремор, нистагм, парез аккомодации, возникновение галлюцинаций, дизурия, энурез, снижение судорожного порога, судороги, мидриаз. Иногда при терапии Баклофеном отмечают увеличение массы тела. При длительном применении этот препарат оказывает гепатотоксическое действие [8–10].

Острые отравления Баклофеном могут сопровождаться бессонницей, а также потерей сознания, комой [66] и нарушением дыхания. Кроме того, могут развиваться головокружение, галлюцинации и тахикардия [75], отмечаются нарушение аккомодации, потеря корнеального рефлекса, мышечная гипотония и клонические судороги [76–77], гипорефлексия, арефлексия, брадикардия, периферическая вазодилатация, тревожность [78–79]. Возможно снижение температуры тела, гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея, повышение уровней ЛДГ, АлАТ и АсАТ. Специфический антидот при острых отравлениях Баклофеном отсутствует. При лечении таких отравлений рекомендована симптоматическая и поддерживающая тера-

пия перед гастролavage. Cardiac and respiratory support should also be provided. In mild poisoning, adverse CNS effects (insomnia, respiratory depression) can be corrected with intravenous physostigmine administration. To accelerate baclofen elimination, forced diuresis may be used [80]. A slow intravenous administration of diazepam is indicated for seizures [8, 9].

The Interaction of Baclofen with Other Drugs

Baclofen can be used as a single medication or as part of combination treatment. In the latter case, the drug interaction should be considered to avoid the toxic effects [81]. In combination therapy with antihypertensives of various groups, such as ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, etc., baclofen can potentiate their effects [8–10], which may prompt their dose adjustment. If such combination is prescribed, regular blood pressure control is required.

When ethanol and baclofen are taken together, a severe depression of CNS functions and seizure development are possible [9–11].

Baclofen effect can be enhanced in interaction with tricyclic antidepressants (amitriptyline), which can cause significant reduction of muscle tone [10].

Simultaneous use of Baclofen with lithium preparations may increase the patient's motor activity [8–10].

Drugs impairing the kidney function increase the half-life of baclofen, which, in turn, may cause toxic effects.

The depressant effect of benzodiazepines on CNS may potentiate the effects of baclofen, causing seizures [82].

In animal experiments, baclofen increased dopamine metabolism, but in humans the concentration of 5-hydroxyindol acetate or dopamine metabolites in cerebrospinal fluid was not affected by the drug. However, in patients with parkinsonism, simultaneous use of baclofen and levodopa, may cause hallucinations, confusion, or excitation.

Baclofen prolongs the analgesia duration when it is used together with fentanyl. Simultaneous administration of intrathecal baclofen and anesthetics such as fentanyl and propofol may increase the risk of cardiac dysfunction and seizures.

Conclusion

Baclofen is widely used in clinical practice, despite serious, often life-threatening side effects. Available studies failed to make definite conclusions about the mechanisms of its toxic effect. In order to completely understand the pathogenesis of life-threatening conditions caused by baclofen, further studies of molecular and cellular effects of the drug, including genetic factors affecting its metabolic transformations, are warranted.

пия (поддержание сердечно-сосудистой деятельности, ИВЛ). Пациенту промывают желудок и дают активированный уголь. В случае необходимости применяют солевые слабительные. Пострадавшим, находящимся в коматозном состоянии, перед промыванием желудка требуется интубация трахеи. Проводят мероприятия по поддержанию функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. При легком течении отравления для коррекции нежелательных явлений со стороны ЦНС (бессонница, угнетение дыхания) рекомендуется внутривенное введение физостигмина. Для ускорения выведения Баклофена из организма возможно применение форсированного диуреза [80]. При судорогах показано осторожное внутривенное введение диазепама [8, 9].

Взаимодействие баклофена с другими препаратами

Баклофен может использоваться как монопрепарат или как часть комбинированной терапии. В таком случае требуется оценивать такое взаимодействие во избежание развития токсических эффектов [81]. При комбинированном приеме с гипотензивными препаратами различных групп (и-АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и т. д.) Баклофен усиливает их эффект [8–10], в связи с этим может возникнуть необходимость в коррекции доз последних. При необходимости приема подобной комбинации обязателен контроль АД.

При совместном приеме этанола и Баклофена возможно резкое угнетение функций ЦНС, случаи развития судорог [9–11].

При взаимодействии Баклофена с трициклическими антидепрессантами (амитриптилин) возможно усиление его эффекта и значительное снижение мышечного тонуса [10].

Одновременное применение Баклофена с солями лития может повышать двигательную активность пациента [8–10].

Препараты, нарушающие функцию почек, увеличивают период полувыведения Баклофена, что, в свою очередь, может являться причиной возникновения токсических эффектов.

Угнетающее действие бензодиазепинов на ЦНС может усиливать эффекты Баклофена, вызывая судороги [82].

В экспериментах на животных Баклофен увеличивал метаболизм дофамина, однако у людей под влиянием препарата концентрация ацетата 5-гидроксииндола или метаболитов дофамина в спинномозговой жидкости не менялась. Тем не менее, у больных с паркинсонизмом, при одновременном применении Баклофена и леводопы, возможно возникновение галлюцинаций, спутанность сознания, возбуждение.

Баклофен продлевает анальгезию при применении фентанила. Одновременное применение Баклофена для интратекального ведения и таких анестетиков, как фентанил, пропофол, может повышать риск развития сердечной дисфункции и судорог.

Заключение

Баклофен широко применяется в клинической практике, несмотря на серьезные, зачастую жизнеугрожающие, побочные эффекты. Многочисленные исследования не позволяют сделать однозначных выводов о механизмах его токсического действия. Для того, чтобы полностью раскрыть патогенез опасных для жизни состояний при применении Баклофена требуется дальнейшее изучение молекулярных и клеточных эффектов данного препарата, в том числе с учетом генетических факторов, определяющих особенности его метаболизма в организме.

Литература

1. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев М.А., Благодаров М.Л., Гошков В.В., Чурилов А.А. Патологические изменения в печени при острых отравлениях клозапином и его сочетанием с этанолом (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (2): 27–35. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-27-35
2. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Разина А.А., Глушков С.И., Иванова А.А., Волчкова Е.В., Батоцыренов Б.В. Благоприятный исход острого тяжелого отравления метадонном (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 25–31. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-25-31
3. Кузнецов Б.В., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Неженцева И.В., Баранов Д.В. Особенности клинического течения острых отравлений метадонном, осложненных развитием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза. *Токсиколог. вестник*. 2015; 4: 38–43.
4. Ливанов Г.А., Лодягин А.Т., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Харитонов Т.В., Иванова А.А., Баранов Д.В., Антонова А.М. Острые отравления метадонном (Долфин) (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 48–63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
5. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев А.М., Благодаров М.Л. Морфологические изменения в зависимости от содержания клозапина и его метаболитов в легких и сыворотке крови (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (4): 44–51. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-44-51
6. Hendry-Hofer T., Ng P., Witeof A., Mahon S., M.Brenner, Boss G., V. Be-barta A Review on Ingested Cyanide: Risks, Clinical Presentation, Di-

References

1. Romanova O.L., Sudukov D.V., Golubev M.A., Blagodarov M.L., Goshkoev V.V., Churilov A.A. Pathologic Changes in the Liver During Acute Exposure to Clozapine and Its Combination with Ethanol (Experimental Study). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (2): 27–35. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-27-35
2. Livanov G.A., Lodyagin A.N., Razina A.A., Glushkov S.I., Ivanova A.A., Volchkova E.V., Batotsyrenov B.V. Favorable Outcome of Severe Acute Methadone Poisoning (Clinical Case). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (5): 25–31. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-25-31
3. Kuznetsov B. V., Lodyagin A. N., Batotsyrenov B. V., Nezhentseva I. V., Baranov D. V. Features of clinical manifestation of acute methadone poisoning complicated by development of positional compression syndrome and systemic rhabdomyolysis. *Toksikolog. vestnik*. 2015; 4: 38–43. [In Russ.]
4. Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Kharitonova T.V., Ivanova A.A., Baranov D.V., Antonova A.M. Acute Poisoning with Methadone (Dolphin) (Review). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2017; 13 (3): 48–63. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
5. Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev A.M., Blagodarov M.L. Morphological Changes Depending on the Content of Clozapine and its Metabolites in the Lungs and Serum (Experimental Study). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (4): 44–51. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-44-51
6. Hendry-Hofer T., Ng P., Witeof A., Mahon S., M.Brenner, Boss G., V. Be-barta A Review on Ingested Cyanide: Risks, Clinical Presentation, Di-

Reviews

- agnostics, and Treatment Challenges. *J Med Toxicol*. 15 (2): 128–133. PMID: 30539383. PMCID: PMC6441064 (available on 2020-04-01) DOI: 10.1007/s13181-018-0688-y
7. Anseeuw K, Delvaux N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmström P, Lambert Y, Sabbe M. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *European Journal of Emergency Medicine*. 2013; 20 (1): 2–9. DOI: 10.1097/mej.0b013e328357170b. PMID 22828651.
 8. Baclofen Monograph for Professionals. *Drugs.com*. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 March 2019.
 9. Product Information Clofen. *TGA eBusiness Services*. Millers Point, Australia: Alphapharm Pty Limited. 7 June 2017. Retrieved 15 August 2017
 10. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. 17-е изд. М.: Новая волна; 2019: 73–74.
 11. Issa S.Y., Hafez E.M., El-Banna A.S., Abdel Rahman S.M., AlMazroua M.K., El-Hamd M.A. Baclofen Systemic Toxicity: Experimental Histopathological and Biochemical Study. *Hum Exp Toxicol*. 2018; 37 (4): 431–441. PMID: 28565970 DOI: 10.1177/0960327117712369
 12. Reynolds K, Kaufman R, Korenoski A, Fennimore L, Shulman J, Lynch M. Trends in gabapentin and baclofen exposures reported to U.S. poison centers. *Clinical Toxicology*. 2019; 1–10. DOI: 10.1080/15563650.2019.1687902. ISSN 1556-3650. PMID 31786961.
 13. Charifou Y, Martinet O., Jabot J., Gauzere B.A., Allyn J., Vandroux D. Baclofen Intoxication Cases in an Intensive Care Unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016; 35 (2): 169–170. PMID: 26667597. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.003
 14. Дукова О.А., Покровский А.А., Мелентьев А.Б., Краснов Е.А., Суворова Е.В., Ефремов А.А. Смертельное отравление баклофеном. Судбно-медицинская экспертиза. 2015; 58 (1): 35–39. DOI: 10.17116/sudmed201558135-39
 15. Moffat A.C., Osselson M.D., Widdop B. (eds.) Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmac Press 2011.
 16. Kapil V, Green J.L., Le Lait M., Dargan P.I. Misuse of the c-aminobutyric acid analogues baclofen, gabapentin and pregabalin in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78 (1): 190–191. PMID: 25083536. PMCID: PMC4168395 DOI: 10.1111/bcp.12277
 17. Slavova S, Miller A., Bunn T.L., White J.R., Kirschke D., Light T., Christy D., Thompson G. Winecker R. Prevalence of gabapentin in drug overdose postmortem toxicology testing results. *Drug Alcohol Depend*. 2018 May 1; 186: 80–85. PMID: 29554591. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.018
 18. Beraha, E., Bodewits, P., van den Brink, W., Wiers, R. Speaking fluently with baclofen? *BMJ Case Reports*. 2017. bcr-2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-218714.
 19. Smith R.V., Lofwall M.R., Havens J.R. Abuse and diversion of gabapentin among nonmedical prescription opioid users in Appalachian Kentucky. *Am J Psychiatry*. 2015; 172 (5): 487–488. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14101272.
 20. Brayfield A, ed. (9 January 2017). Baclofen: Martindale: The Complete Drug Reference. *MedicinesComplete*. London, UK: Pharmaceutical Press. Retrieved 15 August 2017
 21. Smith R., Havens J., Walsh S. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction*. 2016; 111 (7): 1160–1174. DOI: 10.1111/add.13324
 22. de Marcellus C., le Bot S., Declèves X., Baud F, Renolleau S., Oualha M. Report of severe accidental baclofen intoxication in a healthy 4-year-old boy and review of the literature. *Arch Pediatr*. 2019; 26 (8): 475–478. DOI: 10.1016/j.arcped.2019.10.003.
 23. Weijshaar G.F, Hoemberg M., Bender K., Bangen U., Herkenrath P, Eifinger F, Rothschild M., Roth B., Oberthuer A. Baclofen intoxication: a «fun drug» causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus—a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2012; 171 (10): 1541–1547. PMID: 22729246. DOI: 10.1007/s00431-012-1780-y
 24. Тагиров А.А., Ларионов С.С. Острые преднамеренные отравления медикаментозным препаратом «баклофен» у подростков. *Успехи современного естествознания*. 2014; 6: 94–94.
 25. Agabio R., Preti A., Gessa G.L. Efficacy and Tolerability of Baclofen in Substance Use Disorders: A Systematic Review. *European Addiction Research*. 2013; 19 (6): 325–345. DOI: 10.1159/000347055. ISSN 1421-9891. PMID 23775042.
 26. Thill C., Di Constanzo L., Pessey F, Aries P, Montelecaut É., Sapin J., Vaillant C., Drouillard I. Usefulness of Plasma Drug Monitoring in Severe Baclofen Poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015; 53 (9): 923–924. PMID: 26415080 DOI: 10.3109/15563650.2015.1088158
 27. Gablofen (Baclofen) FDA Full Prescribing Information. *US Food and Drug Administration*. Retrieved 2016-01-2
 28. Rolland B., Paille F, Gillet C., Rigaud A., Moirand R., Dano C., Dematteis M., Mann K., Aubin H.J. Pharmacotherapy for alcohol dependence: the 2015 recommendations of the French Alcohol Society, issued in partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther*. 2016; 22: 25–37. PMID: 26768685 PMCID: PMC6492872 DOI: 10.1111/cns.12489
 29. Reynaud M., Aubin H.-J., Trinquet F, Zakine B., Dano C., Dematteis M., Trojak B., Paille F, Detilleux M.. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients—the AL-PADIR study. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52: 439–446. PMID: 28525555 DOI: 10.1093/alcac/agx030
 - agnostics, and Treatment Challenges. *J Med Toxicol*. 15 (2): 128–133. PMID: 30539383. PMCID: PMC6441064. (available on 2020-04-01) DOI: 10.1007/s13181-018-0688-y
 7. Anseeuw K, Delvaux N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmström P, Lambert Y, Sabbe M. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *European Journal of Emergency Medicine*. 2013; 20 (1): 2–9. DOI: 10.1097/mej.0b013e328357170b. PMID 22828651.
 8. Baclofen Monograph for Professionals. *Drugs.com*. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 March 2019.
 9. Product Information Clofen. *TGA eBusiness Services*. Millers Point, Australia: Alphapharm Pty Limited. 7 June 2017. Retrieved 15 August 2017
 10. Mashkovsky M. D. Medicinal products. 17th ed. M.: Novaya volna; 2019: 73–74. [In Russ.].
 11. Issa S.Y., Hafez E.M., El-Banna A.S., Abdel Rahman S.M., AlMazroua M.K., El-Hamd M.A. Baclofen Systemic Toxicity: Experimental Histopathological and Biochemical Study. *Hum Exp Toxicol*. 2018, 37 (4): 431–441. PMID: 28565970. DOI: 10.1177/0960327117712369
 12. Reynolds K, Kaufman R., Korenoski A., Fennimore L., Shulman J., Lynch M. Trends in gabapentin and baclofen exposures reported to U.S. poison centers. *Clinical Toxicology*. 2019; 1–10. DOI: 10.1080/15563650.2019.1687902. ISSN 1556-3650. PMID 31786961.
 13. Charifou Y, Martinet O., Jabot J., Gauzere B.A., Allyn J., Vandroux D. Baclofen Intoxication Cases in an Intensive Care Unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016; 35 (2): 169–170. PMID: 26667597 DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.003
 14. Dukova O.A., Pokrovskij A.A., Melent'ev A. B., Krasnov E.A., Suvorova E.V., Efremov A. A. Lethal intoxication with baclofen. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2015; 58 (1): 35–39. [In Russ.]. DOI: 10.17116/sudmed201558135-39
 15. Moffat A.C., Osselson M.D., Widdop B. (eds.) Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmac Press 2011.
 16. Kapil V, Green J.L., Le Lait M., Dargan P.I. Misuse of the c-aminobutyric acid analogues baclofen, gabapentin and pregabalin in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78 (1): 190–191. PMID: 25083536 PMCID: PMC4168395 DOI: 10.1111/bcp.12277
 17. Slavova S, Miller A., Bunn T.L., White J.R., Kirschke D., Light T., Christy D., Thompson G. Winecker R. Prevalence of gabapentin in drug overdose postmortem toxicology testing results. *Drug Alcohol Depend*. 2018 May 1; 186: 80–85. PMID: 29554591. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.018
 18. Beraha, E., Bodewits, P., van den Brink, W., Wiers, R. Speaking fluently with baclofen? *BMJ Case Reports*. 2017. bcr-2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-218714.
 19. Smith R.V., Lofwall M.R., Havens J.R. Abuse and diversion of gabapentin among nonmedical prescription opioid users in Appalachian Kentucky. *Am J Psychiatry*. 2015; 172 (5): 487–488. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14101272.
 20. Brayfield A, ed. (9 January 2017). Baclofen: Martindale: The Complete Drug Reference. *MedicinesComplete*. London, UK: Pharmaceutical Press. Retrieved 15 August 2017.
 21. Smith R., Havens J., Walsh S. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction*. 2016; 111 (7): 1160–1174. DOI: 10.1111/add.13324
 22. de Marcellus C., le Bot S., Declèves X., Baud F, Renolleau S., Oualha M. Report of severe accidental baclofen intoxication in a healthy 4-year-old boy and review of the literature. *Arch Pediatr*. 2019; 26 (8): 475–478. DOI: 10.1016/j.arcped.2019.10.003.
 23. Weijshaar G.F, Hoemberg M., Bender K., Bangen U., Herkenrath P, Eifinger F, Rothschild M., Roth B., Oberthuer A. Baclofen intoxication: a «fun drug» causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus—a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2012; 171 (10): 1541–1547. PMID: 22729246. DOI: 10.1007/s00431-012-1780-y
 24. Тагиров А.А., Ларионов С.С. Acute intentional poisoning with the drug «Baclofen» in adolescents. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014; 6: 94–94. [In Russ.].
 25. Agabio R.; Preti A.; Gessa G.L. Efficacy and Tolerability of Baclofen in Substance Use Disorders: A Systematic Review. *European Addiction Research*. 2013; 19 (6): 325–345. DOI: 10.1159/000347055. ISSN 1421-9891. PMID 23775042.
 26. Thill C., Di Constanzo L., Pessey F, Aries P, Montelecaut É., Sapin J., Vaillant C., Drouillard I. Usefulness of Plasma Drug Monitoring in Severe Baclofen Poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015; 53 (9): 923–924. PMID: 26415080 DOI: 10.3109/15563650.2015.1088158
 27. Gablofen (Baclofen) FDA Full Prescribing Information. *US Food and Drug Administration*. Retrieved 2016-01-2
 28. Rolland B., Paille F, Gillet C., Rigaud A., Moirand R., Dano C., Dematteis M., Mann K., Aubin H.J. Pharmacotherapy for alcohol dependence: the 2015 recommendations of the French Alcohol Society, issued in partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther*. 2016; 22: 25–37. PMID: 26768685 PMCID: PMC6492872. DOI: 10.1111/cns.12489
 29. Reynaud M., Aubin H.-J., Trinquet F, Zakine B., Dano C., Dematteis M., Trojak B., Paille F, Detilleux M.. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients—the AL-PADIR study. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52: 439–446. PMID: 28525555. DOI: 10.1093/alcac/agx030

30. Müller C.A., Geisel O., Pelz P., Higl V., Krüger J., Stickel A., Beck A., Wernecke K.D., Hellweg R., Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25: 1167–1177. PMID: 26048580 DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002
31. Rigal L., Legay Hoang L., Alexandre-Dubroucq C., Pinot J., Le Jeunne C., Jaury P. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders: a retrospective study. *Alcohol Alcohol.* 2015; 50: 551–557. DOI: 10.1093/alcac/agnv052
32. Léger M., Brunet M., Le Roux G., Lerolle N., Boels D. Baclofen self-poisoning in the era of changing indication: multicentric reports to a French poison control centre. *Alcohol Alcohol.* 2017; 52: 665–670. DOI: 10.1093/alcac/agnv072
33. Franchitto N., De Haro L., Pélissier F. Focusing solely on the effect of the medication without taking a holistic view of the patient does not seem very constructive. *Clin Toxicol.* 2018; 56: 309. DOI: 10.1080/15563650.2017.1373781
34. Beck A., Pelz P., Lorenz R.C., Charlet K., Geisel O., Heinz A., Wüstenberg T., Müller C.A. Effects of High-Dose Baclofen on Cue Reactivity in Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-Controlled pharmacofMRI Study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018; 28 (11): 1206–1216 PMID: 30217552 DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.507
35. Vourc'h M., Feuillet F., Mahe P.-J., Sebille V., Asehnoune K., BACLOREA trial group. Baclofen to Prevent Agitation in Alcohol-Addicted Patients in the ICU: Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *Trials.* 2016; 17 (1): 415. PMID: 27542731. PMCID: PMC4992221. DOI: 10.1186/s13063-016-1539-2
36. Dixit D., Endicott J., Burry L., Ramos L., Yeung S.Y.A., Devabhakthuni S., Chan C., Tobia A., Bulloch M.N. Management of Acute Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy.* 2016; 36 (7): 797–822. PMID: 27196747. DOI: 10.1002/phar.1770
37. Beraha E.M., Salemink E., Goudriaan A.E., Bakker A., de Jong D., Smits N., Zwart J.W., Geest D.V., Bodevits P., Schiphof T., Defourny H., van Tricht M., van den Brink W., Wiers R.W. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *European Neuropsychopharmacology.* 2016; 26 (12): 1950–1959. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.006. PMID 27842939.
38. Minozzi S., Saulle R., Rösner S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 26 (11): CD012557. PMID: 30484285. PMCID: PMC6517285. DOI: 10.1002/14651858.CD012557.pub2
39. Girish K., Vikram Reddy K., Pandit L.V., Pundarikaksha H.P., Vijendra R., Vasundara K., Manjunatha R., Nagraj M., Shruthi R. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlorthalidopoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J.* 2016; 39 (1): 72–80. DOI: 10.1016/j.bj.2015.09.002. PMID: 27105601 PMCID: PMC6138810
40. Simon N., Franchitto N., Rolland B. Pharmacokinetic Studies of Baclofen Are Not Sufficient to Establish an Optimized Dosage for Management of Alcohol Disorder. *Front Psychiatry.* 2018; 9: 485. PMID: 30349489. PMCID: PMC6186984. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00485
41. Schiess M.C., Eldabe S., Konrad P., Molus L., Spencer R., Stromberg K., Weaver T., Punkett R. Intrathecal Baclofen for Severe Spasticity: Longitudinal Data From the Product Surveillance Registry. *Neuromodulation.* 2020. DOI: 10.1111/ner.13097. [Epub ahead of print] PMID: 31989725
42. van den Brink W. Baclofen: A Game Changer in the Treatment of Alcohol Dependence. *Alcohol Alcohol.* 2020; 55 (1): 46–47. DOI: 10.1093/alcac/agnv085. PMID: 32031207
43. Крупицкий Е.М., Рыбакова К.В., Киселев А.С., Алексеева Ю.В., Бернцев В.А., Чехлатый Е.И., Zubova E.Yu., Попов Ю.В., Незнанов Н.Г. Эффективность и безопасность применения баклофена в терапии алкогольной зависимости (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115 (6): 53–62. DOI: 10.17116/jnevro20151156153-62
44. McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J., Thio L.L., Carleton B.C., Ross C.J.D., Gaedigk A., Lewandowski A., Dai H., Jusko W.J., Leeder J.S. Response in Children With Cerebral Palsy. *PM R.* 2018; 10 (3): 235–243. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441.
45. Navarrete-Opazo A.A., Gonzalez W., Nahuelhual P. Effectiveness of Oral Baclofen in the Treatment of Spasticity in Children and Adolescents With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016; 97 (4): 604–618. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.08.417. PMID: 26321489
46. Furr-Stimming E., Boyle A.M., Schiess M.C. Spasticity and Intrathecal Baclofen. *Semin Neurol.* 2014; 34: 591–596. PMID: 5520030. DOI: 10.1055/s-0034-1396012
47. Haney M., Hart C.L., Vosburg S.K., Comer S.D., Reed S.C., Cooper Z.D., Foltin R.W. Effects of baclofen and mirtazapine on a laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berl).* 2010; 211 (2): 233–244. DOI: 10.1007/s00213-010-1888-6.
48. Kampman, K.M. New medications for the treatment of cocaine dependence. *Psychiatry (Edmont).* 2005; 2 (12): 44–48. PMC 2994240. PMID 21120115.
49. Froestl W. GABA Receptor Pharmacology — A Tribute to Norman Bowery. *Advances in Pharmacology.* 2010; 58: 19–62. ISBN 978-0-12-378647-0. DOI: 10.1016/S1054-3589 (10)58002-5.
30. Müller C.A., Geisel O., Pelz P., Higl V., Krüger J., Stickel A., Beck A., Wernecke K.D., Hellweg R., Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25: 1167–1177. PMID: 26048580. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002
31. Rigal L., Legay Hoang L., Alexandre-Dubroucq C., Pinot J., Le Jeunne C., Jaury P. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders: a retrospective study. *Alcohol Alcohol.* 2015; 50: 551–557. DOI: 10.1093/alcac/agnv052
32. Léger M., Brunet M., Le Roux G., Lerolle N., Boels D. Baclofen self-poisoning in the era of changing indication: multicentric reports to a French poison control centre. *Alcohol Alcohol.* 2017; 52: 665–670. DOI: 10.1093/alcac/agnv072
33. Franchitto N., De Haro L., Pélissier F. Focusing solely on the effect of the medication without taking a holistic view of the patient does not seem very constructive. *Clin Toxicol.* 2018; 56: 309. DOI: 10.1080/15563650.2017.1373781
34. Beck A., Pelz P., Lorenz R.C., Charlet K., Geisel O., Heinz A., Wüstenberg T., Müller C.A. Effects of High-Dose Baclofen on Cue Reactivity in Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-Controlled pharmacofMRI Study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018; 28 (11): 1206–1216 PMID: 30217552. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.507
35. Vourc'h M., Feuillet F., Mahe P.-J., Sebille V., Asehnoune K., BACLOREA trial group. Baclofen to Prevent Agitation in Alcohol-Addicted Patients in the ICU: Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *Trials.* 2016; 17 (1): 415. PMID: 27542731. PMCID: PMC4992221. DOI: 10.1186/s13063-016-1539-2
36. Dixit D., Endicott J., Burry L., Ramos L., Yeung S.Y.A., Devabhakthuni S., Chan C., Tobia A., Bulloch M.N. Management of Acute Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy.* 2016; 36 (7): 797–822. PMID: 27196747. DOI: 10.1002/phar.1770
37. Beraha E.M., Salemink E., Goudriaan A.E., Bakker A., de Jong D., Smits N., Zwart J.W., Geest D.V., Bodevits P., Schiphof T., Defourny H., van Tricht M., van den Brink W., Wiers R.W. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *European Neuropsychopharmacology.* 2016; 26 (12): 1950–1959. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.006. PMID 27842939.
38. Minozzi S., Saulle R., Rösner S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 26 (11): CD012557. PMID: 30484285. PMCID: PMC6517285. DOI: 10.1002/14651858.CD012557.pub2
39. Girish K., Vikram Reddy K., Pandit L.V., Pundarikaksha H.P., Vijendra R., Vasundara K., Manjunatha R., Nagraj M., Shruthi R. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlorthalidopoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J.* 2016; 39 (1): 72–80. DOI: 10.1016/j.bj.2015.09.002. PMID: 27105601. PMCID: PMC6138810
40. Simon N., Franchitto N., Rolland B. Pharmacokinetic Studies of Baclofen Are Not Sufficient to Establish an Optimized Dosage for Management of Alcohol Disorder. *Front Psychiatry.* 2018; 9: 485. PMID: 30349489. PMCID: PMC6186984. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00485
41. Schiess M.C., Eldabe S., Konrad P., Molus L., Spencer R., Stromberg K., Weaver T., Punkett R. Intrathecal Baclofen for Severe Spasticity: Longitudinal Data From the Product Surveillance Registry. *Neuromodulation.* 2020. DOI: 10.1111/ner.13097. [Epub ahead of print] PMID: 31989725
42. van den Brink W. Baclofen: A Game Changer in the Treatment of Alcohol Dependence. *Alcohol Alcohol.* 2020; 55 (1): 46–47. DOI: 10.1093/alcac/agnv085. PMID: 32031207
43. Крупицкий Е.М., Рыбакова К.В., Киселев А.С., Алексеева Ю.В., Бернцев В.А., Чехлатый Е.И., Zubova E.Yu., Попов Ю.В., Незнанов Н.Г. Эффективность и безопасность применения баклофена в терапии алкогольной зависимости (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015; 115 (6): 53–62. DOI: 10.17116/jnevro20151156153-62
44. McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J., Thio L.L., Carleton B.C., Ross C.J.D., Gaedigk A., Lewandowski A., Dai H., Jusko W.J., Leeder J.S. Response in Children With Cerebral Palsy. *PM R.* 2018; 10 (3): 235–243. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441.
45. Navarrete-Opazo A.A., Gonzalez W., Nahuelhual P. Effectiveness of Oral Baclofen in the Treatment of Spasticity in Children and Adolescents With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016; 97 (4): 604–618. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.08.417. PMID: 26321489
46. Furr-Stimming E., Boyle A.M., Schiess M.C. Spasticity and Intrathecal Baclofen. *Semin Neurol.* 2014; 34: 591–596. PMID: 5520030. DOI: 10.1055/s-0034-1396012
47. Haney M., Hart C.L., Vosburg S.K., Comer S.D., Reed S.C., Cooper Z.D., Foltin R.W. Effects of baclofen and mirtazapine on a laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berl).* 2010; 211 (2): 233–244. DOI: 10.1007/s00213-010-1888-6.
48. Kampman, K.M. New medications for the treatment of cocaine dependence. *Psychiatry (Edmont).* 2005; 2 (12): 44–48. PMC 2994240. PMID 21120115.
49. Froestl W. GABA Receptor Pharmacology — A Tribute to Norman Bowery. *Advances in Pharmacology.* 2010; 58: 19–62. ISBN 978-0-12-378647-0. DOI: 10.1016/S1054-3589 (10)58002-5.

50. Yogeewari P, Ragavendran J.V., Sriram D. An update on GABA analogs for CNS drug discovery. *Recent patents on CNS drug discovery*. 2006; 1 (1): 113–118. PMID 18221197. DOI: 10.2174/157488906775245291.
51. Mezler M., Müller T., Raming K. Cloning and functional expression of GABA (B) receptors from *Drosophila*. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 13 (3): 477–486. PMID 11168554. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2001.01410.x.
52. Carter L.P., Koek W., France C.P. Behavioral analyses of GHB: Receptor mechanisms. *Pharmacol. Ther.*, 2008; 121 (1): 100–114. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.10.003.
53. Reis G.M., Duarte I.D. Baclofen, an agonist at peripheral GABAB receptors, induces antinociception via activation of TEA-sensitive potassium channels. *Br J Pharmacol.* 2006; 149 (6): 733–739. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706898
54. Zvejniece L., Vavers E., Svalbe B., Veinberg G., Rizhanova K., Liepins V., Kalvinsh I., Dambrova M. R-phenibut binds to the $\alpha 2$ - δ subunit of voltage-dependent calcium channels and exerts gabapentin-like anti-nociceptive effects. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015; 137: 23–29. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.07.014. PMID 26234470.
55. Potes C.S., Neto F.L., Castro-Lopes J.M. Administration of baclofen, a gamma-aminobutyric acid type B agonist in the thalamic ventrobasal complex, attenuates allodynia in monoarthritic rats subjected to the ankle-bend test. *J Neurosci Res.* 2006; 83 (3): 515–523. PMID: 16400658. DOI: 10.1002/jnr.20737
56. van Nieuwenhuijzen, P.S.; McGregor, I.S.; Hunt, G.E. The distribution of γ -hydroxybutyrate-induced Fos expression in rat brain: Comparison with baclofen. *Neuroscience*. 2009; 158 (2): 441–455. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.10.011. ISSN 0306-4522. PMID 18996447.
57. Kumru H., Albu S., Kofler M., Vidal J. The long-term analgesic effect of intrathecal baclofen on neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Neurologia*. 2020 Jan 14. pii: S0213–4853 (19)30135-5 PMID: 31952888. DOI: 10.1016/j.nrl.2019.09.009
58. Heetla H.W., Proost J.H., Molmans B.H., Staal M.J., van Laar T. A pharmacokinetic–pharmacodynamic model for intrathecal baclofen in patients with severe spasticity. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; 81 (1): 101–112. PMID: 27099877. PMCID: PMC4693571. DOI: 10.1111/bcp.12781
59. Dias L.S., Vivek G., Manthappa M., Acharya R.V. Role of hemodialysis in baclofen overdose with normal renal function. *Indian J Pharmacol.* 2011; 43: 722–723. PMID: 22144783. PMCID: PMC3229794. DOI: 10.4103/0253-7613.89835.
60. Bowman A., Ayyangar R., Gonzales I., Hornyak J. Intrathecal baclofen toxicity in a patient with acute kidney injury. *J Pediatr Rehabil Med.* 2019; 12 (3): 313–315. PMID: 31476182. DOI: 10.3233/PRM-180598
61. Sanchez-Ponce R., Wang L.Q., Lu W., von Hehn J., Cherubini M., Rush R. Metabolic and Pharmacokinetic Differentiation of STX209 and Racemic Baclofen in Humans. *Metabolites*. 2012; 2 (3): 596–613. PMID: 24957649. PMCID: PMC3901214. DOI: 10.3390/metabo2030596.
62. Muanda F.T., Weir M.A., Bathini L., Blake P.G., Chauvin K., Dixon S.N., McArthur E., Sontrop J.M., Moist L., Garg A.X. Association of Baclofen With Encephalopathy in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2019 Nov 9. PMID: 31705755. PMCID: PMC6865230. DOI: 10.1001/jama.2019.17725
63. Chartier M., Tannous S., Benturquia N., Labat L., Reis R., Risède P., Chevillard L., Mégarbane B. Baclofen-Induced Neuro-Respiratory Toxicity in the Rat: Contribution of Tolerance and Characterization of Withdrawal Syndrome *Toxicological Sciences*. 2018; 164 (1): 153–165. PMID: 29945230. DOI: 10.1093/toxsci/kfy073
64. Chartier M., Malissin L., Tannous S., Labat L., Risède P., Mégarbane B., Chevillard L. Baclofen-induced encephalopathy in overdose — Modeling of the electroencephalographic effect/concentration relationships and contribution of tolerance in the rat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018; 86 (30): 131–139. PMID: 29782961. DOI: 10.1016/j.pnpb.2018.05.016
65. Михайлов А.Ю., Березина И.Ю. Поцхверия М.М., Сумский Л.И. Электроэнцефалограмма, имитирующая умирание головного мозга, при остром отравлении баклофеном. Неотложная медицинская помощь. *Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2017; 8 (6): 371–375. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-4-371-375
66. Ostermann M.E., Young B., Sibbald W.J., Nicole M.W. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1144–1146. PMID: 11030173. DOI: 10.1007/s001340051330
67. Salazar M.L., Eiland L.S. Intrathecal baclofen withdrawal resembling serotonin syndrome in an adolescent boy with cerebral palsy. *Pediatr Emerg Care.* 2008; 24 (10): 691–693. PMID: 19240673. DOI: 10.1097/PEC.0b013e318188a952
68. Mohammed I., Hussain A. Intrathecal baclofen withdrawal syndrome- a life-threatening complication of baclofen pump: a case report. *BMC Clin Pharmacol.* 2004; 4: 6. PMID: 15301690. PMCID: PMC514562 DOI: 10.1186/1472-6904-4-6
69. Hansen C.R., Gooch J.L., Such-Neibar T. Prolonged, severe intrathecal baclofen withdrawal syndrome: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88 (11): 1468–1471. PMID: 17964889. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.07.021
70. Motta E., Antonello C.E. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 Mar; 13 (3): 301–306. DOI: 10.3171/2013.11.PEDS13253.
71. Defayette A., Perrello A., Brewer T., Picano J., Ahmed S. Enteral baclofen withdrawal managed with intravenous dexmedetomidine: A
50. Yogeewari P, Ragavendran J.V., Sriram D. An update on GABA analogs for CNS drug discovery. *Recent patents on CNS drug discovery*. 2006; 1 (1): 113–118. PMID 18221197. DOI: 10.2174/157488906775245291.
51. Mezler M., Müller T., Raming K. Cloning and functional expression of GABA (B) receptors from *Drosophila*. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 13 (3): 477–486. PMID 11168554. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2001.01410.x.
52. Carter L.P., Koek W., France C.P. Behavioral analyses of GHB: Receptor mechanisms. *Pharmacol. Ther.*, 2008; 121 (1): 100–114. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.10.003.
53. Reis G.M., Duarte I.D. Baclofen, an agonist at peripheral GABAB receptors, induces antinociception via activation of TEA-sensitive potassium channels. *Br J Pharmacol.* 2006; 149 (6): 733–739. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706898
54. Zvejniece L., Vavers E., Svalbe B., Veinberg G., Rizhanova K., Liepins V., Kalvinsh I., Dambrova M. R-phenibut binds to the $\alpha 2$ - δ subunit of voltage-dependent calcium channels and exerts gabapentin-like anti-nociceptive effects. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015; 137: 23–29. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.07.014. PMID 26234470.
55. Potes C.S., Neto F.L., Castro-Lopes J.M. Administration of baclofen, a gamma-aminobutyric acid type B agonist in the thalamic ventrobasal complex, attenuates allodynia in monoarthritic rats subjected to the ankle-bend test. *J Neurosci Res.* 2006; 83 (3): 515–523. PMID: 16400658. DOI: 10.1002/jnr.20737
56. van Nieuwenhuijzen, P.S.; McGregor, I.S.; Hunt, G.E. The distribution of γ -hydroxybutyrate-induced Fos expression in rat brain: Comparison with baclofen. *Neuroscience*. 2009; 158 (2): 441–455. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.10.011. ISSN 0306-4522. PMID 18996447.
57. Kumru H., Albu S., Kofler M., Vidal J. The long-term analgesic effect of intrathecal baclofen on neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Neurologia*. 2020 Jan 14. pii: S0213–4853 (19)30135-5 PMID: 31952888. DOI: 10.1016/j.nrl.2019.09.009
58. Heetla H.W., Proost J.H., Molmans B.H., Staal M.J., van Laar T. A pharmacokinetic–pharmacodynamic model for intrathecal baclofen in patients with severe spasticity. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; 81 (1): 101–112. PMID: 27099877. PMCID: PMC4693571. DOI: 10.1111/bcp.12781
59. Dias L.S., Vivek G., Manthappa M., Acharya R.V. Role of hemodialysis in baclofen overdose with normal renal function. *Indian J Pharmacol.* 2011; 43: 722–723. PMID: 22144783. PMCID: PMC3229794. DOI: 10.4103/0253-7613.89835.
60. Bowman A., Ayyangar R., Gonzales I., Hornyak J. Intrathecal baclofen toxicity in a patient with acute kidney injury. *J Pediatr Rehabil Med.* 2019; 12 (3): 313–315. PMID: 31476182. DOI: 10.3233/PRM-180598
61. Sanchez-Ponce R., Wang L.Q., Lu W., von Hehn J., Cherubini M., Rush R. Metabolic and Pharmacokinetic Differentiation of STX209 and Racemic Baclofen in Humans. *Metabolites*. 2012; 2 (3): 596–613. PMID: 24957649. PMCID: PMC3901214. DOI: 10.3390/metabo2030596.
62. Muanda F.T., Weir M.A., Bathini L., Blake P.G., Chauvin K., Dixon S.N., McArthur E., Sontrop J.M., Moist L., Garg A.X. Association of Baclofen With Encephalopathy in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2019 Nov 9. PMID: 31705755. PMCID: PMC6865230. DOI: 10.1001/jama.2019.17725
63. Chartier M., Tannous S., Benturquia N., Labat L., Reis R., Risède P., Chevillard L., Mégarbane B. Baclofen-Induced Neuro-Respiratory Toxicity in the Rat: Contribution of Tolerance and Characterization of Withdrawal Syndrome *Toxicological Sciences*. 2018; 164 (1): 153–165. PMID: 29945230. DOI: 10.1093/toxsci/kfy073
64. Chartier M., Malissin L., Tannous S., Labat L., Risède P., Mégarbane B., Chevillard L. Baclofen-induced encephalopathy in overdose — Modeling of the electroencephalographic effect/concentration relationships and contribution of tolerance in the rat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018; 86 (30): 131–139. PMID: 29782961. DOI: 10.1016/j.pnpb.2018.05.016
65. Михайлов А.Ю., Березина И.Ю. Поцхверия М.М., Сумский Л.И. Электроэнцефалограмма, имитирующая умирание головного мозга, при остром отравлении баклофеном. Неотложная медицинская помощь. *Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2017; 8 (6): 371–375. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-4-371-375
66. Ostermann M.E., Young B., Sibbald W.J., Nicole M.W. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1144–1146. PMID: 11030173 DOI: 10.1007/s001340051330
67. Salazar M.L., Eiland L.S. Intrathecal baclofen withdrawal resembling serotonin syndrome in an adolescent boy with cerebral palsy. *Pediatr Emerg Care.* 2008; 24 (10): 691–693. PMID: 19240673. DOI: 10.1097/PEC.0b013e318188a952
68. Mohammed I., Hussain A. Intrathecal baclofen withdrawal syndrome- a life-threatening complication of baclofen pump: a case report. *BMC Clin Pharmacol.* 2004; 4: 6. PMID: 15301690. PMCID: PMC514562. DOI: 10.1186/1472-6904-4-6
69. Hansen C.R., Gooch J.L., Such-Neibar T. Prolonged, severe intrathecal baclofen withdrawal syndrome: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88 (11): 1468–1471. PMID: 17964889. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.07.021
70. Motta E., Antonello C.E. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 Mar; 13 (3): 301–306. DOI: 10.3171/2013.11.PEDS13253.
71. Defayette A., Perrello A., Brewer T., Picano J., Ahmed S. Enteral baclofen withdrawal managed with intravenous dexmedetomidine: A

- case report. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 Jan 13. pii: zxz332. PMID: 31930325 DOI: 10.1093/ajhp/zxz332
72. Richter E.K., Baldovini A., Gandia Blasco V.M., Leone M., Albanese J. About baclofen withdrawal syndrome. *Presse Med*. 2016; 45 (5): 547–548. PMID: 27016853. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.02.012
 73. Alden T.D., Lytle R.A., Park T.S., Noetzel M.J., Ojemann J.G. Intrathecal baclofen withdrawal: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2002; 18 (9–10): 522–525. Epub 2002 Jul 23. PMID: 12382179. DOI: 10.1007/s00381-002-0634-8
 74. Shirley K.W., Kothare S., Piatt J.H Jr, Adirim T.A. Intrathecal baclofen overdose and withdrawal. *Pediatr Emerg Care*. 2006; 22 (4): 258–261. PMID: 16651918. DOI: 10.1097/01.pec.0000210175.40763.c5
 75. Roberge R.J., Martin T.G., Hodgman M., Benitez J.G., Brunswick J.E. Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose. *ClinToxicol* 1994; 32: 291–297. PMID: 8007036. DOI: 10.3109/15563659409017961
 76. Katyal R., Samkutty D., Muzammil S.M., Saucedo S. Baclofen toxicity presenting as myoclonic status epilepticus. *Neurol Clin Pract*. 2019 Dec; 9 (6): 516–518. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000686. PMID: 32042496
 77. Rolland B., Deheul S., Danel T., Bordet R., Cottencin O. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2012; 47 (5): 577–580. PMID: 22753796. DOI: 10.1093/alcalc/ags076
 78. de Witte L.D., Dekker D., Veraart J., Kromkamp M., Kaasjager K. Aggression and Restlessness Following Baclofen Overdose: The Narrow Line Between Intoxication and Withdrawal Symptoms. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016; 160: A9604 [Article in Dutch]. PMID: 27484417
 79. Wolf M.E., Mosnaim A.D. Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review. *Psychosomatics*. 2017; 58: 94. DOI: 10.1016/j.psych.2016.08.004
 80. Hsieh M.J., Chen S.C., Weng T.I., Fang C.C., Tsai T.J. Treating baclofen overdose by hemodialysis. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1654. PMID: 22030181. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.07.013
 81. Czuczwar M., Kiś J., Swiader M., Turski W.A., Przesmycki K. Evaluation of interaction between valproate and baclofen in the formalin test in mice. *Pol J Pharmacol*. 2001; 53 (1): 51–54. PMID: 11785912
 82. Chern T.L., Kwan A. Flumazenil-induced seizure accompanying benzodiazepine and baclofen intoxication. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 231–232. PMID: 8924153. DOI: 10.1016/S0735-6757 (9Alk6)90140-0

Поступила 14.04.20

- case report. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 Jan 13. pii: zxz332. PMID: 31930325. DOI: 10.1093/ajhp/zxz332
72. Richter E.K., Baldovini A., Gandia Blasco V.M., Leone M., Albanese J. About baclofen withdrawal syndrome. *Presse Med*. 2016; 45 (5): 547–548. PMID: 27016853. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.02.012
 73. Alden T.D., Lytle R.A., Park T.S., Noetzel M.J., Ojemann J.G. Intrathecal baclofen withdrawal: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2002; 18 (9–10): 522–525. Epub 2002 Jul 23. PMID: 12382179. DOI: 10.1007/s00381-002-0634-8
 74. Shirley K.W., Kothare S., Piatt J.H Jr, Adirim T.A. Intrathecal baclofen overdose and withdrawal. *Pediatr Emerg Care*. 2006; 22 (4): 258–261. PMID: 16651918. DOI: 10.1097/01.pec.0000210175.40763.c5
 75. Roberge R.J., Martin T.G., Hodgman M., Benitez J.G., Brunswick J.E. Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose. *ClinToxicol* 1994; 32: 291–297. PMID: 8007036. DOI: 10.3109/15563659409017961
 76. Katyal R., Samkutty D., Muzammil S.M., Saucedo S. Baclofen toxicity presenting as myoclonic status epilepticus. *Neurol Clin Pract*. 2019 Dec; 9 (6): 516–518. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000686. PMID: 32042496
 77. Rolland B., Deheul S., Danel T., Bordet R., Cottencin O. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2012; 47 (5): 577–580. PMID: 22753796. DOI: 10.1093/alcalc/ags076
 78. de Witte L.D., Dekker D., Veraart J., Kromkamp M., Kaasjager K. Aggression and Restlessness Following Baclofen Overdose: The Narrow Line Between Intoxication and Withdrawal Symptoms. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016; 160: A9604 [Article in Dutch] PMID: 27484417
 79. Wolf M.E., Mosnaim A.D. Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review. *Psychosomatics*. 2017; 58: 94. DOI: 10.1016/j.psych.2016.08.004
 80. Hsieh M.J., Chen S.C., Weng T.I., Fang C.C., Tsai T.J. Treating baclofen overdose by hemodialysis. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1654. PMID: 22030181. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.07.013
 81. Czuczwar M., Kiś J., Swiader M., Turski W.A., Przesmycki K. Evaluation of interaction between valproate and baclofen in the formalin test in mice. *Pol J Pharmacol*. 2001; 53 (1): 51–54. PMID: 11785912
 82. Chern T.L., Kwan A. Flumazenil-induced seizure accompanying benzodiazepine and baclofen intoxication. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 231–232. PMID: 8924153. DOI: 10.1016/S0735-6757 (9Alk6)90140-0

Received 14.04.20

Формирование коморбидности у пациентов с тяжелым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние (обзор)

А. Л. Парфенов¹, М. В. Петрова^{1,2}, И. М. Пичугина¹, Е. В. Лугинина¹

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

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

Comorbidity Development in Patients with Severe Brain Injury Resulting in Chronic Critical Condition (Review)

Alexander L. Parfenov¹, Marina V. Petrova^{1,2}, Irina M. Pichugina¹, Elena V. Luginina¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 777 Lytkino 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

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

Для цитирования: А. Л. Парфенов, М. В. Петрова, И. М. Пичугина, Е. В. Лугинина. Формирование коморбидности у пациентов с тяжелым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 72-89. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-72-89 [На русск. и англ.]

For citation: Alexander L. Parfenov, Marina V. Petrova, Irina M. Pichugina, Elena V. Luginina. Comorbidity Development in Patients with Severe Brain Injury Resulting in Chronic Critical Condition (Review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (4): 72-89. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-72-89 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Достижения интенсивной терапии позволяют пережить острое критическое состояние, в результате чего создается растущая популяция пациентов в хроническом критическом состоянии с длительной зависимостью от методов интенсивной терапии. Указанные пациенты составляют 5–10% от всех пациентов с острой дыхательной недостаточностью, требуют непропорционально высокой доли ресурсов отделений реанимации и интенсивной терапии при общей выживаемости в течение года в 40–50%.

Цель обзора. Выявить влияние коморбидных осложнений на течение и исходы пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга.

Критериями отбора 96 источников являлись сведения, характеризующие клиническую (синдромальную) модель пациента, в которой рассмотрен синдром пациента с посткоматозными нарушениями сознания различной этиологии. Данная модель учитывает стадии и фазы синдрома, а также перечень коморбидных заболеваний, которые определяют течение и исход заболевания.

В перечень источников вошли работы, посвященные проблеме коморбидности, у пациентов с повреждениями и заболеваниями головного мозга (инсульты, последствия тяжелой черепно-мозговой травмы и операций на головном мозге).

Рассмотрены источники, отражающие наиболее значимые механизмы последовательного формирования коморбидных заболеваний. К ним относятся: нарушения метаболизма с последующим развитием белково-энергетической недостаточности; коморбидные заболевания желудочно-кишечного тракта. Определена роль микробиома в формировании коморбидности у пациентов в хроническом критическом состоянии.

Заключение. Формирование коморбидности начинается с момента повреждения головного мозга и продолжается до стойкой стабилизации состояния или до полиорганной недостаточности и летального исхода. Своевременное выявление и коррекция коморбидных состояний позволит оптимизировать лечение и повысить эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга.

Ключевые слова: коморбидность; хроническое критическое состояние; гиперметаболизм; гиперкатаболизм; микробиом

Summary

Advances in intensive care have enabled patients to survive an acute critical condition, producing a growing population of patients in a chronic critical condition with long-term dependence on intensive care. These pa-

Адрес для корреспонденции:

Александр Леонидович Парфенов
E-mail: alpar45@mail.ru

Correspondence to:

Alexandtr L. Parphenov
E-mail: alpar45@mail.ru

tients make up 5–10% of all patients with acute respiratory failure and require a disproportionate share of resources in the intensive care units, with an overall yearly survival rate of 40–50%.

The aim of review is to identify the impact of comorbid complications on the course and outcome of patients with severe brain injury.

Ninety-six sources were selected according to the data characterizing the clinical (syndromic) model of the patient with consciousness disorders after coma of different etiologies. This model takes into account the stages and phases of the syndrome as well as a number of comorbid conditions that determine the course and outcome of the disease.

The list of sources includes papers addressing the issues of comorbidity in patients with brain injury and conditions such as strokes, consequences of severe brain injury and brain surgery.

The sources reflecting the most significant mechanisms of consistent development of comorbidities were examined. These include metabolic disorders with subsequent protein and energy deficiency and comorbidities of the gastrointestinal tract. The role of microbiome in the development of comorbidity in patients in chronic critical condition was also identified.

Conclusion. The comorbidity development starts from the moment of brain injury and extends until sustained stabilization or multi-organ failure and death. Timely detection and correction of comorbidities allows optimizing treatment and increasing efficiency of rehabilitation in patients with severe brain injury.

Keywords: *comorbidity; chronic critical condition; hypermetabolism; hypercatabolism; microbiome*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-4-72-89

Введение

Количество хронических критических состояний (ХКС) за последние десятилетия удвоилось и может удвоиться в течение следующего десятилетия, а общая выживаемость в течение года пациентов с ХКС находится в пределах от 40 до 50%. [1]. Как правило, указанные пациенты имеют тяжелое повреждение головного мозга (травма, инсульт, интоксикация, гипоксия), пережили острейшую фазу заболевания с исходом в вегетативное состояние или в состояние малого сознания и нуждаются в особых подходах к продолжительному интенсивному и реабилитационному лечению [2].

Тяжелые повреждения головного мозга сопровождаются каскадом патологических реакций не только в головном мозге [3] (отек мозга и его дислокации, нарушения церебральной гемодинамики, воспалительные осложнения и т. д.). В патологический процесс последовательно и закономерно вовлекается сердечнососудистая система, органы дыхания, пищеварения, водного обмена, гормональной регуляции и т. д. Нарушения трофики, иммунитета, присоединение гнойно-воспалительных осложнений замыкают круг патологических реакций, и часто приводят к летальному исходу [4–6].

Формирование коморбидного синдрома у пациентов в хроническом критическом состоянии тесно связано с белково-энергетической недостаточностью (БЭН), в сочетании с нарушениями деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гипоальбуминемией, препятствующей адекватной детоксикации, а также с глубокими нарушениями микробиома.

Цель обзора — выявить влияние коморбидных осложнений на течение и исходы пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга.

Introduction

Chronic critical illness (CCI) have doubled in recent decades and could double over the next decade, and the overall survival rate for patients with CCIs ranges from 40 to 50% during the year [1]. Typically, these patients have severe brain damage (trauma, stroke, intoxication, hypoxia), have experienced an acute phase of the disease resulting in vegetative or low consciousness state and require special approaches to long-term intensive and rehabilitation treatment [2].

Severe brain damage is associated with a cascade of pathological reactions in the brain (brain swelling and dislocation, cerebral circulation disorders, inflammatory complications, etc.) [3] as well as elsewhere in the body. The pathological process involves consistently the cardiovascular, respiratory, digestive systems, fluid and electrolyte balance, hormonal regulation, etc. Abnormal metabolism, immunity, purulent and inflammatory complications complete the vicious circle of pathological reactions and often lead to death [4–6].

Comorbidity in patients in chronic critical condition is closely related to protein-energy deficiency (PED) combined with gastrointestinal tract (GIT) dysfunction, hypoalbuminemia, which prevents adequate detoxication, and severe microbiome disorders.

The aim of our review is to investigate the impact of comorbid complications on the course of disease and outcome in patients with severe brain damage.

Patient Model for Severe Brain Damage Resulting in Chronic Critical Condition

The patient model is defined as «...a constructed description of an object (disease, syndrome, clinical situation), determining a set of

Модель пациента при тяжелом повреждении мозга с исходом в хроническое критическое состояние

Под моделью пациента понимают «...сконструированное описание объекта (заболевание, синдром, клиническая ситуация), регламентирующее совокупность клинических или ситуационных характеристик, выполненное на основе оптимизации выбора переменных (осложнение, фаза, стадия заболевания) с учетом наибольшего их влияния на исход и значимых причинно-следственных связей, определяющее возможность и необходимость описания технологии оказания медицинской помощи» [7].

Различают нозологическую синдромальную и ситуационную модели пациентов. Для пациентов с тяжелым повреждением мозга с последующим исходом в хроническое критическое состояние и посткоматозное нарушение сознания (ПКНС) предложена синдромальная модель, включающая перечень коморбидных заболеваний, характерных для данной модели (таблица).

Установлено, что ПКНС представляют собой следующие непосредственно после комы и сменяющие друг друга синдромы, начинающиеся с первого открывания глаз пациента и заканчивающиеся появлением контакта с пациентом (чаще всего в виде отчетливого выполнения инструкций). К ПКНС относят вегетативный статус, минимальное состояние сознания и акинетический мутизм. Если стойкое (персистирующее) вегетативное состояние относится в настоящее время к состояниям, не поддающимся излечению, то при минимальном уровне сознания и акинетическом мутизме возможен положительный исход. В тоже время, отсутствие правильно организованного лечения приводит к исходу в стойкое вегетативное состояние всю группу пациентов с ПКНС.

Формирование модели происходит с первых минут после повреждения мозга в результате травмы, инсульта, после перенесенных операций или от других, повреждающих мозг причин. Различают первичные и вторичные повреждения мозга. Первичное повреждение возникает в результате непосредственного воздействия на мозг, и вторичное, вследствие сложных и многообразных механизмов, запускаемых впоследствии. Вторичные повреждения мозга подразделяют на внутричерепные (сдавление мозга внутричерепными гематомами; нарушения гемо- и ликвороциркуляции, набухание мозга вследствие отека, гиперемии или венозного полнокровия; повышение внутричерепного давления; развитие инфекции мозга, его оболоч-

clinical or situational characteristics, performed based on optimized choice of variables (complication, phase, stage of the disease) taking into account their greatest influence on the outcome and significant causal relations, indicating the possibility and necessity to describe the technology of medical care» [7].

A distinction is made between syndromal and situational models of patients. For patients with severe brain damage resulting in chronic critical condition and post-comatose consciousness disorder (PCCD), a syndromal model has been proposed, which includes a list of comorbid diseases typical for this model (table).

PCCD include syndromes that immediately follow coma, in a sequence starting with the first opening of the patient's eyes and ending with the established patient contact (most often manifesting as obeying of commands). PCCD comprise vegetative status, minimal state of consciousness and akinetic mutism. While the persistent vegetative state currently is considered incurable, a positive outcome in minimal consciousness level and akinetic mutism is possible. At the same time, the inadequate treatment results in a stable vegetative state for the whole group of patients with PCCD.

The model can be generated starting from the first minutes after the brain trauma, stroke, surgery or other events causing brain damage. Brain damage is divided into primary and secondary. Primary damage occurs as a result of direct impact on the brain, and secondary damage is a result of complex and diverse mechanisms initiated later. Secondary brain damage is categorized into intracranial (compression of brain by intracranial hematomas; blood and liquor circulation disorders; brain swelling due to edema, hyperemia or venous congestion; increase in intracranial pressure; development of infection of the brain and its membranes) and extracranial (hypoxemia and anemia; arterial hypotension; hyper- or hypocapnia; hypo- or hypernatremia; hypo- or hyperglycemia, hyperthermia, endogenous intoxication, etc.), which aggravates the primary damage.

The severity of the patient's condition, adaptation and recovery capabilities (rehabilitation potential) close depend not only on the primary brain damage, but also on successful prevention and treatment of secondary damage. Low consciousness and prolonged lung ventilation represent the acute and subacute phases of the disease, when the primary damage sequelae have already appeared and the secondary damage is under way.

The patient syndrome model is based on the pathogenetic principle without taking into account the etiology and includes different stages of the continuum of consciousness recovery after the coma.

Following severe brain damage, CCI can be considered as a patient model characterized by var-

Синдромальная модель пациента с тяжелым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние и посткоматозное нарушение сознания.

Синдром	ПКНС различной этиологии	
Стадия синдрома	Вегетативное состояние (BC)	
	Состояние минимального сознания (СМ)	
	Акинетический мутизм (АМ)	
	Мутизм (М)	
	Синдром деэферентации (СД)	
	Синдром стойкого неврологического дефекта (СНД)	
	Синдром умеренного неврологического дефекта (СУНД)	
	Синдром минимального неврологического дефекта (СМНД)	
	Стабилизация процесса	
	Ремиссия	
Фазы синдрома	Рецидив	
	Прогрессирующее течение	
	Остаточные явления	
Коморбидные заболевания	Наименование	Код МКБ-10
	Недостаточность питания	E40-E46
	Тяжелая белково-энергетическая недостаточность неуточненная	E43
	Последствия недостаточности питания и недостатка других питательных веществ	E64
	Другие нарушения регуляции глюкозы и внутренней секреции поджелудочной железы	E16
	Другие нарушения водно-солевого обмена или кислотно-щелочного равновесия	E87
	Анемии, связанные с питанием	D50-D53
	Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	K20-K31
	Другие бактериальные кишечные инфекции (A04)	A04
	Нарушения всасывания в кишечнике	
	Другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей	J20-J22
	Хронические болезни нижних дыхательных путей	J40-J47
	Гнойные и некротические состояния нижних дыхательных путей	J85-J86
	Другие болезни плевры	J90-J94
	Респираторные нарушения после медицинских процедур, не классифицированные в других рубриках	J95
	Дыхательная недостаточность, не классифицированная в других рубриках	J96
	Другие болезни мочевой системы	N30-N39
	Легочная эмболия	I26
	Острый инфаркт миокарда	I21
	Отек мозга	G93.6
	Цереброваскулярные болезни	I60-I69
	Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга	F07
Нозологическая форма	Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы, состояние после оперативного лечения новообразований головного мозга, сосудистой патологии, последствия геморрагических и ишемических инсультов.	

Syndromic model of a patient with severe brain damage resulting in chronic critical condition and post-comatose consciousness disorders.

Syndrome	Post-comatose consciousness disorder	
Stage of syndrome	Vegetative state (VS)	
	Minimal consciousness state (MCS)	
	Akinetic mutism (AM)	
	Mutism (M)	
	Deafferentation syndrome (DS)	
	Persistent neurological deficit syndrome (PNDS)	
	Moderate neurological deficit syndrome (MNDS)	
	Minimal neurological deficit syndrome (MNDS)	
	Stabilization	
	Remission	
Phase of syndrome	Recurrence	
	Disease progression	
	Residual effects	
Comorbidities	Name	ICD-10 code
	Malnutrition	E40-E46
	Unspecified severe protein-calorie malnutrition	E43
	Sequelae of malnutrition and other nutritional deficiencies	E64
	Other disorders of pancreatic internal secretion	E16
	Other disorders of fluid, electrolyte and acid-base balance	E87
	Nutritional anemias	D50-D53
	Diseases of esophagus, stomach and duodenum	K20-K31
	Other bacterial intestinal infections	A04
	Other acute lower respiratory infections	J20-J22
	Chronic lower respiratory diseases	J40-J47
	Suppurative and necrotic conditions of the lower respiratory tract	J85-J86
	Other diseases of the pleura	J90-J94
	Intraoperative and postprocedural complications and disorders of respiratory system, not elsewhere classified	J95
	Respiratory failure, not elsewhere classified	J96
	Other diseases of the urinary system	N30-N39
	Pulmonary embolism	I26
	Acute myocardial infarction	I21
	Cerebral edema	G93.6
	Cerebrovascular diseases	I60-I69
	Personality and behavioural disorders due to brain disease, damage and dysfunction	F07
Clinical entity	Post severe traumatic brain injury condition, post brain tumour surgery or vascular disease treatment condition, post hemorrhagic or ischemic stroke condition	

ious comorbidities and multimorbidity. Accompanying diseases significantly delay the recovery, considerably increase treatment costs and, in most cases, are the main cause of death.

Multimorbidity and Comorbidity: General Concepts and Definition

The combination of complications accompanying the main disease is termed comorbidity. The concept of «comorbidity» was suggested by an

чек) и внечерепные (гипоксемия и анемия; артериальная гипотензия; гипер-, гипокапния; гипо-, гипернатриемия; гипо-, гипергликемия, гипертермия, эндогенная интоксикация и др.), которые усугубляют первичное повреждение.

Тяжесть состояния пациентов, возможности адаптации и восстановления (реабилитационный потенциал) находятся в тесной связи не только с особенностями первичного повреждения мозга, но и с успехами по предупреждению и лечению вторичных повреждений. Исход в низкий уровень сознания и длительную искусственную вентиляцию легких представляет собой острую и подострую фазу заболевания, когда последствия первичного повреждения уже сформированы, а вторичные повреждения находятся в фазе развития.

Выделение синдромальной модели пациентов основано на патогенетическом принципе без учета этиологии процесса и включает разные стадии континуума восстановления сознания после перенесенной комы.

Исход пациента в хроническое критическое состояние после тяжелого повреждения мозга является моделью пациента, которая характеризуется большим перечнем сопутствующих (коморбидных и полиморбидных) заболеваний. Указанные заболевания значительно продлевают течение восстановительного процесса, существенно увеличивают затраты на лечение и, в большинстве случаев, являются основной причиной летального исхода.

Полиморбидность и коморбидность. Понятия и определения

Сочетание осложнений, сопровождающих основную патологию, обозначают как коморбидность. Понятие «коморбидность» предложил американский врач А. R. Feinstein еще в 1970 году [8], однако до настоящего времени нет достаточно четкого определения понятия поли- и коморбидности. Коморбидность определяют как наличие одновременно нескольких заболеваний, связанных единым патогенетическим механизмом [9, 10], а полиморбидность — как наличие не связанных между собой заболеваний [11, 12].

В качестве синонимов используют следующие определения: полиморбидность, мультиморбидность, мультифакториальные заболевания, полипатия, соболезненность, двойной диагноз, плюрипатология. Такое разнообразие терминологии свидетельствует об отсутствии единого научного подхода к определению термина коморбидности, что требует дальнейшего изучения этого явления.

Проблеме полиморбидности посвящено большое количество исследований. Многие

American physician A.R. Feinstein as early as in 1970 [8], however, the definition of multi- and comorbidity is not yet clear enough. Comorbidity is defined as the presence of several diseases which share the same pathogenetic mechanism [9, 10], and multimorbidity is defined as the presence of unrelated diseases [11, 12].

The following definitions are used as synonyms: polymorbidity, multimorbidity, multifactorial diseases, polypathy, double diagnosis, pluripathology. This variety of terminology indicates that there is no single scientific approach to the definition of the term comorbidity, which requires further study of this problem.

Numerous studies have been devoted to the problem of multimorbidity. Many researchers believe that it cannot be caused by a random combination of observed disorders, but rather based on a strict hierarchy of mechanisms determining the variety and integrity of pathological manifestations. Studies of multimorbidity in geriatrics, cardiovascular, gastrointestinal, mental, neurological and other diseases are most widely represented in the scientific literature [13, 14].

Severe brain damage resulting in chronic critical illness can be considered a special clinical patient model. Changes in the brain after its damage in injury or disease are associated with functional and morphological abnormalities in internal organs, which create a basis for the consistent development of a number of comorbid diseases [15]. These changes form a vicious pathological circle that prevents stabilization and restoration of cerebral functions [16].

Insufficient scientific knowledge in studying comorbidity syndrome in brain damage does not allow to fully identify the cause-and-effect relationship and, later on, to break the vicious circle of pathological changes. At the same time, specific mechanisms of comorbidity formation are known, which allows preventing comorbidity development at early stages [16].

The multimorbidity is closely related to the age of the patients. According to some authors [16], there are an average of 2.8 concurrent diseases per patient under 20 years of age, 3.2 diseases between 21 and 40 years of age, 4.5 diseases between 41 and 60, and 5.8 verified diagnoses between 60–75 years of age. Not only quantitative but also qualitative changes in multimorbidity occur with age. Atypical course of diseases is observed, latent course of disease with minimal clinical manifestations and slow evolution as well as no acute onset are also characteristic [17].

Different systems are used to assess multimorbidity depending on the purpose. These include the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) modified for the elderly (CIRS-G) [18], the Kaplan-Feinstein system for assessing multimorbidity in

исследователи полагают, что полиморбидный синдром не может быть обусловлен случайным сочетанием наблюдаемых нарушений, а в основе полиморбидности лежит строгая иерархия механизмов, определяющих мозаику и единство патологических проявлений. В научной литературе наиболее широко представлены работы по полиморбидности в гериатрии, при сердечно-сосудистых заболеваниях желудочно-кишечного тракта, психических, неврологических и других заболеваниях [13, 14].

Тяжелые повреждения мозга с исходом в хроническое критическое состояние формируют особую клиническую модель пациента. Изменения в мозге после его повреждения при травме или заболевании сопровождаются функциональными и морфологическими изменениями во внутренних органах, которые создают основу для последовательного развития ряда коморбидных заболеваний [15]. Указанные изменения формируют порочный патологический круг, препятствующий стабилизации состояния и восстановления церебральных функций [16].

Недостаточность теоретической базы в изучении коморбидного синдрома при повреждениях головного мозга не позволяет в полной мере выявить причинно-следственную связь и, в дальнейшем, разорвать порочный круг патологических изменений. В тоже время, имеются сведения о конкретных механизмах формирования коморбидности, что позволяет на ранних этапах предотвратить дальнейшее развитие коморбидности [16].

Полиморбидность тесно связана с возрастом заболевших. По данным некоторых авторов [16] на одного пациента моложе 20 лет среднестатистически приходится 2,8 одновременно протекающих заболевания, в возрасте от 21 года до 40 лет — 3,2 заболевания, в возрасте от 41 года до 60 лет — 4,5 болезней, а в возрасте от 60–75 лет — 5,8 верифицированных диагнозов. С возрастом происходит не только количественное изменение полиморбидности, но и качественное. Наблюдается атипичное течение болезней, характерно латентное течение болезни с минимальными клиническими проявлениями и медленной клинической динамикой, а также отсутствие острого дебюта [17].

Для оценки полиморбидности в зависимости от поставленных задач используют различные системы. Среди них система Cumulative illness rating scale (CIRS), которая была модифицирована для пожилых людей (CIRS-G) [18]. Система Kaplan–Feinstein для оценки полиморбидности у онкологических пациентов [19]. Для прогноза летальности используют шкалу Charlson [20]. Также используется Index of co-existent disease (ICED), который наиболее

cancer patients [19]. The Charlson scale is also used to predict mortality [20]. The Index of co-existent disease (ICED) elaborated to estimate hospital length of stay and likelihood of repeated hospitalization [21] is also utilized.

Comorbid Metabolic Disorders

Brain damage leads to significant changes in metabolism presenting as a non-specific systemic response. The most important cause of metabolic disturbances besides changes in gastrointestinal tract is the hypermetabolic and hypercatabolic state.

Malnutrition can be caused by either insufficient supply of nutrients to the body (simple starvation) or increased catabolism (stress starvation) [22–24].

Damage results in both inflammation and metabolic stress response [25]. To achieve proper healing and functional recovery, a metabolic response is required, which necessitates nutritional therapy, especially when the patient is malnourished and the stress-inflammatory response persists. Recently, the negative effect of continuous calorie and protein deficiency on the outcome of patients with CCI has been shown again [26].

Any injury causes release of stress hormones and inflammatory cytokine mediators. The cytokine response to infection and trauma, so-called «systemic inflammatory response syndrome», has a significant effect on metabolism [27].

Catabolism of glycogen, fat and protein with the release of glucose, free fatty acids and amino acids will lead to the reduction of protein content in the body (especially muscle mass), abnormal healing and immune response [28].

Brain damage associates with increased levels of cortisol, catecholamines, and pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) persisting for several weeks [29].

In response to stress, glucose metabolism abruptly changes along with its regulatory homeostatic mechanisms [30].

Brain damage from injury or stroke leads to a significant increase in endogenous glucose production. A portion of glucose while being broken down continues to produce energy without oxygen (glycolysis) [31]. An increase in lactate level in brain tissue and cerebrospinal fluid occurs. The severity of hyperglycemia has been noted to correlate with the extent of brain damage, while the lactate concentration corresponds to the level of metabolism increase [30].

Due to the release of stress hormones, insulin secretion is suppressed, endogenous glucose production and insulin resistance increase. Abnormal carbohydrate metabolism (hyperglycemia) is accompanied by persistent hyperlipidemia [32].

The evidence for the need to correct stress hyperglycemia has been obtained. Stress-induced hyperglycemia is considered as a factor intensifying

широко используется для расчета длительности пребывания в стационаре и вероятности повторной госпитализации [21].

Коморбидные нарушения метаболизма

Повреждение головного мозга приводит к выраженным изменениям метаболизма, которые проявляются в виде неспецифической системной реакции в ответ на повреждение. Важнейшая причина трофических нарушений, кроме изменений в ЖКТ — изменения метаболизма с развитием синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма.

Недостаточность питания может быть вызвана следующими причинами: либо недостаточным поступлением питательных веществ в организм (простое голодание), либо выраженным катаболизмом (стрессовое голодание) [22–24].

Повреждение приводит как в воспалению, так и к метаболической стрессовой реакции [25]. Для достижения надлежащего заживления и функционального восстановления необходим метаболический ответ, для которого требуется нутриционная терапия, особенно когда пациент недоедает, а стресс-воспалительная реакция продолжается. В последнее время было вновь показано отрицательное влияние длительного дефицита калорий и белков на исход пациентов в хроническом критическом состоянии [26].

Любая травма вызывает высвобождение гормонов стресса и медиаторов воспаления-цитокинов. Цитокиновый ответ на инфекцию и травму, так называемый «синдром системного воспалительного ответа», оказывает существенное влияние на обмен веществ [27].

Катаболизм гликогена, жира и белка с высвобождением глюкозы, свободных жирных кислот и аминокислот, приводит к уменьшению содержания белка (особенно мышечной массы), к проблемам заживления и иммунного ответа [28].

Повреждение головного мозга сопровождается повышением уровня кортизола, катехоламинов и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), которые остаются на высоком уровне в течение нескольких недель [29].

В ответ на стресс происходит резкое изменение метаболизма глюкозы вместе с регуляторными механизмами ее гомеостаза [30].

Повреждение головного мозга в результате травмы или нарушения мозгового кровообращения ведет к значительному увеличению производства эндогенной глюкозы. Часть глюкозы, разрушаясь, продолжает производить энергию без участия кислорода

damaging processes such as hemorrhagic transformation of brain infarction, blood-brain barrier impairment, brain edema, intracellular acidosis [33]. There is evidence proving a link between the severity of hyperglycemia and the outcome of severe traumatic brain injury (TBI). Hyperglycemia of 9.4 mmol/l has been found to correlate with 9–12 points on Glasgow Coma Scale, 11 mmol/l corresponded to a score of under 8, and with values exceeding 13 mmol/l, the chance of survival was extremely low [34].

Brain tissue damage develops both in hyperglycemia above 9 mmol/l and in a slight decrease in glucose concentration below normal values [35].

The protein loss due to increased catabolism in sepsis and severe trauma can reach 260 g per day. This corresponds to daily losses of over 1 kg of muscle tissue. In the absence of adequate nutrient support, the loss of muscle mass in a short period of time will make successful weaning and subsequent recovery of patient impossible. Loss of muscle tissue is an important limitation for functional recovery [36].

In this situation, specific amino acids, such as glutamine and branched amino acids, are the only substrates that can be used in peripheral and damaged tissue as an energy source. The amino acids released from muscle tissue can be used for the synthesis of acute phase proteins including albumin, fibrinogen, glycoproteins, complement factors, etc.

Fat stores play an important role in metabolism. Increased lipolysis is part of the metabolic response to a serious disease, regardless of its etiology, the amount of fatty acids released can exceed energy requirements.

Intense protein consumption, as a major source of endogenous glucose production, and the resulting protein-energy deficit lead to longer hospital stays, lower wound healing rates, and an increased risk of secondary infection [37].

Comparative clinical and biochemical studies conducted in 237 patients in chronic critical condition after cerebral accident, of which 128 patients were discharged with improvement and 109 died, showed that in 85% of cases the main cause of mortality was multiorgan failure, combined with protein-energy deficit, suppurative and inflammatory complications, and sepsis. Increasing protein-energy deficit along with the suppurative and inflammatory complications was found to play a leading role in the adverse outcome occurrence. Further reduction of albumin and total protein levels was associated with anemia, renal failure, hepatic failure and multiorgan insufficiency resistant to intensive care [38].

Gastrointestinal Comorbidities

Gastrointestinal tract diseases can be observed in patients with severe brain damage during the entire period following a cerebral accident. The

(гликолиз), [31]. Происходит увеличение лактата в ткани мозга и спинно-мозговой жидкости. Отмечено, что выраженность гипергликемии соответствует тяжести повреждения мозга, а уровень лактата — степени повышения метаболизма [30].

На фоне выброса гормонов стресса происходит подавление секреции инсулина, нарастание продукции эндогенной глюкозы и увеличение невосприимчивости к инсулину. Нарушение углеводного обмена (гипергликемия) сопровождается развитием стойкой гиперлипидемией [32].

Получены доказательства в необходимости коррекции стрессорной гипергликемии. Стресс-индуцированная гипергликемия рассматривается как фактор, усиливающий повреждающие процессы: геморрагическую трансформацию инфаркта мозга, нарушение гематоэнцефалического барьера, развитие отека головного мозга, интрацеллюлярный ацидоз [33]. Есть сведения, доказывающие связь между выраженностью гипергликемии и исходом тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ). Установлено, что гипергликемия 9,4 ммоль/л соответствует уровню сознания по ШКГ 9–12 баллов, 11 ммоль/л — менее 8 баллов, при значениях, превышающих 13 ммоль/л, шанс на выживание был крайне низким [34].

Повреждение головного мозга при гипергликемии наступает при превышении концентрации глюкозы выше 9 ммоль/л и ведет к повреждению мозговой ткани, также как и незначительное снижение концентрации глюкозы ниже нормальных значений [35].

Степень катаболизма белка при сепсисе и тяжелой травме может достигать 260 г в сутки. Это соответствует ежедневным потерям в размере более 1 кг мышечной ткани. При отсутствии полноценной нутритивной поддержки потеря мышечной массы за короткое время сделает невозможным перевод пациента на самостоятельное дыхание и его дальнейшее восстановление. Потеря мышечной ткани является важным препятствием для функционального восстановления [36].

В этой ситуации отдельные аминокислоты, такие, как глютамин и разветвленные аминокислоты, являются единственным субстратом, который может быть использован в периферических и поврежденных тканях в качестве источника энергии. Аминокислоты, высвобождаемые из мышечной ткани, могут быть использованы для синтеза белков острой фазы — альбумина, фибриногена, гликопротеинов, факторов комплемента и т.д.

Запасы жира играют важную роль в метаболизме. Ускорение темпов липолиза является частью метаболического ответа на тяжелое

gastrointestinal tract is affected by concomitant gastroenterological diseases, hereditary predisposition, impaired swallowing, poor diet, infectious agents, lack of physical activity, horizontal position of the patient, fluid and electrolyte disorders, metabolic and neurological disturbances, presence of gastric tube or stoma, treatment with antibiotics and other drugs [39].

Mechanisms and sequence of pathological processes in gastrointestinal tract in brain damage have not been studied yet. However, there is data that the biologically active substances involved in the gastrointestinal disease development, such as gastrin and gastrin-like peptides, may be produced both in the brain and in the gut. In addition, the gastrointestinal microbiome has a great impact on the gastrointestinal tract [40].

Any brain damage can certainly be regarded as stress. The outcome of stress depends on the balance of strength and duration of the stress factor and the potential of body protective forces. Therefore, at the stage of exhaustion both full restoration of body functions and their failure (hypermetabolism and hypercatabolism with impaired protein, carbohydrate, lipid metabolism, increased consumption of carbohydrate and lipid stores, breakdown of tissue proteins, development of intestinal failure syndrome) are possible, especially on exposure to other adverse stress factors.

Studies performed on patients with severe injuries hospitalized in the intensive care unit (ICU) [41] showed that stress-induced gastric erosions were observed in 91.4% of patients, gastric and duodenal ulcers — in 36.2%, upper gastrointestinal bleeding — in 27.6%, intestinal motility disorders and diarrhea — in 43.1% of patients. The rate of GIT complications was even higher in patients on prolonged lung ventilation. Asymptomatic stress-related gastrointestinal mucosal damage was found in 74–100%, diarrhea — in 15–51%, reduced intestinal motility — in 50%, gastric stasis — in 39%, constipation — in 15%, intestinal obstruction — in 4–10% of cases [42].

Gastrointestinal erosions and ulcers in ICU patients are caused by increased protein breakdown, reduced production of gastrointestinal mucosal cells, inappropriate enteral nutrition, medications, autonomic nervous system stress response, increased corticosteroid production in response to the triggers [43, 44].

An important role in the muscle-gut interaction is played by an increased secretion of glutamine in skeletal muscle proteolysis, which is an energy source for intestinal mucosa cells [45].

In ICU patients, the disease evolution, gastrointestinal function and lung ventilation adequacy are in constant dynamic interaction. General reduction in blood circulation of internal organs and local hypoperfusion of digestive system

заболевание, независимо от его этиологии, количество освобождающихся жирных кислот может превышать потребности в энергии.

Выраженное потребление белка, как основного источника для производства эндогенной глюкозы и следующая за этим белково-энергетическая недостаточность, приводят к увеличению продолжительности пребывания больного в стационаре, снижению скорости заживления ран, а также к увеличению риска вторичной инфекции [37].

Сравнительные клинико-биохимические исследования, проведенные у 237 пациентов в хроническом критическом состоянии после церебральной катастрофы, из которых 128 пациентов выписаны с улучшением и 109 — умерли, показали, что в 85% случаев основной причиной летальности явилась ПОН, сочетающаяся с БЭН, гнойно-воспалительными осложнениями и сепсисом. Было установлено, что в формировании неблагоприятного исхода, ведущая роль принадлежит нарастающей БЭН на фоне гнойно-воспалительных осложнений. Дальнейшее снижение альбумина и общего белка сочеталось с анемией, проявлениями почечно-печеночной и ПОН, резистентной к проводимой интенсивной терапии [38].

Коморбидные заболевания ЖКТ

Заболевания ЖКТ сопровождают пациента с тяжелым повреждением головного мозга в течение всего периода после церебральной катастрофы. На состояние ЖКТ оказывают влияние сопутствующие гастроэнтерологические заболевания, наследственная предрасположенность, нарушенное глотание, неправильное питание, инфекционные агенты, отсутствие физической активности, горизонтальное положение пациента, нарушение водно-электролитного баланса, обмена и нейронных связей, наличие желудочного зонда и гастростомы, лечение антибиотиками и другими препаратами [39].

До сих пор до конца не изучены механизмы развития и последовательность возникновения патологических процессов в ЖКТ при повреждениях головного мозга. В частности, есть сведения о том, что в головном мозге, как и в ЖКТ могут вырабатываться одни и те же биологически активные вещества, например, гастрин и гастриноподобные пептиды, роль которых в патогенезе нарушений ЖКТ неоспорима. Кроме того, на состояние ЖКТ большое влияние оказывает микробиом кишечника [40].

Безусловно, любое поражение головного мозга можно рассматривать как стресс. Исход стресса зависит от соотношения силы и длительности действия стрессора и потенциальных возможностей защитных сил организма.

appear to be the most significant mechanisms of negative impact of lung ventilation on gastrointestinal functional state [46, 47].

The gastrointestinal mucosa appears to be most vulnerable to microcirculation impairment part of the gut [48]. The structure of the intestinal mucosal vasculature allows bypassing of arterial blood with the stealing phenomenon in the distal part of intestinal villi even in stable hemodynamic parameters [49]. Compensatory spasm of local vessels persists for a long time even after hemodynamic stabilization [50]. Oxygen concentration in the vessels supplying the gastrointestinal mucosa decreases significantly due to severe hemodilution caused by absorption of the contents of the gut lumen [51]. Hematocrit can drop to as low as 10% in the intestinal capillary bed [42].

Reduced system and local hemodynamic parameters during lung ventilation with positive expiratory end pressure and increased vascular resistance lead to hypoxia and damage of gastric and intestinal mucosa, as well as to a slower rate of gastric emptying and a decrease in intestinal motility [52]. After 24 hours, erosive gastritis and gastric stress ulcers can be detected in 74–100% of ICU patients who had an episode of acute hypoxia [53]. Bleeding from pyloric and duodenal ulcers is massive and difficult to treat conservatively [54]. Studies show that in patients requiring long-term respiratory support, gastric bleeding occurs mostly during the first two weeks of lung ventilation [55].

Vomiting in the intensive care unit may be caused by infectious agents (*S.aureus*, *B.cereus*, *Cl.perfringens*, etc.), poor diet, upper GI erosions and ulcers, inflammatory GI diseases, drugs (cytostatics, narcotics, glycosides, euphylline), gastric outlet obstruction due to mechanical (peptic ulcer, etc.) and functional (medication-induced gastric paresis, postoperative, post-infectious) factors, small intestinal obstruction (mechanical and functional), psychogenic factors, CNS disorders (direct brain damage, stimulation of the «vomiting center», vestibular disorders, increased intracranial pressure, infections), visceral pain (peritonitis, pancreatitis, cholecystitis, myocardial infarction), metabolic and endocrine disturbances, bacterial overgrowth syndrome, autonomic nervous system disorders, psychotic reactions, hypokalemia.

Abnormal motility in ICU patients most often manifest as constipation, but diarrhea is also possible [55]. Diarrhea in intensive care patients may be caused by infectious agents, including *Cl. difficile*, hypokalemia, pancreatic insufficiency, malnutrition, drugs (e. g., thiazide and thiazide-like diuretics, antibiotics), autonomic nervous system disorders, and abnormal gastric emptying and motility [56].

Diarrhea is observed in almost 50% of patients with prolonged ICU stay and is particularly

Поэтому на стадии истощения возможно как полное восстановление функций организма, так и их срыв (гиперметаболизм-гиперкатаболизм с нарушением обмена белков, углеводов, липидов, усиленным расходом углеводно-липидных резервов, распадом тканевых белков, развитием синдрома кишечной недостаточности), особенно при воздействии других неблагоприятных стрессорных факторов.

Исследования, проведенные на пациентах с тяжелыми травмами, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [41], показали, что стресс-индуцированные эрозивные гастриты наблюдаются у 91,4% пациентов, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки — у 36,2%, язвенные кровотечения — у 27,6%, нарушения моторики кишечника, диарея — у 43,1% процентов пациентов. Частота осложнений со стороны ЖКТ была еще более выражена у пациентов, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких. Асимптомное стресс-обусловленное повреждение мукозного слоя ЖКТ встречается в 74–100%, диарейный синдром в 15–51%, ослабление перистальтики кишечника — в 50%, наличие застоя в желудке — в 39%, запоры — в 15%, кишечная непроходимость — в 4–10% случаев [42].

Образованию эрозий и язв ЖКТ у пациентов в отделениях ОРИТ способствует повышенный распад белка, снижение синтеза клеток слизистой оболочки ЖКТ, неправильное энтеральное питание, прием препаратов, реакция вегетативной нервной системы (ВНС) на стресс, повышенный синтез глюкокортикостероидов (ГКС) в качестве ответа на триггер [43, 44].

Во взаимодействии мускулатура-кишечник важное значение имеет повышенное выделение при протеолизе скелетной мускулатуры глутамина, который является источником энергии для клеток кишечной слизистой [45].

У пациентов ОРИТ динамика основного заболевания, функциональное состояние ЖКТ и адекватность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) находятся в постоянном динамическом взаимодействии. Снижение параметров кровообращения внутренних органов в целом и локальная гипоперфузия пищеварительной системы представляются наиболее значимыми механизмами негативного влияния ИВЛ на функциональное состояние ЖКТ [46, 47].

Среди анатомических структур желудка и кишечника наиболее чувствительными к нарушениям микроциркуляции является мукозный слой [48].

Строение сосудистых сплетений слизистой оболочки ЖКТ допускает шунтирование артериальной крови с формированием феномена обкрадывания дистальной части ворсинок

likely among patients requiring lung ventilation. One of the most common causes of diarrhea in intensive care patients is incorrect nasogastric tube feeding (12–25% of all cases) [57]. A significant increase in the likelihood of diarrhea has been found if the rate of administration of a nutrient mixture exceeded 50 ml/hour, as well as when using hyperosmolar mixtures [58].

Enteric feeding may cause such complications as constipation, delayed gastric emptying, diarrhea, vomiting, which may occur in 50% of patients on lung ventilation [59]. The latter is considered a risk factor for *Cl. difficile* growth, can be very severe, and may cause both longer hospital stay (3 weeks on average) and death [60, 61].

Patients in ICU may develop paradoxical diarrhea. When fecaloma develops, the patient's intestines dilate and secretion increases proximal to its location. The feces become loose and «bypass» the fecaloma. Therefore, elderly patients with diarrhea require a thorough examination of the abdomen, rectum, and if necessary, abdominal X-ray.

Intestinal obstruction in ICU patients is often due to infectious agents, inflammatory diseases of abdomen and sepsis, hypokalemia, dehydration, poor diet, mesenteric ischemia. Intestinal obstruction may be mechanical and functional (intestinal pseudoobstruction, brady- or akinetic bowel). In addition, these conditions, as well as pre-existent GI conditions may at any stage lead to multiorgan failure.

Role of Microbiome in the Development of Comorbidity

Interest in microbiome has increased dramatically over the past decade as its role in the pathogenesis of many diseases has been identified. Physiological effects of critical illness and clinical interventions in intensive care significantly alter microbiome. In turn, the microbiome can predict the susceptibility of patients to disease, whereas its changes could prevent or even modify the critical illness in experimental models and clinical trials [62].

The largest number of studies were conducted on intestinal microbiome. There are about 40 trillion microorganisms living in the intestine [63]. Under normal conditions, commensal (cohabiting) microbes help to support human health and play various roles in its maintenance. In various diseases, microbiome is altered and transformed into pathobiome (contributing to abnormal microbial growth) [64]. These changes are most prominent in the ICU patients, where the intestines have long been considered a driving force of critical illness [65, 66].

The critical illness significantly alters the physiology of the host, which in turn changes environmental conditions and the structure of the resident microbe community [67].

кишечника даже в условиях стабильной гемодинамики [49]. Компенсаторный спазм сосудов, располагающихся в нем, сохраняется долгое время даже после нормализации параметров гемодинамики [50]. Концентрация кислорода в сосудах, питающих мукозный слой ЖКТ, существенно снижается за счет выраженной гемодилуции, обусловленной абсорбцией содержимого из просвета кишечной трубки [51]. В капиллярном русле кишечника показатель гематокрита может снижаться до 10% [42].

Снижение показателей системной и локальной гемодинамики в условиях ИВЛ с положительным давлением конца выдоха и повышенного сосудистого сопротивления приводит к гипоксии слизистой оболочки желудка и кишечника и повреждению ее целостности, а также к замедлению скорости опорожнения желудка и снижению перистальтической активности кишечника [52]. По истечении суток эрозивный гастрит и стрессорные язвы желудка выявляются уже у 74–100% пациентов ОРИТ, имевших эпизод острой гипоксии [53]. Кровотечения из пилорических язв и из язв двенадцатиперстной кишки отличаются массивностью и трудно поддаются консервативному лечению [54]. Проведенные исследования показывают, что среди пациентов, нуждающихся в длительной респираторной поддержке, наибольшее число желудочных кровотечений наступает в течение первых двух недель ИВЛ [55].

Причинами рвоты у пациента в отделении реанимации могут быть: инфекционные агенты (токсины *S.aureus*, *B.cereus*, *Cl.perfringens* и др.), неправильное питание, эрозивно-язвенные поражения верхних отделов пищеварительного тракта, воспалительные заболевания ЖКТ, действие лекарственных препаратов (цитостатики, наркотики, сердечные гликозиды, эуфиллин), непроходимость выходного отдела желудка — механическая (язвенная болезнь и др.) и функциональная (вследствие пареза желудка, вызванного лекарственными, послеоперационная, послеинфекционная), непроходимость тонкой кишки (механическая и функциональная), психогенные факторы, нарушения ЦНС (непосредственное повреждение головного мозга, стимуляция «рвотного центра», вестибулярные расстройства, повышение внутричерепного давления, инфекции), висцеральная боль (перитонит, панкреатит, холецистит, инфаркт миокарда), метаболические и эндокринные факторы, синдром избыточного бактериального роста, вегетативные нарушения, психические реакции, гипокалиемия.

Нарушения моторики у пациентов в ОРИТ проявляются наиболее часто в виде акинезии, но возможен и диарейный синдром [55]. Диарея у реанимационных пациентов может быть вызвана инфекционными агентами, в том числе

Hypoperfusion and reperfusion of the intestinal wall lead to intense inflammation of the mucosa and a series of environmental changes. The increased concentration of nitrates [68] and the abnormal mucosal oxygen gradient in [69] promote the growth of microbes such as *Proteobacteriaceae*, which contain many clinically important gram-negative bacilli such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*, and some *Firmicutes* such as *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp. [70–72].

The main route of microbial migration into the gut is through the oropharynx. The catabolic starving in critical diseases leads to reduced migration of food bacteria and undernutrition of commensal (symbiotic) microbes [73]. In patients in critical illness healthy microbiome of the oral cavity is replaced by gram-negative aerobes, including significant *Proteobacteriaceae* [74, 75].

The upper gastrointestinal tract becomes a stagnating pool for potential pathogens, which heralds extra-abdominal infections and multiorgan failure [76]. The lower gastrointestinal tract, which in healthy individuals contains hundreds of different bacterial species, loses its diversity and contains only a few (in some cases single) bacterial species [77–79].

Microbiome is not restricted to the intestines, and several other body organs were also found to shelter microbes involved in a critical disease development. For example, a study comparing 15 patients requiring lung ventilation with healthy patients who had their lower respiratory tract sampled by bronchoscopy showed that the diversity of upper and lower respiratory tract microbiomes decreased during 24 hours after tracheal intubation and further declined over time [80].

Unlike the intestines, the alveolar space of a healthy person is an unfavorable environment for most bacteria [81]. An important reason for their low growth is the lack of nutrient substrate for bacterial metabolism. In pneumonia, the alveoli are filled with a protein-rich fluid favorable for microbial proliferation [82].

The etiology of microbiome changes in critical illness varies. Probable causes may be related to changes brought about by critical illness as well as to side effects of the treatment (antimicrobial medications, opiates, proton pump inhibitors, enteral feeding, etc.) [83, 84].

Low consciousness and sedation are known to blunt the coughing reflex, whereas endotracheal intubation and acute condition impair the mucociliary drainage [85].

Proton pump inhibitors reduce elimination of gastric microbiome [86] and increase the immigration of bacteria into the lungs [87].

Raising the head of the patient's bed reduces immigration of gastric microbiome into the lungs [88], but also inhibits expectoration [89].

Cl. difficile, гипокалиемией, панкреатической недостаточностью, нарушением питания, воздействием препаратов (например, диуретики тиазидного и тиазидоподобного ряда, антибиотики), неправильной функцией вегетативной нервной системы (ВНС), нарушением моторно-эвакуаторной функции (МЭФ) желудка [56].

Диарея наблюдается почти у 50% пациентов, длительно находящихся на лечении в ОРИТ, и она особенно вероятна среди пациентов, нуждающихся в ИВЛ. Одной из наиболее распространенных причин диареи у пациентов в реанимации являются погрешности в проведении зондового энтерального питания (12-25% от всех случаев) [57]. Было обнаружено достоверное повышение вероятности возникновения диареи при скорости введения питательной смеси > 50 мл/час, а также при использовании гиперосмолярных смесей [58].

Энтеральное питание может вызывать такие осложнения как запор, задержку опорожнения желудка, диарею, рвоту, которые могут возникать у 50% пациентов с ИВЛ [59].

Проведение ИВЛ рассматривается как один из факторов риска для роста *Cl. difficile*, может протекать очень тяжело и способно приводить не только к удлинению сроков госпитализации (в среднем на 3 недели), но и к смерти больного [60, 61].

У пациентов в ОРИТ возможно развитие парадоксальной диареи. Она заключается в том, что при наличии калового камня, проксимальнее его расположения происходит растяжение кишки и повышение секреции. Кал становится неоформленным и «обходит» препятствие, созданное каловым камнем. Поэтому у пожилых пациентов с синдромом диареи необходимо тщательное обследование живота, прямой кишки, а при необходимости следует произвести рентгенографию органов брюшной полости.

Кишечная непроходимость у пациентов ОРИТ зачастую обусловлена инфекционными агентами, воспалительными заболеваниями органов брюшной полости и сепсисом, гипокалиемией, недостаточной гидратацией, неправильным питанием пациента, ишемией брыжейки. Кишечная непроходимость может быть механической и функциональной (кишечная псевдообструкция, бради- или акинезия кишечника).

Кроме того, данные состояния, а также преморбид в виде сопутствующей гастроэнтерологической патологии может на любом этапе приводить к полиорганной недостаточности.

Роль микробиома в формировании коморбидности

Интерес к микробиому резко усилился в последнее десятилетие в связи с выявлением

The enteral feeding, used to meet metabolic needs, was developed without regard to its impact on microbiome [90].

Nowadays there are many strategies for microbiome management in the intensive care unit. These include probiotics, fecal microbial transplantation (FMT) and selective digestive tract decontamination (SDD). Each has shown both some promise and significant logistic and intellectual flaws. Probiotics are selective exogenous bacteria ingested by the host. Meta-analyses and numerous studies have shown their efficacy in reducing the severity of pneumonia associated with lung ventilation without any positive effect on treatment duration or mortality [91, 92].

Fecal microbial transplantation has been surprisingly successful in recurrent colitis caused by *Clostridia difficile* compared to oral vancomycin [93], but still is rarely used in clinical practice.

The selective digestive tract decontamination is performed with a combination of enteral and systemic antibiotics. This method has been found to be very effective: a meta-analysis of 30 studies showed that the selective digestive tract decontamination was associated with a significantly reduced mortality [94].

Conclusion

Comorbidity plays a pivotal role in prognosis in severe brain damage resulting in a chronic critical condition. The most common comorbidities include suppurative and inflammatory complications, gastrointestinal diseases, as well as disturbances caused by the hypermetabolic and hypercatabolic syndrome. In severe cases, comorbidities can transform into multiorgan failure, sepsis with subsequent death.

Identification of the cause-and-effect relationship in the complicated comorbidities will help to reveal the most significant causes of their occurrence. The latter include hypermetabolic and hypercatabolic syndrome with the development of protein and energy deficit, gastrointestinal comorbidities hampering the metabolic normalization even with adequate nutrition therapy, and microbiome modification affecting immunity, metabolism, intestinal barrier and other major functions.

The timely detection and correction of the comorbid conditions (particularly by controlling their key pathogenetic elements) will allow optimizing treatment and increasing the efficiency of rehabilitation in patients with severe brain damage.

его роли в патогенезе многих заболеваний. Физиологические эффекты критического заболевания и клинические вмешательства интенсивной терапии существенно изменяют микробиом. В свою очередь, микробиом пред-

сказывает подверженность пациентов к заболеванию, а изменения микробиома предотвращали или изменяли критическую болезнь в экспериментальных моделях и при клинических испытаниях [62].

Наибольшее количество исследований было проведено при изучении микробиома кишечника. В кишечнике обитает около 40 триллионов микроорганизмов [63]. В обычных условиях комменсальные (совместно живущие) микробы способствуют укреплению здоровья человека и играют разнообразные роли в его поддержании. При различных заболеваниях микробиом изменяется и преобразуется в способствующий болезни микробиом (патобиом) [64]. Указанные изменения наиболее сильно выражены у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ), где кишечник долгое время считался «двигателем» критического заболевания [65, 66].

Критическое заболевание существенно изменяет физиологию хозяина, которая в свою очередь изменяет условия окружающей среды и структуры сообщества резидентных микробов [67].

Гиперперфузия и реперфузия кишечной стенки приводят к интенсивному воспалению слизистой оболочки и каскаду изменений окружающей среды. Повышенная концентрация нитратов [68] и измененный градиент кислорода в слизистой оболочке [69] способствуют росту микробов типа *Proteobacteriaceae*, который содержит много клинически знакомых грамотрицательных палочек, таких как *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, и некоторых членов типа *Firmicutes*, таких как золотистый стафилококк и *Enterococcus* spp. [70–72].

Основной путь миграции микробов в микробиом кишечника — через ротоглотку. Состояние кatabолического голодания при критических заболеваниях приводит к снижению иммиграции пищевых бактерий и снижению питания комменсальных (микробов симбиоза) микробов [73]. У пациентов в критическом состоянии здоровый микробиом полости рта вытесняется грамотрицательными аэробами, в том числе видными представителями типа *Proteobacteriaceae* [74, 75].

Верхний отдел желудочно-кишечного тракта становится застойным резервуаром потенциальных патогенов, наличие которых является прогностическим признаком экстраабдоминальных инфекций и полиорганной недостаточности [76]. Микробиом нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, который у здоровых людей содержит сотни различных видов бактерий, теряет разнообразие, и представлен несколькими (в некоторых случаях только одним) бактериальными видами [77–79].

Микробиом не ограничен кишечником, и несколько участков тела содержат микробы, которые были вовлечены в критическое заболевание. Например, исследование, в котором сравнивали 15 пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, со здоровыми пациентами, у которых брали пробы нижних дыхательных путей с помощью бронхоскопии, показало, что разнообразие микробиома верхних и нижних дыхательных путей уменьшалось в течение 24 часов после интубации трахеи и далее уменьшалось с течением времени [80].

В отличие от кишечника, альвеолярное пространство у здорового человека является экологически неблагоприятной средой для большинства бактерий [81]. Важной причиной их низкого размножения является отсутствие питательного субстрата для бактериального метаболизма. При пневмонии альвеолы заполняются богатой белком жидкостью, благоприятной для размножения микробов [82].

Этиология изменений микробиома при критических заболеваниях разнообразна. Вероятные причины могут быть, связаны с изменениями, вызванными критическим состоянием, а также с побочными эффектами проводимой терапии (антимикробная терапия, опиаты, ингибиторы протонной помпы, энтеральное питание и др.) [83, 84].

Известно, что угнетенное сознание и седация притупляют кашлевой рефлекс, а эндотрахеальная интубация и острая болезнь ухудшают мукоцилиарный дренаж [85].

Ингибиторы протонной помпы снижают элиминацию микробиома желудка [86] и увеличивают иммиграцию бактерий в легкие [87].

Подъем изголовья кровати пациента уменьшает иммиграцию в легкие микробиома желудка [88], но также затрудняет отхождение мокроты из легких [89].

Энтеральное питание, используемое для удовлетворения метаболических потребностей, было разработано без учета его влияния на микробиом [90].

В настоящее время существует множество терапевтических стратегий для манипулирования микробиомом в отделении интенсивной терапии. К ним относятся пробиотики, фекальный микробный трансплантат (FMT) и селективная дезактивация пищеварительного тракта (SDD). Каждый из них показал некоторые перспективы, но каждый также имеет значительные проблемы как в логистическом, так и в интеллектуальном плане. Пробиотики — это селективные экзогенные бактерии, подаваемые хозяину. Мета-анализы и многочисленные исследования показали, что пробиотики эффективны для уменьшения выраженности

пневмонии, связанной с вентиляцией легких, но не изменяют продолжительность лечения или летальность [91, 92].

Фекальный микробный трансплантат (FMT) оказался удивительно успешным при рецидивирующем колите, вызванном *Clostridia difficile* по сравнению с пероральным ванкомицином [93], однако редко применяемым в клинической практике.

Селективная деконтаминация пищеварительного тракта (SDD) осуществляется антибиотиками, вводимыми энтерально и в сочетании с системными антибиотиками. Установлено, что этот метод является очень эффективным, и при мета-анализе в 30 исследованиях отмечено, что применение SDD приводит к существенному снижению летальности [94].

Заключение

Коморбидность играет определяющую роль в прогнозе при тяжелых поражениях головного мозга с исходом в хроническое критическое состояние. Наиболее распространенными являются: гнойно-воспалительные осложнения, заболевания, связанные с деятельностью желудочно-кишечного тракта, а также трофиче-

ские нарушения, обусловленные синдромом гиперметаболизма-гиперкатаболизма. В тяжелых случаях коморбидные заболевания переходят в полиорганную недостаточность, сепсис с последующим летальным исходом.

Выявление причинно-следственной связи в возникновении коморбидных осложнений позволит выделить наиболее значимые причины их возникновения. К последним следует отнести синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма с развитием белково-энергетической недостаточности, коморбидные заболевания ЖКТ, препятствующие нормализации обменных нарушений, даже при условии адекватной нутриционной терапии и изменения микробиома, от которого в огромной степени зависит иммунитет, обмен веществ, барьерная функция кишечного эпителия и ряд других важнейших функций.

Своевременное выявление и коррекция коморбидных состояний (особенно влияние на ключевые звенья их патогенеза) позволит оптимизировать лечение и повысить эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга.

Литература

1. Carson S.S. Definitions and Epidemiology of the Chronically Critically Ill. *Respiratory Care*. 2012; 57 (6): 848–858; DOI: 10.4187/respcare.01736
2. Carson S.S., Bach P.B. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002; 18 (3): 461–476. DOI: 10.1016/S0749-0704 (02)00015-5
3. Смирнов Л.И. Патологическая анатомия и патогенез травматических заболеваний нервной системы; М.: Изд-во Акад. мед. наук СССР, 1947–1949.
4. Nelson J.E., Cox C.E., Hope A.A., Carson S.S. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (4): 446–454.
5. White A.C., O'Connor H.H., Kirby K. Prolonged mechanical ventilation: review of care settings and an update on professional reimbursement. *Chest* 2008; 133 (2): 539–545 DOI: 10.1378/chest.07-0656
6. Nierman D.M., Nelson J.E. Chronic critical illness. *Crit Care Clin*. 2002; 18 (3): xi–xii DOI: 10.1016/S0749-0704 (02)00017-9
7. Приказ МЗ РФ от 03.08.1999 n 303 «О введении в действие отраслевого стандарта «протоколы ведения больных. Общие требования» Источник: <http://www.makhaon.com/index.php?lng=ru&p=dict&cuid=14&euph=%CC%EE%E4%E5%EB%FC+%EF%E0%F6%E8%E5%ED%F2%E0>
8. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal Chronic Disease*. 1970; 23 (7): 455–468 DOI: 10.1016/0021-9681 (70)90054-8
9. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med*. 1995; 14: 721–723. DOI: 10.1002/sim.4780140803
10. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract*. 1996; 2 (2): 65–70 DOI: 10.3109/13814789609162146
11. Лазебник Л. Б., Конева Ю. В., Дроздов В. Н., Ефремов Л. И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (12): 29–34
12. Митрофанов И.М., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Поспелова Т.И. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней. *Клин. мед.* 2013; 6: 26–29.
13. Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Болдueva С. А., Гарганеева Н. П., Дошчичин В. Л., Каратеев А. Е., Котовская Ю. В., Лила А. М., Лукьянов М. М., Морозова Т. Е., Переверзев А. П., Петрова М. М., Поздняков Ю. М., Сыров А. В., Тарасов А. В., Ткачева О. Н., Шальнова С. А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18 (1): 5–66.
14. Misra U.K., Kalita J., Singh V.K., Kumar S. A study of comorbidities in myasthenia gravis. *Acta Neurologica Belgica*. 2019; 10: 1–6. DOI: 10.1007/s13760-019-01102-w

References

1. Carson S.S. Definitions and Epidemiology of the Chronically Critically Ill. *Respiratory Care*. 2012; 57 (6): 848–858; DOI: 10.4187/respcare.01736
2. Carson S.S., Bach P.B. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002; 18 (3): 461–476. DOI: 10.1016/S0749-0704 (02)00015-5
3. Smirnov L. I. Pathological anatomy and pathogenesis of traumatic diseases of the nervous system; Moscow; Publishing house of the Academy of medical Sciences of the USSR, 1947–1949. [In Russ.]
4. Nelson J.E., Cox C.E., Hope A.A., Carson S.S. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (4): 446–454.
5. White A.C., O'Connor H.H., Kirby K. Prolonged mechanical ventilation: review of care settings and an update on professional reimbursement. *Chest* 2008; 133 (2): 539–545 DOI: 10.1378/chest.07-0656
6. Nierman D.M., Nelson J.E. Chronic critical illness. *Crit Care Clin*. 2002; 18 (3): xi–xii DOI: 10.1016/S0749-0704 (02)00017-9
7. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 03.08.1999 n 303 «On the introduction of the industry standard "protocols for the management of patients. General requirements" Source: <http://www.makhaon.com/index.php?lng=ru&p=dict&cuid=14&euph=%CC%EE%E4%E5%EB%FC+%EF%E0%F6%E8%E5%ED%F2%E0>
8. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal Chronic Disease*. 1970; 23 (7): 455–468 DOI: 10.1016/0021-9681 (70)90054-8
9. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med*. 1995; 14: 721–723. DOI: 10.1002/sim.4780140803
10. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract*. 1996; 2 (2): 65–70. DOI: 10.3109/13814789609162146
11. Lazebnik L. B., Koneva Yu. V., Drozdov V. N., Efremov L. I. Polypragmasia: geriatric aspect of the problem. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (12): 29–34. [In Russ.]
12. Mitrofanov I.M., Nikolaev Yu.A., Dolgova N.A., Pospelova T.I. Regional features of polymorbidity in the modern clinic of internal diseases. *Clin. Med*. 2013; 6: 26–29. [In Russ.]
13. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Bojtsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchichin V.L., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Lukyanov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shalnova S.A. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019; 18 (1): 5–66. [In Russ.]
14. Misra U.K., Kalita J., Singh V.K., Kumar S. A study of comorbidities in myasthenia gravis. *Acta Neurologica Belgica*. 2019; 10: 1–6. DOI: 10.1007/s13760-019-01102-w

15. Corral L., Javierre C.F., Ventura J.L., Marcos P., Herrero J.I., Mañez R. Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome. *Crit Care*. 2012 Dec 12; 16 (2): R44. DOI: 10.1186/cc11243.
16. Торосян Е.А., Торосян А.С., Семердзьян В.В. «Черная дыра» медицины — полиморбидность, *Вестник медицинских технологий*. 2008; 15 (1): 202–204.
17. Брискин Б. С., Ломидзе О.В. Влияние полиморбидности на диагностику и исход в абдоминальной хирургии у пожилых. *Клиническая геронтология*, 2008; 4: 30–34.
18. Parmelee P.A., Thuras P.D., Katz I.R., Lawton M.P. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43 (2): 130–137. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb06377.x
19. Chaudhary R.K., Bhaduri D., Bhatia M., Hatti S., Ba R., Meva J. Influence of comorbidity in cancer surgery on treatment decisions, post-operative course and oncological outcome *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013; 9 (1): 47–52. DOI: 10.1111/j.1743-7563.2012.01523.x
20. Chang Y.S., Huang J.S., Yen C.L., Wang C.H., Lai C.H., Wu T.H., Lan Y.J., Chang P.H., Yeh K.Y. The Charlson comorbidity index is an independent prognostic factor for treatment-naïve hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastases *hepatogastroenterology*. 2015; 62 (140): 1011–1015.
21. Imamura K., McKinnon M., Middleton R., Black N. Reliability of a comorbidity measure: the Index of Co-Existent Disease (ICED), *J Clin Epidemiol*. 1997; 50 (9): 1011–1016. DOI: 10.1016/S0895-4356 (97)00128-5
22. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических ситуациях М., «М-Вести», 2002
23. Луфт В.М., Багненко С.Ф., Щербук Ю.А. (ред) Руководство по клиническому питанию. С-П. НИИ скорой помощи им. И. И. Джanelидзе, Санкт-Петербург, 2010
24. Собо́тка Л. Основы клинического питания» Материалы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания, перевод с английского языка, «Интел-Тек», Петрозаводск, 2004.
25. Soeters P., Bozzetti F., Cynober L., Elia M., Shenkin A., Sobotka L. Meta-analysis is not enough: the critical role of pathophysiology in determining optimal care in clinical nutrition. *Clin Nutr*, 2016; 35: 748–757. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.08.008
26. Yeh D.D., Fuentes E., QURASHI S.A., Cropano C., Kaafarani H., Lee J., King D.R., Demoya M.A., Fagenholz P.J., Butler K.L., Chang Y., Velmahos G. Adequate nutrition may get you home: effect of caloric/protein deficits on the discharge destination of critically ill surgical patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40: 37–44. DOI: DOI: 10.1177/0148607115585142
27. Grimble R.F. Basics in clinical nutrition: Main cytokines and their effect during injury and sepsis. e-SPEN. *the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2008; 3: 289–292. DOI: 10.1016/j.eclnm.2008.07.002
28. Gillis C., Carli F. Promoting perioperative metabolic and nutritional care. *Anesthesiology*, 2015; 123: 1455–1472. Alazawi W., Pirmadid N., Lahiri R., Bhattacharya S. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Ann Surg*, 2016; 64: 73–80. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000795
29. Рябов Г.А. Энергетический метаболизм при неотложных состояниях. Искусственное питание в неотложной хирургии и травматологии. М.: НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. 2001: 21–82.
30. Тенедиева В.Д. Актуальные проблемы молекулярной медицины в нейрохирургии (лабораторная практика и перспективные научные исследования. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007; 9: 23–24.
31. Sobotka L., Soeters P.B. Basics in clinical nutrition: Metabolic response to injury and sepsis. e-SPEN, *the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2009; 4: 1–3. DOI: 10.1016/j.eclnm.2008.07.005
32. Yamazaki Y., Harada S., Tokuyama S. Post-ischemic hyperglycemia exacerbates the development of cerebral ischemic neuronal damage through the cerebral sodium-glucose transporter. *Brain research*. 2012; 1489: 113–120. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.10.020
33. Gilmore R.M., Stead L.G. The role of hyperglycemia in acute ischemic stroke. *Neurocrit Care*. 2006; 5 (2): 153–158. DOI: 10.1001/archneur.58.8.1209
34. Takanashi Y., Shinonaga M., Nakajama F. Relationship between hyperglycemia following head injury and neurological outcome. *No To Shinkei*. 2001; 53 (1): 61–64.
35. Shi J., Dong B., Mao Y., Guan W., Cao J., Zhu R., Wang S. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget*. 2016; 25; 7 (43): 71052–71061. DOI: 10.18632/oncotarget.11958
36. Soeters M.R., Soeters P.B., Schooneman M.G., Houten S.M., Rimijn J.A. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 303: 1397–1407. DOI: 10.1152/ajpendo.00397.2012
37. Alipoor E., Mohammad Hosseinzadeh F., Hosseinzadeh-Attar M.J. Adipokines in critical illness: a review of the evidence and knowledge gaps. *Biomed Pharmacother*. 2018 Dec; 108: 1739–1750. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.165.
38. Corral L., Javierre C.F., Ventura J.L., Marcos P., Herrero J.I., Mañez R. Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome. *Crit Care*. 2012 Dec 12; 16 (2): R44. DOI: 10.1186/cc11243.
39. Торосян Е.А., Торосян А.С., Семердзьян В.В. «Black hole» of medicine — polymorbidity. *Vestnik medicinskih tekhnologij*. 2008; 15 (1): 202–204. [In Russ.].
40. Briskin B.S., Lomidze O.V. Influence of polymorbidity on diagnosis and outcome in abdominal surgery in the elderly. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2008; 4: 30–34. [In Russ.].
41. Parmelee P.A., Thuras P.D., Katz I.R., Lawton M.P. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43 (2): 130–137. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb06377.x
42. Chaudhary R.K., Bhaduri D., Bhatia M., Hatti S., Ba R., Meva J. Influence of comorbidity in cancer surgery on treatment decisions, post-operative course and oncological outcome *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013; 9 (1): 47–52. DOI: 10.1111/j.1743-7563.2012.01523.x
43. Chang Y.S., Huang J.S., Yen C.L., Wang C.H., Lai C.H., Wu T.H., Lan Y.J., Chang P.H., Yeh K.Y. The Charlson comorbidity index is an independent prognostic factor for treatment-naïve hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastases *hepatogastroenterology*. 2015; 62 (140): 1011–1015.
44. Imamura K., McKinnon M., Middleton R., Black N. Reliability of a comorbidity measure: the Index of Co-Existent Disease (ICED), *J Clin Epidemiol*. 1997; 50 (9): 1011–1016. DOI: 10.1016/S0895-4356 (97)00128-5
45. Popova T. S., Shestopalov A. E., Tamazashvili T. Sh., Leiderman I. N. Nutritional support of patients in critical situations М., «М-Вести», 2002. [In Russ.]
46. Luft V.M., Bagnenko S.F., Serbuk J.A. (ed) Manual of clinical nutrition. S-Pb. I.I. Dzhaneldze research Institute of emergency medicine, Saint Petersburg, 2010. [In Russ.].
47. Sobotka L. Fundamentals of clinical nutrition «Materials of lectures for courses of the European Association of parenteral and enteral nutrition, translated from English, «Inteltek», Petrozavodsk, 2004. [In Russ.].
48. Soeters P., Bozzetti F., Cynober L., Elia M., Shenkin A., Sobotka L. Meta-analysis is not enough: the critical role of pathophysiology in determining optimal care in clinical nutrition. *Clin Nutr*, 2016; 35: 748–757. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.08.008
49. Yeh D.D., Fuentes E., QURASHI S.A., Cropano C., Kaafarani H., Lee J., King D.R., Demoya M.A., Fagenholz P.J., Butler K.L., Chang Y., Velmahos G. Adequate nutrition may get you home: effect of caloric/protein deficits on the discharge destination of critically ill surgical patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40: 37–44. DOI: DOI: 10.1177/0148607115585142
50. Grimble R.F. Basics in clinical nutrition: Main cytokines and their effect during injury and sepsis. e-SPEN. *the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2008; 3: 289–292. DOI: 10.1016/j.eclnm.2008.07.002
51. Gillis C., Carli F. Promoting perioperative metabolic and nutritional care. *Anesthesiology*. 2015; 123: 1455–1472. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000795
52. Ryabov G. A. Energy metabolism in emergency situations. Artificial nutrition in emergency surgery and traumatology. М.: Research Institute of SPim. Named after N. V. Sklifosovsky. 2001: 21–82. [In Russ.].
53. Tenedieva V.D. Actual problems of molecular medicine in neurosurgery (laboratory practice and promising scientific research). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; 9: 23–24. [In Russ.].
54. Sobotka L., Soeters P.B. Basics in clinical nutrition: Metabolic response to injury and sepsis. e-SPEN, *the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2009; 4: 1–3. DOI: 10.1016/j.eclnm.2008.07.005
55. Yamazaki Y., Harada S., Tokuyama S. Post-ischemic hyperglycemia exacerbates the development of cerebral ischemic neuronal damage through the cerebral sodium-glucose transporter. *Brain research*. 2012; 1489: 113–120. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.10.020
56. Gilmore R.M., Stead L.G. The role of hyperglycemia in acute ischemic stroke. *Neurocrit Care*. 2006; 5 (2): 153–158. DOI: 10.1001/archneur.58.8.1209
57. Takanashi Y., Shinonaga M., Nakajama F. Relationship between hyperglycemia following head injury and neurological outcome. *No To Shinkei*. 2001; 53 (1): 61–64.
58. Shi J., Dong B., Mao Y., Guan W., Cao J., Zhu R., Wang S. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget*. 2016; 25; 7 (43): 71052–71061. DOI: 10.18632/oncotarget.11958
59. Soeters M.R., Soeters P.B., Schooneman M.G., Houten S.M., Rimijn J.A. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 303: 1397–1407. DOI: 10.1152/ajpendo.00397.2012
60. Alipoor E., Mohammad Hosseinzadeh F., Hosseinzadeh-Attar M.J. Adipokines in critical illness: A review of the evidence and knowledge gaps. *Biomed Pharmacother*. 2018 Dec; 108: 1739–1750. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.165.
61. Parfyonov A.L., Petrova M.V., Stepanyuk T.A., Saidov Sh.H. Clinical and biochemical predictors of outcome in patients with post-comatose impairment of consciousness. *Zhurnal nauchnyh statej «Zdorovie i*

38. Парфенов А.Л., Петрова М.В., Степанюк Т.А., Саидов Ш.Х. Клинико-биохимические предикторы исхода у пациентов с посткомагными нарушениями сознания. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в 21 веке»*. 2019, 21, 4: 44–50. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-4.
39. Levy H., Hayes J., Boivin M., Tomba T. Transpyloric feeding tube placement in critically ill patients using electromyogram and erythromycin infusion. *Chest*. 2004; 125 (2): 587–591. PMID: 14769742 DOI: 10.1378/chest.125.2.587
40. Milla P.J. Inflammatory cells and the regulation of gut motility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39 (3): 750. DOI: 10.1097/00005176-200406003-00017
41. Foster J.A., Lyte M., Meyer E., Cryan J.F. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2016; 19 (5): 114 DOI: 10.1093/ijnp/pyv114
42. Малхасян И.Э., Габриелян Л.М. Вторичные осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта у травматологических больных. *Медицинский Вестник Эрбун*. 2010; 3 (43): 45–53.
43. Mutlu G.M., Mutlu E.A. Factor P GI complications in patients receiving mechanical ventilation *Chest*. 2001; 119 (4): 1222–1241. DOI: 10.1378/chest.119.4.1222
44. Lin C.C., Hsu Y.L., Chung C.S., Lee T.H. Stress ulcer prophylaxis in patients being weaned from the ventilator in a respiratory care center: A randomized control trial. *J Formos Med Assoc*. 2016; 115 (1): 19–24. DOI: 10.1016/j.jfma.2014.10.006
45. Abunnaja S., Cuvillo A., Sanchez J.A. Enteral and parenteral nutrition in the perioperative period: state of the art. *Nutrients*. 2013; 5 (2): 608–23. DOI: 10.3390/nu5020608
46. Del Guercio L.R.M. Factors for stress ulceration: sepsis, shock, hepatic failure. *J. Crit. Illness*. 2009; 73: 26–30.
47. Bartsch S., Bruning A., Reimann E.M. Ludwig D. Haemodynamic effects of dopamine on postprandial splanchnic hyperaemia. *Eur J. Clin. Invest*. 2004; 34 (4): 268–274.
48. Bouadma L., Schortgen F., Ricard J.D., Martet G., Dreyfuss D., Saumon G. Ventilation strategy affects cytokine release after mesenteric ischemia-reperfusion in rats. *Crit Care Med*. 2004; 32 (7): 1563–1569. DOI: 10.1097/01.CCM.0000129674.25259.D4
49. Bala M., Kashuk J., Moore E.E., Kluger Y., Biffi W., Gomes C.A., Ben-Ishay O., Rubinstein C., Balogh Z.J., Civil I., Coccolini E., Leppaniemi A., Peitzman A., Ansaloni L., Sugrue M., Sartelli M., Di Saverio S., Fraga G.P., Catena F. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2017; 7; 12: 38. DOI: 10.1186/s13017-017-0150-5
50. Lex D., Uhlig S. One-hit models of ventilator-induced lung injury: benign inflammation versus inflammation as a by-product. *Anesthesiology*. 2017; 126 (5): 909–922. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001605
51. Jakob S.M. The effects of mechanical ventilation on hepato-splanchnic perfusion. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Apr; 16 (2): 165–168. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283374b1c
52. Schwarte L.A., Schwartzes L., Scheeren T.W., Schober P., Picker O. The differential effects of recombinant brain natriuretic peptide, nitroglycerine and dihydralazine on systemic oxygen delivery and gastric mucosal microvascular oxygenation in dogs. *Anaesthesia*. 2012; 67 (5): 501–507. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.07047
53. Ospina-Tascón G.A., García Marin A.F., Echeverri G.J., Bermudez W.F., Madriñán-Navia H., Valencia J.D., Quiñones E., Rodríguez F., Marulanda A., Arango-Dávila C.A., Bruhn A., Hernández G., De Backer D. Effects of dobutamine on intestinal microvascular blood flow heterogeneity and O₂ extraction during septic shock. *J Appl Physiol* (1985). 2017; 1; 122 (6): 1406–1417. DOI: 10.1152/jappphysiol.00886.2016
54. Whelan Ch.T., Kaboli P., Zhang Qi., Siddique J., Ye S., Meltzer D.O. Upper gastrointestinal hemorrhage: have new therapeutics made a difference? *J Hosp Med*. 2009; 4 (7): 6–10. DOI: 10.1002/jhm.443
55. Herzig Sh J., Rothberg M.B., Feinbloom D.B., Howell M. D., Ho K. K. L., Ngo L.H., Marcantonio E. R. Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. *J Gen Intern Med*. 2013; 28 (5): 683–690. DOI: 10.1007/s11606-012-2296-x
56. Cook D.J., Griffith L.E., Walter S.D., Guyatt G.H., Meade M.O., Heyland D.K., Kirby A., Tryba M.I. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care*. 2001; 5: 368–375. PMID: 11737927 PMID: PMC83859 DOI: 10.1186/cc1071
57. Soto L.U., Ávila S.G., Alonso A.I.C., Mesones M.P.R., García A.M.A. De Lamadrid V.D. Clostridium difficile associated diarrhoea: An increased problem. *Medicina Clínica (English Edition)*, 2016; 147 (12): 16: 543–546. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.09.026
58. Lordani C.R.F., Eckert R.G., Tozetto A.G., Lordani T.V.A., Duarte P.A.D. The knowledge of intensive care professionals about diarrhea. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014; 26 (3): 299–304. DOI: 10.5935/0103-507X.20140042
59. Seron-Arbeloa C., Zamora-Elson M., Labarta-Monzon L., Mallor-Boneta T. Enteral Nutrition in Critical Care. *J Clin Med Res*. 2013; 5 (1): 1–11. DOI: 10.4021/jocmr1210w
60. Atasever A. G., Ozcan P. E., Kasali K., Abdullah T., Orhun G., Senturk E. The frequency, risk factors, and complications of gastrointestinal dysfunction during enteral nutrition in critically ill patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2018; 14: 385–391. DOI: 10.2147/TCRM.S158492
61. obrazovanie v 21 veke». 2019, 21, 4: 44–50. [In Russ.]. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-4.
39. Levy H., Hayes J., Boivin M., Tomba T. Transpyloric feeding tube placement in critically ill patients using electromyogram and erythromycin infusion. *Chest*. 2004; 125 (2): 587–591. PMID: 14769742 DOI: 10.1378/chest.125.2.587
40. Milla P.J. Inflammatory cells and the regulation of gut motility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39 (3): 750. DOI: 10.1097/00005176-200406003-00017
41. Foster J.A., Lyte M., Meyer E., Cryan J.F. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2016; 19 (5): 114. DOI: 10.1093/ijnp/pyv114
42. Malhasyan I.E., Gabrielyan L.M. Secondary complications from the organs of the gastrointestinal tract in trauma patients. *Meditsinskij Vestnik Erbuni*. 2010; 3 (43): 45–53 [In Russ.].
43. Mutlu G.M., Mutlu E.A. Factor P GI complications in patients receiving mechanical ventilation *Chest*. 2001; 119 (4): 1222–1241. DOI: 10.1378/chest.119.4.1222
44. Lin C.C., Hsu Y.L., Chung C.S., Lee T.H. Stress ulcer prophylaxis in patients being weaned from the ventilator in a respiratory care center: A randomized control trial. *J Formos Med Assoc*. 2016; 115 (1): 19–24. DOI: 10.1016/j.jfma.2014.10.006
45. Abunnaja S., Cuvillo A., Sanchez J.A. Enteral and parenteral nutrition in the perioperative period: state of the art. *Nutrients*. 2013; 5 (2): 608–23. DOI: 10.3390/nu5020608
46. Del Guercio L.R.M. Factors for stress ulceration: Sepsis, shock, hepatic failure. *J. Crit. Illness*. 2009; 73: 26–30.
47. Bartsch S., Bruning A., Reimann E.M. Ludwig D. Haemodynamic effects of dopamine on postprandial splanchnic hyperaemia. *Eur J. Clin. Invest*. 2004; 34 (4): 268–274.
48. Bouadma L., Schortgen F., Ricard J.D., Martet G., Dreyfuss D., Saumon G. Ventilation strategy affects cytokine release after mesenteric ischemia-reperfusion in rats. *Crit Care Med*. 2004; 32 (7): 1563–1569. DOI: 10.1097/01.CCM.0000129674.25259.D4
49. Bala M., Kashuk J., Moore E.E., Kluger Y., Biffi W., Gomes C.A., Ben-Ishay O., Rubinstein C., Balogh Z.J., Civil I., Coccolini E., Leppaniemi A., Peitzman A., Ansaloni L., Sugrue M., Sartelli M., Di Saverio S., Fraga G.P., Catena F. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2017; 7; 12: 38. DOI: 10.1186/s13017-017-0150-5
50. Lex D., Uhlig S. One-hit models of ventilator-induced lung injury: benign inflammation versus inflammation as a by-product. *Anesthesiology*. 2017; 126 (5): 909–922. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001605
51. Jakob S.M. The effects of mechanical ventilation on hepato-splanchnic perfusion. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Apr; 16 (2): 165–168. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283374b1c
52. Schwarte L.A., Schwartzes L., Scheeren T.W., Schober P., Picker O. The differential effects of recombinant brain natriuretic peptide, nitroglycerine and dihydralazine on systemic oxygen delivery and gastric mucosal microvascular oxygenation in dogs. *Anaesthesia*. 2012; 67 (5): 501–507. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.07047
53. Ospina-Tascón G.A., García Marin A.F., Echeverri G.J., Bermudez W.F., Madriñán-Navia H., Valencia J.D., Quiñones E., Rodríguez F., Marulanda A., Arango-Dávila C.A., Bruhn A., Hernández G., De Backer D. Effects of dobutamine on intestinal microvascular blood flow heterogeneity and O₂ extraction during septic shock. *J Appl Physiol* (1985). 2017; 1; 122 (6): 1406–1417. DOI: 10.1152/jappphysiol.00886.2016
54. Whelan Ch.T., Kaboli P., Zhang Qi., Siddique J., Ye S., Meltzer D.O. Upper gastrointestinal hemorrhage: have new therapeutics made a difference? *J Hosp Med*. 2009; 4 (7): 6–10. DOI: 10.1002/jhm.443
55. Herzig Sh J., Rothberg M.B., Feinbloom D.B., Howell M. D., Ho K. K. L., Ngo L.H., Marcantonio E. R. Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. *J Gen Intern Med*. 2013; 28 (5): 683–690. DOI: 10.1007/s11606-012-2296-x
56. Cook D.J., Griffith L.E., Walter S.D., Guyatt G.H., Meade M.O., Heyland D.K., Kirby A., Tryba M.I. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care*. 2001; 5: 368–375. PMID: 11737927 PMID: PMC83859 DOI: 10.1186/cc1071
57. Soto L.U., Ávila S.G., Alonso A.I.C., Mesones M.P.R., García A.M.A. De Lamadrid V.D. Clostridium difficile associated diarrhoea: An increased problem. *Medicina Clínica (English Edition)*, 2016; 147 (12): 16: 543–546. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.09.026
58. Lordani C.R.F., Eckert R.G., Tozetto A.G., Lordani T.V.A., Duarte P.A.D. The knowledge of intensive care professionals about diarrhea. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014; 26 (3): 299–304. DOI: 10.5935/0103-507X.20140042
59. Seron-Arbeloa C., Zamora-Elson M., Labarta-Monzon L., Mallor-Boneta T. Enteral Nutrition in Critical Care. *J Clin Med Res*. 2013; 5 (1): 1–11. DOI: 10.4021/jocmr1210w
60. Atasever A. G., Ozcan P. E., Kasali K., Abdullah T., Orhun G., Senturk E. The frequency, risk factors, and complications of gastrointestinal dysfunction during enteral nutrition in critically ill patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2018; 14: 385–391. DOI: 10.2147/TCRM.S158492
61. Chiang S-R., Lai C-C., Ho Ch.-H., Chen Ch.-M., Chao Ch.-M., Wang J-J., Cheng K-Ch. Prolonged mechanical ventilation assistance inter-

61. Chiang S-R, Lai C-C, Ho Ch.-H., Chen Ch-M., Chao Ch.-M., Wang J-J., Cheng K-Ch. Prolonged mechanical ventilation assistance interacts synergistically with carbapenem for clostridium difficile Infection in critically ill patients. *J Clin Med.* 2018; 7 (8): 224. DOI: 10.3390/jcm7080224
62. Archibald L.K., Banerjee S.N., Jarvis W.R. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987–2001. *J. Infect. Dis.* 2004; 189 (9): 1585–1589. DOI: 10.1086/383045
63. Dickson R.P. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (1): 72. Epub 2015 Dec 12. Review. DOI: 10.1016/S2213-2600 (15)00427-0. PMID: 26700442
64. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell.* 2016; 164 (3): 337–340. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
65. Alverdy J.C., Krezalek M.A. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome, and the immunopathology of sepsis. *Crit Care Med.* 2017; 45 (2): 337–347. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002172.
66. Fay K.T., Ford M.L., Coopersmith C.M. The intestinal microenvironment in sepsis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863 (10 Pt B): 2574–2583. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.03.005
67. Klingensmith N.J., Coopersmith C.M. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin.* 2016; 32 (2): 203–212. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004.
68. Adhikari N.K., Fowler R.A., Bhagwanjee S., Rubenfeld G.D. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet.* 2010; 376 (9749): 1339–1346. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10)60446-1.
69. Winter S.E., Winter M.G., Xavier M.N., Thiennimitt P., Poon V., Keestra A.M., Laughlin R.C., Gomez G., Wu J., Lawhon S.D., Popova I.E., Parikh S.J., Adams L.G., Tsois R.M., Stewart VJ, Bäuml AJ. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science.* 2013; 339 (6120): 708–711. DOI: 10.1126/science.1232467
70. Albenberg L., Esipova T.V., Judge C.P., Bittinger K., Chen J., Laughlin A., Grunberg S., Baldassano R.N., Lewis J.D., Li H., Thom S.R., Bushman E.D., Vinogradov S.A., Wu G.D. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota. *Gastroenterology.* 2014; 147 (5): 1055–1063.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.020.
71. Lupp C., Robertson M.L., Wickham M.E., Sekirov I., Champion O.L., Gaynor E.C., Finlay B.B. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe.* 2007; 2 (2): 119–129. DOI: 10.1016/j.chom.2007.06.010
72. Honda K., Littman D.R. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 759–795. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074937
73. Grootjans J., Lenaerts K., Derikx J.P., Matthijsen R.A., de Bruijne A.P., van Bijnen A.A., van Dam R.M., Dejong C.H., Buurman W.A. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized: experiences from a new translational model. *Am J Pathol.* 2010; 176 (5): 2283–2291. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091069.
74. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505 (7484): 559–563. DOI: 10.1038/nature12820.
75. Johanson W.G., Pierce A.K., Sanford J.P. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med.* 1969; 281 (21): 1137–1140. DOI: 10.1056/NEJM196911202812101
76. Bahrani-Mougeot F.K., Paster B.J., Coleman S., Barbuto S., Brennan M.T., Noll J., Kennedy T., Fox P.C., Lockhart P.B. Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2007; 45 (5): 1588–1593. DOI: 10.1128/JCM.01963-06
77. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. The gastrointestinal tract. The «undrained abscess» of multiple organ failure. *Ann Surg.* 1993; 218 (2): 111–119
78. Zaborin A., Smith D., Garfield K., Quensen J., Shakhsher B., Kade M., Tirrell M., Tiedje J., Gilbert J.A., Zaborina O., Alverdy J.C. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *MBio.* 2014; 5 (5): e01361-14. doi: 10.1128/mBio.01361-14.
79. Shimizu K., Ogura H., Hamasaki T., Goto M., Tasaki O., Asahara T., Nomoto K., Morotomi M., Matsushima A., Kuwagata Y., Sugimoto H. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Dig Dis Sci.* 2011; 56 (4): 1171–1177. DOI: 10.1007/s10620-010-1418-8
80. Madan J.C., Salari R.C., Saxena D., Davidson L., O'Toole G.A., Moore J.H., Sogin M.L., Foster J.A., Edwards W.H., Palumbo P., Hibberd P.L. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97 (6): F456–462. DOI: 10.1136/fetalneonatal-2011-301373
81. Kelly B.J., Imai I., Bittinger K., Laughlin A., Fuchs B.D., Bushman E.D., Collman R.G. Composition and dynamics of the respiratory tract microbiome in intubated patients. *Microbiome.* 2016; 4: 7. DOI: 10.1186/s40168-016-0151-8
82. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., McCloskey L., Beck J.M., Huffnagle G.B., Curtis J.L. Spatial Variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography acts synergistically with carbapenem for clostridium difficile Infection in critically ill patients. *J Clin Med.* 2018; 7 (8): 224. DOI: 10.3390/jcm7080224
62. Archibald L.K., Banerjee S.N., Jarvis W.R. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987–2001. *J. Infect. Dis.* 2004; 189 (9): 1585–1589. DOI: 10.1086/383045
63. Dickson R.P. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (1): 72. Epub 2015 Dec 12. Review. DOI: 10.1016/S2213-2600 (15)00427-0. PMID: 26700442
64. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell.* 2016; 164 (3): 337–340. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
65. Alverdy J.C., Krezalek M.A. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome, and the immunopathology of sepsis. *Crit Care Med.* 2017; 45 (2): 337–347. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002172.
66. Fay K.T., Ford M.L., Coopersmith C.M. The intestinal microenvironment in sepsis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863 (10 Pt B): 2574–2583. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.03.005
67. Klingensmith N.J., Coopersmith C.M. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin.* 2016; 32 (2): 203–212. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004.
68. Adhikari N.K., Fowler R.A., Bhagwanjee S., Rubenfeld G.D. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet.* 2010; 376 (9749): 1339–1346. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10)60446-1.
69. Winter S.E., Winter M.G., Xavier M.N., Thiennimitt P., Poon V., Keestra A.M., Laughlin R.C., Gomez G., Wu J., Lawhon S.D., Popova I.E., Parikh S.J., Adams L.G., Tsois R.M., Stewart VJ, Bäuml AJ. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science.* 2013; 339 (6120): 708–711. DOI: 10.1126/science.1232467
70. Albenberg L., Esipova T.V., Judge C.P., Bittinger K., Chen J., Laughlin A., Grunberg S., Baldassano R.N., Lewis J.D., Li H., Thom S.R., Bushman E.D., Vinogradov S.A., Wu G.D. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota. *Gastroenterology.* 2014; 147 (5): 1055–63.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.020.
71. Lupp C., Robertson M.L., Wickham M.E., Sekirov I., Champion O.L., Gaynor E.C., Finlay B.B. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe.* 2007; 2 (2): 119–129. DOI: 10.1016/j.chom.2007.06.010
72. Honda K., Littman D.R. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 759–795. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074937
73. Grootjans J., Lenaerts K., Derikx J.P., Matthijsen R.A., de Bruijne A.P., van Bijnen A.A., van Dam R.M., Dejong C.H., Buurman W.A. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized: experiences from a new translational model. *Am J Pathol.* 2010; 176 (5): 2283–2291. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091069.
74. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505 (7484): 559–563. DOI: 10.1038/nature12820.
75. Johanson W.G., Pierce A.K., Sanford J.P. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med.* 1969; 281 (21): 1137–1140. DOI: 10.1056/NEJM196911202812101
76. Bahrani-Mougeot F.K., Paster B.J., Coleman S., Barbuto S., Brennan M.T., Noll J., Kennedy T., Fox P.C., Lockhart P.B. Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2007; 45 (5): 1588–1593. DOI: 10.1128/JCM.01963-06
77. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. The gastrointestinal tract. The «undrained abscess» of multiple organ failure. *Ann Surg.* 1993; 218 (2): 111–119.
78. Zaborin A., Smith D., Garfield K., Quensen J., Shakhsher B., Kade M., Tirrell M., Tiedje J., Gilbert J.A., Zaborina O., Alverdy J.C. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *MBio.* 2014; 5 (5): e01361–14. DOI: 10.1128/mBio.01361-14.
79. Shimizu K., Ogura H., Hamasaki T., Goto M., Tasaki O., Asahara T., Nomoto K., Morotomi M., Matsushima A., Kuwagata Y., Sugimoto H. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Dig Dis Sci.* 2011; 56 (4): 1171–1177. DOI: 10.1007/s10620-010-1418-8
80. Madan J.C., Salari R.C., Saxena D., Davidson L., O'Toole G.A., Moore J.H., Sogin M.L., Foster J.A., Edwards W.H., Palumbo P., Hibberd P.L. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97 (6): F456–462. DOI: 10.1136/fetalneonatal-2011-301373
81. Kelly B.J., Imai I., Bittinger K., Laughlin A., Fuchs B.D., Bushman E.D., Collman R.G. Composition and dynamics of the respiratory tract microbiome in intubated patients. *Microbiome.* 2016; 4: 7. DOI: 10.1186/s40168-016-0151-8
82. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., McCloskey L., Beck J.M., Huffnagle G.B., Curtis J.L. Spatial Variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography

- phy. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12 (6): 821–830. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-029OC
83. Venkataraman A., Bassis C.M., Beck J.M., Young V.B., Curtis J.L., Hufnagle G.B., Schmidt T.M. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome. *MBio*. 2015; 6 (1). pii: e02284-14. DOI: 10.1128/mBio.02284-14.
 84. Otani S., Chihade D.B., Coopersmith C.M. Critical illness and the role of the microbiome *Acute Med Surg*. 2018; 6 (2): 91–94. DOI: 10.1002/ams2.383. eCollection 2019
 85. Akrami K., Sweeney D.A. The microbiome of the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24 (1): 49–54. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000469.
 86. Nakagawa N.K., Franchini M.L., Driusso P., de Oliveira L.R., Saldiva P.H., Lorenzi-Filho G. Mucociliary clearance is impaired in acutely ill patients. *Chest*. 2005; 128: 2772–2777. DOI: 10.1378/chest.128.4.2772
 87. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chieochio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8 (6): 504–508. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.12.022.
 88. Herzig S.J., Howell M.D., Ngo L.H., Marcantonio E.R. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 2009; 301: 2120–2128. DOI: 10.1001/jama.2009.722
 89. Drakulovic M.B., Torres A., Bauer T.T., Nicolas J.M., Nogué S., Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet*. 1999; 354: 1851–1858. PMID: 10584721. DOI: 10.1016/S0140-6736 (98) 12251-1
 90. Li Bassi G., Zanella A., Cressoni M., Stylianou M., Kolobow T. Following tracheal intubation, mucus flow is reversed in the semirecumbent position: possible role in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008; 36: 518–525. DOI: 10.1097/01.CCM.0000299741.32078.E9
 91. Schneider S.M., Le Gall P., Girard-Pipau F., Piche T., Pompei A., Nano J.L., Hébuterne X., Rampal P. Total artificial nutrition is associated with major changes in the fecal flora. *Eur J Nutr*. 2000; 39: 248–255. DOI: 10.1007/s003940070003
 92. Zeng J., Wang C.T., Zhang F.S., Qi F., Wang S.F., Ma S., Wu T.J., Tian H., Tian Z.T., Zhang S.L., Qu Y., Liu L.Y., Li Y.Z., Cui S., Zhao H.L., Du Q.S., Ma Z., Li C.H., Li Y., Si M., Chu Y.F., Meng M., Ren H.S., Zhang J.C., Jiang J.J., Ding M., Wang Y.P. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (6): 1018–1028. DOI: 10.1007/s00134-016-4303-x
 93. Weng H., Li J.G., Mao Z., Feng Y., Wang C.Y., Ren X.Q., Zeng X.T. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 717. DOI: 10.3389/fphar.2017.00717.
 94. Quraishi M.N., Widlak M., Bhala N., Moore D., Price M., Sharma N., Iqbal T.H. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46 (5): 479–493. DOI: 10.1111/apt.14201.
 95. Price R., MacLennan G., Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g2197 DOI: 10.1136/bmj.g2197.
 83. Venkataraman A., Bassis C.M., Beck J.M., Young V.B., Curtis J.L., Hufnagle G.B., Schmidt T.M. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome. *MBio*. 2015; 6 (1). pii: e02284-14. DOI: 10.1128/mBio.02284-14.
 84. Otani S., Chihade D.B., Coopersmith C.M. Critical illness and the role of the microbiome *Acute Med Surg*. 2018; 6 (2): 91–94. DOI: 10.1002/ams2.383. eCollection 2019
 85. Akrami K., Sweeney D.A. The microbiome of the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24 (1): 49–54. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000469.
 86. Nakagawa N.K., Franchini M.L., Driusso P., de Oliveira L.R., Saldiva P.H., Lorenzi-Filho G. Mucociliary clearance is impaired in acutely ill patients. *Chest*. 2005; 128: 2772–2777. DOI: 10.1378/chest.128.4.2772
 87. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chieochio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8 (6): 504–508. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.12.022.
 88. Herzig S.J., Howell M.D., Ngo L.H., Marcantonio E.R. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 2009; 301: 2120–2128. DOI: 10.1001/jama.2009.722
 89. Drakulovic M.B., Torres A., Bauer T.T., Nicolas J.M., Nogué S., Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet*. 1999; 354: 1851–1858. PMID: 10584721. DOI: 10.1016/S0140-6736 (98) 12251-1
 90. Li Bassi G., Zanella A., Cressoni M., Stylianou M., Kolobow T. Following tracheal intubation, mucus flow is reversed in the semirecumbent position: possible role in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008; 36: 518–525. DOI: 10.1097/01.CCM.0000299741.32078.E9
 91. Schneider S.M., Le Gall P., Girard-Pipau F., Piche T., Pompei A., Nano J.L., Hébuterne X., Rampal P. Total artificial nutrition is associated with major changes in the fecal flora. *Eur J Nutr*. 2000; 39: 248–255. DOI: 10.1007/s003940070003
 92. Zeng J., Wang C.T., Zhang F.S., Qi F., Wang S.F., Ma S., Wu T.J., Tian H., Tian Z.T., Zhang S.L., Qu Y., Liu L.Y., Li Y.Z., Cui S., Zhao H.L., Du Q.S., Ma Z., Li C.H., Li Y., Si M., Chu Y.F., Meng M., Ren H.S., Zhang J.C., Jiang J.J., Ding M., Wang Y.P. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (6): 1018–1028. DOI: 10.1007/s00134-016-4303-x
 93. Weng H., Li J.G., Mao Z., Feng Y., Wang C.Y., Ren X.Q., Zeng X.T. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 717. DOI: 10.3389/fphar.2017.00717.
 94. Quraishi M.N., Widlak M., Bhala N., Moore D., Price M., Sharma N., Iqbal T.H. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46 (5): 479–493. DOI: 10.1111/apt.14201.
 95. Price R., MacLennan G., Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g2197 DOI: 10.1136/bmj.g2197.

Received 05.04.20

Поступила 05.04.20

Правила для русскоязычных авторов журнала «Общая реаниматология»

с учетом рекомендаций российской Ассоциации научных редакторов и издателей (РАНРИ)
и International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) редакция 21.04.2020

Правовые и этические аспекты публикации рукописи

Условия публикации рукописи

— Рукописи публикуются при обязательном соблюдении автором этики и правил публикации (подробнее на сайте журнала: www.reanimatology.com).

— Рукописи публикуются с соблюдением норм авторского права и конфиденциального отношения к персональным данным авторов.

— Рукописи публикуются бесплатно.

— Рукописи, принятые в журнал, проходят рецензирование на оригинальность, этичность, значимость, адекватность статистической обработки данных на условиях конфиденциальности за исключением выявления фальсификации данных.

— Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

— Рукописи, ранее опубликованные, а также направленные в другой журнал или сборник, не принимаются. Исключение составляют переводы на русский/английский язык отдельных статей, имеющих большое практическое значение и/или представляющих особый научный интерес, определяемый актуальностью тематики, высокими индексом цитирования, запросом по ключевым словам.

— За некорректное оформление и недостоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до снятия рукописи с печати.

— Нарушение правил оформления рукописи, несвоевременный, а также неадекватный ответ на замечания рецензентов и научных редакторов приводят к задержке публикации до исправления указанных недостатков. При игнорировании замечаний рецензентов и научных редакторов рукопись снимается с дальнейшего рассмотрения.

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

Редакция оставляет за собой право считать, что:

— авторы, предоставившие рукопись для публикации в журнал «Общая реаниматология», согласны с условиями публикации и от-

клонения рукописи, а также с правилами ее оформления.

— автор, ответственный за переписку с редакцией, выражает позицию всего авторского коллектива.

Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

Гарантии редакции

Любые рукописи, полученные редакцией для рецензирования, будут восприниматься как конфиденциальные документы. Они не могут быть показаны другим лицам и обсуждены с ними, за исключением лиц, уполномоченных редакцией.

Неопубликованные материалы, находящиеся в предоставленной статье, не будут использованы в собственном исследовании научного редактора и рецензентов без письменного разрешения автора.

Рецензент не будет допущен к рассмотрению рукописи, если имеет место конфликт интересов в его конкурентных, партнерских либо других отношениях с кем-либо из авторов, компаний или организаций, связанных с материалом публикации.

Авторы имеют право получить по запросу информацию в виде электронного письма о подготовке, оформлении и продвижении рукописи: journal_or@mail.ru; www.reanimatology.com. Автор, ответственный за переписку с редакцией, получает по электронной почте тексты рецензий; решение редколлегии о публикации или отклонении рукописи с обоснованием причины; верстку отредактированного варианта рукописи для получения авторского согласия на публикацию.

Гарантии Автора

Предоставленная в редакцию рукопись полностью оригинальна. Использование любых материалов, защищенных лицензией от несанкционированного воспроизведения, допускается только с письменного разрешения правообладателя(ей) и при обязательной ссылке на авторов.

Список авторов содержит только тех лиц, которые внесли ощутимый вклад в концепцию, проект, исполнение или интерпретацию заявленной работы, то есть тех лиц, которые соответствуют критериям авторства.

Рукопись не содержит материалов, запрещенных в открытой печати действующим законодательством России.

Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция

Конфликт интересов сторон Автор/Редакция решается путем переговоров сторон, в случае неурегулированных путем переговоров разногласий — в соответствии с действующим законодательством РФ и международными нормативно-правовыми актами, регулиющими публикацию рукописей в научно-практических медицинских журналах.

Согласие на публикацию отредактированного материала выражает автор, ответственный за переписку с редакцией. После ознакомления с версткой он направляет в редакцию электронное письмо по одной из представленных форм:

1) Авторы* согласны на публикацию рукописи** в представленном виде.

2) Авторы* согласны на публикацию рукописи** после внесения в верстку следующих правок:... (далее следует перечень с указанием номера страницы гранок верстки, номера абзаца, номера строки в абзаце и самой правки).

*Указывается весь авторский состав. ** Указывается название рукописи.

Срок оповещения редакции о принятом авторами решении — не более 3-х дней с момента отправки верстки автору, ответственному за переписку с редакцией.

Внимание! На стадии верстки допускается правка опечаток, ошибочных цифр и слов. Редактирование материала (замена, исключение, добавление предложений, абзацев и иллюстративных блоков) не принимается. Существенные изменения верстки приводят к ее удорожанию и задержке выпуска в связи с переформатированием и обновлением перевода текста на английский язык. В таком случае редакция снимает материал с печати и переносит его публикацию в другой номер в отредактированном авторами виде.

Сроки продления рукописи

— Экспертиза на соответствие профилю журнала и правилам оформления — не более 3-х рабочих дней с момента поступления рукописи в редакцию.

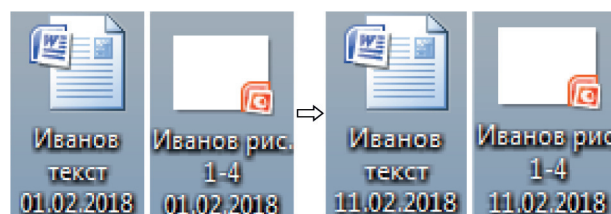
— Рецензирование — не более 20-и рабочих дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

— Ответ автора рецензентам — не более 7-и рабочих дней с момента электронной отправки автору рецензии.

— Заседание редколлегии в очно-заочной форме — 1 раз в 2 месяца (в январе, марте, мае, июле, сентябре и ноябре) не позднее, чем за 1 месяц до выпуска тиража журнала.

Отправка материалов для публикации

Материалы для публикации на русском и английском языках следует направлять в виде



электронных файлов на сайт журнала: www.reanimatology.com, или по адресу редакции: journal_or@mail.ru. Формат подписи файлов: фамилия первого автора, обозначение материала (текст, иллюстрации и др.), дата (число, месяц, год). При обновлении версий рукописи и ее приложений (таблицы, иллюстрации) в формате подписи файлов меняется только дата.

Пример:

Внимание! Полностью автоматизированный перевод с русского языка на английский имеет низкое качество и не принимается. НКО Фонд «Медицина критических состояний» оказывает содействие в переводе материалов для публикации с русского языка на английский (справки по адресу редакции: journal_or@mail.ru).

Материал статей включает: 1) титульный лист 2) резюме и ключевые слова; 3) полный текст рукописи с подписями всех авторов на последней странице, подтверждающими их авторство и согласие с содержанием рукописи (последняя страница предоставляется в виде скана); 4) таблицы и иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки и т. п.) с номером, названием и примечанием; 5) библиографический список; 6) сопроводительное письмо.

Форма сопроводительного письма:

Главному редактору журнала
«Общая реаниматология»
Заслуженному деятелю науки России,
член-корреспонденту РАН, профессору
В. В. Морозу

Просим Вас рассмотреть возможность публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи) в журнале «Общая реаниматология».

Авторы рукописи ознакомлены с Информацией для авторов журнала «Общая реаниматология» и согласны с правилами подготовки, подачи и публикации рукописи.

Данная рукопись не дублирует предыдущие публикации, в ней не затрагиваются интересы третьих сторон и не нарушаются этические нормы публикации.

Ответственный за переписку с редакцией: Имя, Отчество, Фамилия одного из авторов рукописи, e-mail, телефон.

Подпись руководителя учреждения.

Сопроводительное письмо должно быть напечатано на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

Требования к печати

Вид: ориентация книжная, выравнивание по ширине, формат А4.

Шрифт: Times New Roman 12-го размера черного цвета.

Интервалы и отступы: межстрочный интервал в тексте — 1,5; межстрочный интервал в подписях к таблицам и иллюстрациям, в примечаниях — 1; интервал до и после абзаца — нет; отступ первой строки — 1,25 см; поля — 2,5 см со всех сторон.

Нумерация страниц: в правом нижнем углу.

Формат файлов: текст, таблицы, подписи к таблицам и иллюстрациям — Word; графики, диаграммы — Exel, Power Point; рисунки — jpeg; схемы — **ТОЛЬКО В РЕДАКТИРУЕМОМ ФОРМАТЕ** (Word; Power Point); фотографии — высокого разрешения, сохраненные в любом формате.

Рекомендуемое разрешение при сканировании: изображения с использованием линий и рисунки — 1200 dpi; фотографии, радиографии — не менее 300 dpi; фотографии, радиографии с текстом — не менее 600 dpi.

Единицы измерения должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), температура — шкале Цельсия.

Формулы должны иметь четкую разметку всех элементов: строчных и прописных, а также латинских и греческих букв; подстрочных и надстрочных индексов. В случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, O — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

Названия

При описании аппаратуры в скобках указываются фирма и страна производитель.

Пример: Световой зонд одноканального аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия).

При упоминании лекарств и препаратов используются международные непатентованные названия (INN). Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся с указанием фирмы-изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Пример: таривид (офлоксацин, «Хехст Мэрион Руссель»).

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью — род и вид, при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы.

Пример: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*; *E. coli*, *S. aureus*, *S. lividans*.

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (tet); кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

Виды и рекомендуемый объем рукописи

Обзорная статья, мета-анализ: не более 25-и страниц включая не более 10-и таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 80-и наименований.

Заказанная или переводная статья: по договоренности.

Оригинальная статья: не более 15-и страниц, включая не более 6-и таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 25-и наименований.

Краткая статья: не более 10-и страниц, включая не более 4-х таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 15-и наименований.

Дискуссионная статья (включает 1—2 вопроса для обсуждения): не более 5-и страниц, включая не более 2-х таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не более 20-и наименований.

Письмо в редакцию: не более 600-а слов. Письма, адресованные сотрудникам редакции, не публикуются.

Внимание! В библиографии рекомендуется приводить не менее 30% источников 5-летней давности, включая текущий год.

Структурные разделы статей и рекомендации по их написанию

Все структурные разделы начинаются с нового абзаца. Их названия выделяются жирным шрифтом.

Титульный лист содержит:

1) полное название статьи, которое должно быть информативным, кратким (около 80 знаков), не включать аббревиатур (за исключением общепринятых в научной литературе), напечатанным как предложение (с прописной буквы, далее строчными буквами), после названия в скобках содержать пояснение о формате исследования (обзор, мета-анализ, клиническое наблюдение; экспериментальное исследование; другое);

2) инициалы имен, отчеств и фамилии всех авторов;

3) краткую информацию об авторах (полные имена, отчества и фамилии всех авторов, должность, ученое звание);

4) полное название и почтовый адрес учреждений, откуда представляется работа, включая индекс;

5) адрес электронной почты, номер телефона, фамилию, имя, отчество автора, ответственного за переписку с редакцией.

Внимание! В английском варианте имя указывается полностью, адрес указывается в обратном порядке, для названий улиц применяется транслитерация.

Связь авторов с местом их работы осуществляется через последовательную нумерацию, указанную в верхнем регистре в конце фамилии каждого автора и перед названием учреждения, где работает данный автор. Цифры, проставленные у фамилии автора и учреждения с его местом работы должны совпадать. Если автор имеет несколько мест работы, то под отдельными номерами указываются все учреждения, имеющие отношение к выполненному исследованию. Последовательность нумерации учреждений находится в прямой зависимости от порядка следования авторов.

Пример оформления п. п. 1, 2, 4:

Глюкозо-инсулиновая смесь как кардиопротектор в кардиологии и кардиохирургии (обзор)

И. А. Козлов^{1,2}, Т. В. Клыпа³

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Glucose-insulin Mixture as a Cardioprotective Agent in Cardiology and Cardiac Surgery (Review)

Igor A. Kozlov^{1, 2}, Tatiana V. Klypa³

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Reabilitology,

25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

³ Federal Scientific and Clinical Center, Federal Medico-Biological Agency of the Russia, 28 Orekhoviy bulvar, Moscow 115682, Russia

Резюме — наиболее читаемая часть работы, объемом не более 260 слов. Оно не должно содержать аббревиатур и сокращений за исключением единиц измерения, математических величин и терминов. Резюме включает 4 обязательных раздела: 1) цель исследования; 2) материалы и методы; 3) результаты (изложение основных полученных результатов и их статистической значимости); 4) заключение (выводы, основанные на собственных результатах исследования /клинического наблюдения).

Ключевые слова (до 6), предназначены для индексирования статьи в информационно-поисковых системах. Они размещаются на странице с резюме курсивом, через точку с запятой и без точки в конце. От адекватного подбора ключевых слов зависят эффективность поиска статьи и ее последующее цитирование. В связи с этим рекомендуется избегать лексики, редко употребляемой в научной литературе, длинных словосочетаний, затрудняющих автоматический поиск, повтора слов из названия рукописи.

Введение раскрывает актуальность исследования и освещает состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации. В конце введения формулируется цель, отражающая необходимость проведения исследования. Формулировка цели в резюме должна совпадать с формулировкой цели во введении.

Материалы и методы содержат критерии включения/исключения материала и обоснование выбора методов исследования; включают информацию о факторах, ограничивающих исследование. Если исследование проводили в рамках определенной программы, то здесь указывается ее название. Если клиническая и научная части работы были выполнены на базе разных учреждений, то в этом разделе указывают название учреждения, на базе которого был получен материал для исследования. В этом разделе описывают количественные и качественные характеристики включенных в исследование больных/обследованных или экспериментальных животных; дизайн исследования, использованные клинические, лабораторные, инструментальные, экспериментальные и прочие методики, в том числе методы статистической обработки данных.

Далее см. на сайте www.reanimatology.com.



Полноценное парентеральное питание

Парентеральное питание считается полноценным только при обеспечении пациента всеми необходимыми¹:

- макронутриентами (белки, жиры и углеводы)
- фармаконутриентами (глутамин и омега-3 жирные кислоты)
- микронутриентами (витамины и микроэлементы)



СМОФКабивен®

- Аминокислоты
- Липиды
- Рыбий жир
- Глюкоза



Дипептивен

- Глутамин



Агдамель Н

- Комплекс микроэлементов

Виталипиг Н взрослый и детский

- Комплекс жирорастворимых витаминов

Солувит Н

- Комплекс водорастворимых витаминов

СМОФКабивен® центральный и периферический. Показания для применения: парентеральное питание взрослых и детей с 2 лет, когда пероральное или энтеральное питание невозможно, недостаточно или противопоказано. Противопоказания для применения: известная гиперчувствительность к яичным или соевым белкам, рыбьему жиру или к любому вспомогательному компоненту препарата, выраженная гиперлипидемия, выраженная печеночная недостаточность, выраженные нарушения свертывания крови; врожденные нарушения метаболизма аминокислот; тяжелая почечная недостаточность при отсутствии доступа к гемодиализу или гемодифiltrации; острая фаза шока; неконтролируемая гипергликемия; патологически повышенная концентрация в плазме крови любого из входящих в состав препарата электролитов; общие противопоказания к инфузионной терапии: острый отек легких, гипертиреоз (если отмечается гипертриглицеридемия) и тяжелый сепсис. У таких больных в случае использования Виталипида необходимо тщательно контролировать уровень триглицеридов в сыворотке крови. Повышенная чувствительность к белкам сои и яич. **Агдамель Н.** Показания для применения: в качестве добавки, обеспечивающей базальную или умеренно повышенную потребность в микроэлементах у пациентов при частичном и полном парентеральном питании. Противопоказания для применения: полная обструкция желчных путей, гиперчувствительность, дети с массой тела менее 15 кг. **Солувит Н.** Показания для применения: применяется как составная часть полного парентерального питания для удовлетворения суточной потребности в водорастворимых витаминах у детей и взрослых. Противопоказания для применения: гиперчувствительность к любому ингредиенту препарата в анамнезе.

для применения: тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 25 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность, тяжелый метаболический ацидоз, а также непереносимость одного из компонентов препарата. **Виталипиг Н взрослый и детский.** Показания для применения: Виталипиг Н взрослый показан взрослым пациентам и детям старше 11 лет для обеспечения суточной потребности в жирорастворимых витаминах A, D2, E, K1 при парентеральном питании. Виталипиг Н детский используется у новорожденных и детей до 11 лет для обеспечения суточной потребности в жирорастворимых витаминах A, D2, E, K1 при парентеральном питании. Противопоказания для применения: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата; заболевания, протекающие с нарушением обмена жиров, такие как почечная недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет, панкреатит, нарушение функции печени, гипотиреоз (если отмечается гипертриглицеридемия) и тяжелый сепсис. У таких больных в случае использования Виталипида необходимо тщательно контролировать уровень триглицеридов в сыворотке крови. Повышенная чувствительность к белкам сои и яич. **Агдамель Н.** Показания для применения: в качестве добавки, обеспечивающей базальную или умеренно повышенную потребность в микроэлементах у пациентов при частичном и полном парентеральном питании. Противопоказания для применения: полная обструкция желчных путей, гиперчувствительность, дети с массой тела менее 15 кг. **Солувит Н.** Показания для применения: применяется как составная часть полного парентерального питания для удовлетворения суточной потребности в водорастворимых витаминах у детей и взрослых. Противопоказания для применения: гиперчувствительность к любому ингредиенту препарата в анамнезе.

1. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C, ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009 Aug;28(4):387-400.

Представленный материал предназначен исключительно для Специалистов Здравоохранения, не может использоваться иными лицами, в том числе для замены консультации с врачом и для принятия решения о применении указанной в материале Продукции Компании. Продукция, указанная в данном материале, является лекарственным средством, имеет противопоказания к применению и использованию. Перед употреблением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

ООО «Фрезениус Каби», 125167, Москва, Ленинградский пр-т, г. 37, к. 9
Тел.: (495) 988-45-78, Факс: (495) 988-45-79
E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.com, www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

PNN-2020-JUN-98 10.06.2020