

## К ВОПРОСУ О ПОТРЕБНОСТИ В БЕЛКЕ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

И.Н. Лейдерман<sup>1</sup>, А.И. Ярошецкий<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Клиника Института мозга, Екатеринбург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Потребности в макро- и микронутриентах пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находящихся в критических состояниях, активно обсуждаются в течение последних лет. Опубликованные в 2016 и 2017 гг. клинические рекомендации и обзоры предлагают существенно повысить доставку белка у ряда категорий реанимационных пациентов до 2–2,5 г/кг/сут. Однако проведенный подробный анализ основных источников данных рекомендаций (International Protein Summit и совместной Рекомендации Американского общества критической медицины и Американского общества парентерального и энтерального питания 2016 г.) позволил выявить целый ряд серьезных противоречий и отсутствие очевидной доказательной базы, позволяющей рекомендовать высокие дозы белка. Так, в основных источниках, на которые ссылаются сторонники высоких доз белка в ОРИТ, нам не удалось найти каких-либо аргументов, позволяющих рекомендовать введение пациенту ОРИТ белка в дозировке более 1,5 г/кг/сут. Напротив, коридор оптимальной белковой нагрузки, определенный в большинстве исследований, посвященных потребности пациента ОРИТ в белке и энергии, — 1,2–1,5 г/кг/сут. Рекомендации по обеспечению пациентов ОРИТ с морбидным ожирением гипокалорической и высокобелковой диетой, во-первых, имеют низкий уровень доказательств, а во-вторых, в реальной клинической практике невыполнимы.

- **Ключевые слова:** критические состояния, отделения реанимации и интенсивной терапии, потребности в макронутриентах, потребность в белке

**Для корреспонденции:** Лейдерман Илья Наумович — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; e-mail: inl230970@gmail.com

**Для цитирования:** Лейдерман И.Н., Ярошецкий А.И. К вопросу о потребности в белке пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;3:59–66.

## DISCUSSING PROTEIN REQUIREMENTS OF INTENSIVE CARE UNIT (ICU) PATIENTS

I.N. Leyderman<sup>1</sup>, A.I. Yaroshetskiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Clinical Institute of Brain, Ekaterinburg

<sup>2</sup> Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov, Moscow

Macro- and micronutrient requirements of intensive care units (ICU) critically ill patients have been actively discussed in recent years. Published in 2016 and 2017 clinical recommendations and reviews suggested significantly increase of protein provision in some populations of ICU patients to 2–2.5 grams/kg/day. However, a detailed analysis of the main sources of these recommendations (the “International Protein Summit” and Guidelines of the American Society for Critical Medicine and the American Society of Parenteral and Enteral Nutrition in 2016) revealed a number of serious contradictions and the absence of an obvious evidence base positions allowing to recommend high doses of protein. Thus, in most references by the supporters of high doses of protein in the ICU, we could not find any serious arguments to recommend the administration of the protein to the patient at a dosage more than 1.5 grams/kg/day. On the contrary, the corridor of optimal protein load, determined in the majority of studies devoted to the patient's protein and energy needs in ICU — is 1.2–1.5 grams/kg/day. Recommendations for the provision for ICU patients with morbid obesity hypocaloric and high protein diet, first, have a low level of evidence, and secondly, in real clinical practice simply is not feasible.

- **Keywords:** critical illness, intensive care units, macronutrients needs, protein requirement

**For correspondence:** Leyderman Ilya Naumovich — Chair of Anesthesiology, Critical Care and Transfusiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg; e-mail: inl230970@gmail.com

**For citation:** Leyderman IN, Yaroshetskiy AI. Discussing protein requirements of intensive care UNIT (ICU) patients. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018;3:59–66.

DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-59-66



В последнее время все чаще на различных конгрессах, конференциях, круглых столах и вебинарах обсуждается необходимость применения высоких доз (2–2,5 г/кг/сут) белка в программе нутритивной поддержки пациентов, находящихся в критических состояниях в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Данный метаболический аспект, как нам кажется, является одним из краеугольных камней практики клинического питания. Именно поэтому мы решили изложить свою точку зрения, которая, возможно, идет вразрез с модными веяниями. Однако молчание по этому очень важному с позиций ежедневной клинической практики вопросу мы считаем в определенном смысле опасным, поскольку избыточное введение белка, особенно в условиях критического состояния, может нанести существенный вред пациенту.

Основными аргументами сторонников высоких доз белка являются два ключевых документа, опубликованных в 2016 и 2017 гг. Во-первых, это материалы Международного белкового саммита (International Protein Summit) [1] и чуть ранее опубликованные совместные Рекомендации Американского общества критической медицины и Американского общества парентерального и энтерального питания 2016 г. [2].

Наиболее важный раздел в International Protein Summit посвящен потребностям пациентов ОРИТ в белке. Давайте рассмотрим первоисточник: **«Потребности в белке в ОРИТ: ...Ряд физиологических и обсервационных исследований показывает, что введение белка в дозе > 1,2 г/кг/сут может улучшить выживаемость при критических состояниях. Некоторые пациенты (например, страдающие ожирением или имеющие травму) могут потребовать более высокие дозы белка в диапазоне до 2,0–2,5 г/кг/сут. У большинства пациентов потребление энтерального белка должно быть увеличено, если это возможно, до > 1,2 г/кг/сут на четвертые сутки после поступления в отделение интенсивной терапии».** (**“Protein Requirements in the ICU: ...A number of physiologic studies and observational trials suggest that providing protein doses > 1.2 g/kg/d may improve mortality in critical illness. Certain patient populations (such as those who are obese or have sustained trauma) may require higher protein doses in a range of up to 2.0–2.5 g/kg/d. In most patients, enteral protein intake should be increased if feasible to > 1.2 g/kg/d by the fourth day following admission to the ICU”.**)

Как видно из приведенного выше абзаца, доказано, что введение белка в дозе более 1,2 г/кг/сут **может** повышать выживаемость. Ссылка сразу на три исследования [3–5].

Далее авторы обозначают группы пациентов (ожирение, травма), в которых потребности в протеине возрастают до 2–2,5 г/кг/сут. При этом приводится единственная ссылка под номером 24 — это и есть совместные Рекомендации Американского общества критической медицины и Американского общества парентерального и энтерального питания, опубликованные в 2016 г. [2]. Давайте вместе прочитаем разделы этого чрезвычайно подробного и детализированного документа. В первую очередь, позвольте обратить ваше внимание на текст раздела **C4**,

где и упоминается рекомендуемый коридор потребности в белке 1,2–2,0 г/кг/**реальной** массы тела. Цитируем весь раздел целиком, поскольку не хотелось бы упустить что-то важное.

**«Вопрос:** Существует ли количество белка, которое влияет на клинические исходы у взрослых критических пациентов? **C4.** Мы предлагаем, чтобы был обеспечен достаточный (высокая доза) уровень доставки белка. Следует ожидать, что потребности в белке будут в пределах 1,2–2,0 г/кг/сут и могут быть даже выше у пациентов с ожогами или политравмой (см. разделы M и P). [Качество доказательств: очень низкое]». (**“Question:** Does the amount of protein provided make a difference in clinical outcomes of adult critically ill patients? **C4.** We suggest that sufficient (high-dose) protein should be provided. Protein requirements are expected to be in the range of 1.2–2.0 g/kg actual body weight per day and may likely be even higher in burn or multitrauma patients (see sections M and P). [Quality of Evidence: Very Low]”.)

**«Обоснование.** Недавние исследования, посвященные критическим состояниям, свидетельствуют о том, что доставка белка более тесно связана с положительными результатами, чем обеспечение пациента энергией (в частности, обеспечение другими макронутриентами — жирами и углеводами). Кроме того, доза белка, требуемая критически больными пациентами, оказывается выше, чем считалось ранее. Проспективное обсервационное исследование у пациентов с механической вентиляцией показало, что достижение как белковых (1,3 г/кг белка), так и энергетических целей ассоциировалось с 50-процентным снижением 28-суточной летальности, тогда как снижение смертности не отмечалось, когда были реализованы только энергетические цели (доставка белка 0,8 г/кг). В другом проспективном обсервационном исследовании в смешанном терапевтическом/хирургическом ОРИТ было продемонстрировано ступенчатое снижение 28-суточной летальности с повышением уровня доставки белка (группа 1: 0,79 г/кг, летальность — 27 %; группа 2: 1,06 г/кг, летальность — 24 %, группа 3: 1,46 г/кг, летальность — 16 %). Однако два небольших РКИ не показали различий в смертности, когда были проанализированы более высокие дозы белка. К сожалению, определение потребностей в белках в условиях критического состояния остается сложным, причем большинство врачей используют упрощенные расчеты, основанные на массе тела (1,2–2,0 г/кг/сут). Применение азотного баланса или соотношения небелковые калории/азот (70 : 1–100 : 1) имеет ограниченное значение в ОРИТ». (**“Rationale:** Recent studies in critical illness suggest that provision of protein is more closely linked to positive outcomes than provision of total energy (specifically, delivery of the other macronutrients of fat and carbohydrate). Also, the dose of protein required by critically ill patients appears to be higher than previously thought. A prospective observational study in mechanically ventilated patients demonstrated that achievement of both protein (1.3 g/kg protein provided) and energy targets was associated with a 50 % decrease in 28-day mortality, whereas no decrease in mortality was noted when en-

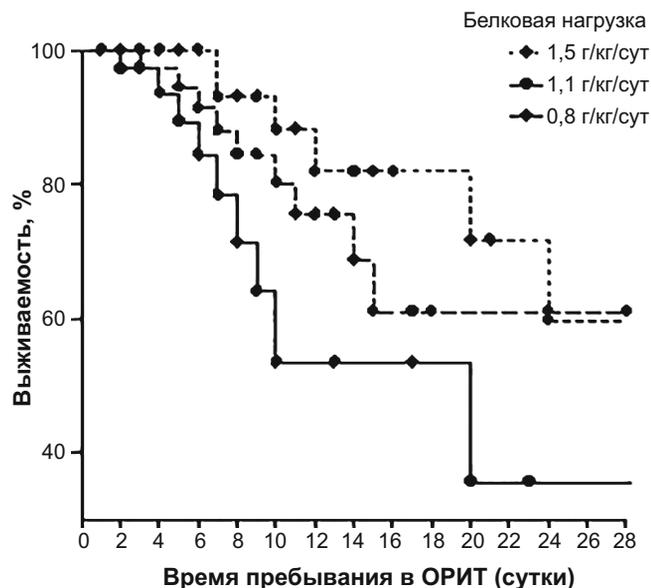
ergy targets alone were met (0.8 g/kg protein provided). In another prospective observational study in a mixed MICU/SICU, a stepwise decrease in 28-day mortality was demonstrated with increased protein provision (group 1: 0.79 g/kg, 27 % mortality; group 2: 1.06 g/kg, 24 % mortality; group 3: 1.46 g/kg, 16 % mortality). Two small RCTs, however, showed no difference in mortality when a higher protein dose was provided. Unfortunately, determination of protein requirements in the critical care setting remains difficult, with most clinicians using simplistic weight-based equations (1.2–2.0 g/kg/d). Use of nitrogen balance or NPC : N (70 : 1–100 : 1) is of limited value in the ICU”.)

Хотелось бы сразу заметить, что речь идет именно о **диапазоне** возможной доставки белка, а не о величине 2 г/кг как единственно правильной. Более того, очень важная ремарка касается качества доказательств упомянутого выше утверждения — **ОЧЕНЬ НИЗКОЕ**. Авторы достаточно убедительно демонстрируют ниже, приводя основные источники информации по данному пункту рекомендаций, почему доказательств по приведенным величинам доставки белка, мягко говоря, маловато. Давайте вместе прочитаем раздел «**Обоснование**» (**Rationale**). Итак, первая ссылка на работу известного голландского ученого Питера Вейса [6].

«...Проспективное обсервационное исследование у пациентов с искусственной вентиляцией легких показало, что достижение как уровня доставки белка (1,3 г/кг), так и энергетических целей ассоциировалось с 50-процентным снижением 28-суточной летальности, тогда как снижение смертности не отмечалось, когда были реализованы только энергетические мишени (доставка белка 0,8 г/кг)». («...A prospective observational study in mechanically ventilated patients demonstrated that achievement of both protein (1.3 g/kg protein provided) and energy targets was associated with a 50 % decrease in 28-day mortality, whereas no decrease in mortality was noted when energy targets alone were met (0.8 g/kg protein provided)”.)

Это действительно очень качественное оригинальное исследование. Но оно убедительно продемонстрировало, что различие в 28-суточной летальности было выявлено в группе пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, получавших **1,3 г/кг белка**, по сравнению с группой пациентов этого отделения, получавших всего **0,8 г/кг/сут**. Ничего про дозу белка даже 2 г/кг/сут в этой работе не говорится.

Далее по тексту. «...В другом проспективном обсервационном исследовании в смешанном терапевтическом/хирургическом ОРИТ было продемонстрировано ступенчатое снижение 28-суточной летальности с повышением уровня доставки белка (группа 1: 0,79 г/кг, летальность — 27 %; группа 2: 1,06 г/кг, летальность — 24 %, группа 3: 1,46 г/кг, летальность — 16 %). («...In another prospective observational study in a mixed MICU/SICU, a stepwise decrease in 28-day mortality was demonstrated with increased protein provision (group 1: 0.79 g/kg, 27 % mortality; group 2: 1.06 g/kg, 24 % mortality; group 3: 1.46 g/kg, 16 % mortality”.) Прекрасно выполненное оригинальное исследо-



бенности пациентов ОРИТ, проблемы методологии оценки метаболизма белка, а также проанализируем, к сожалению, немногочисленные исследования, посвященные использованию белка в критических состояниях.

### Феномен анаболической резистентности

При критических состояниях медиаторы воспаления и стресс-гормоны приводят к ослаблению синтеза белка в ответ на поступление аминокислот [10]. Этот феномен анаболической резистентности означает, что синтез белка в мышцах снижен в ответ на нормальный анаболический эффект гипераминоацидемии [11]. Увеличение количества поступающего белка (или аминокислот) стимулирует синтез белка, но не прекращает катаболизм [12, 13].

Анаболическая резистентность значительно различается между разными группами пациентов. Так, у пожилых пациентов она выражена сильнее [14, 15]. Dickerson et al. продемонстрировали, что пожилые пациенты ОРИТ улучшают баланс белка (иногда даже достигая положительного) только при очень высоких значениях потребления белка. Зная, что у пожилых пациентов выше катаболизм и выше анаболическая резистентность, возможно, что этой категории пациентов необходимо давать 2–2,5 г/кг белка в сутки. Однако у молодых пациентов примерно при достижении потребления в 1,5 г/кг белка его синтез значимо больше не растет [16].

### Азотистый баланс: мифы и реальность метода

Концепция азотистого баланса гласит, что разница между поступлением азота и его потерями отражает поступление и потери белка. Если поступление азота у пациента превзошло потери, то это называют «положительным азотистым балансом», а у пациента фиксируют фазу анаболизма. Однако следует учитывать, что азотистый баланс отражает только результат обмена азота, он не говорит о динамике синтеза или распада белка, перераспределении белка и аминокислот между различными «пулами» (например, мышцами, кишечником, печенью), что критически важно для понимания усвоения белка.

С практической точки зрения измерение азотистого баланса имеет много ограничений. Во-первых, необходимо учитывать точное поступление белка и все потери азота. Наиболее популярный метод оценки азотистого баланса допускает, что общие потери азота равны экскреции с мочой азота мочевины плюс константа (4 г/сут), что приводит к недооценке потерь азота с мочой вне мочевины (с аммиаком, креатинином, мочевой кислотой, аминокислотами) у пациента с выраженным катаболизмом, гастроинтестинальные потери азота при диарее, а также значительные потери азота через кожу (при термической травме, например). Во-вторых, азотистый баланс у пациента в критическом состоянии нестабилен, а питание может прерываться

(например, во время оперативного вмешательства, при шоке). Все это приводит к недооценке потерь белка. В реальной клинической практике измерить потери белка практически невозможно.

Вместо азотистого баланса желательнее использовать другие методы исследования метаболизма и распада белка в мышцах — меченые изотопы, анализ активации нейтронов *in vivo* (IVNAA — *in vivo* neutron activation analysis), двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA — dual-energy x-ray absorptiometry) [17].

Мало того что метод оценки азотистого баланса крайне неточен в критических состояниях, принцип подсчета азотистого баланса как маркера адекватного поступления белка до сих пор не подтвержден большими рандомизированными проспективными исследованиями, в которых количество потребляемого пациентами ОРИТ белка было бы основано на расчете азотистого баланса.

Однако некоторые исследования продемонстрировали, что увеличение потребления белка выше нормы (а норма — это всего примерно 0,8 г/кг) может приводить к положительному клиническому эффекту у пациентов ОРИТ.

Так, в упомянутом выше небольшом проспективном observationalном исследовании, проведенном в смешанном ОРИТ ( $n = 113$ ), Allingstrup M.G. et al. получили результаты, согласно которым увеличение белка с 0,8 до 1,1 г/кг привело к снижению летальности, однако увеличение потребления белка с 1,1 до 1,5 г/кг не показало дальнейшего снижения летальности, несмотря на формальное улучшение азотистого баланса (2,6 г/сут vs 4,6 г/сут vs 6,6 г/сут соответственно) [7]. Положительный эффект от больших доз белка получен **только в одном** проспективном рандомизированном исследовании у пациентов ОРИТ с острой почечной недостаточностью ( $n = 50$ ) на фоне постоянного гемодиализа (диализат 2000 мл/ч), то есть у тех пациентов, у которых катаболизм достигает высокой степени и велики потери аминокислот в эффлюент. В этом исследовании пациенты в контрольной группе получали 2 г/кг/сут белка и 80 % энергии от измеренной энергопотребности, а в основной группе ( $n = 40$ ) на фоне 90 % энергии от измеренной энергопотребности в первые двое суток получали 1,5 г/кг/сут белка, затем двое суток — 2,0 г/кг/сут, а на 5-е и 6-е сутки — по 2,5 г/кг/сут белка. Исследование показало, что у выживших пациентов был достигнут положительный средний азотистый баланс (+0,04 г/сут), в то время как у умерших средний азотистый баланс был отрицательным (-4,8 г/сут), а вероятность выживания росла на каждый 1 г/сут положительного азотистого баланса (ОШ 1,21;  $p = 0,03$ ) [18].

Следует отметить, что при интерпретации результатов этого исследования обращают на себя внимание три момента, каждый из которых требует дополнительных исследований:

- 1) измеренная энергопотребность была достаточно высокой и составила около 2300 ккал/сут (около 30 ккал/кг) — возможно, выше, чем у «среднего» пациента ОРИТ;
- 2) продленный гемодиализ с выраженными потерями белка и энергии в эффлюент — не соответствует «среднему» пациенту ОРИТ;

3) соотношение азот/небелковые калории составило примерно 1 : 100 — в большинстве других исследований соотношение белок/небелковые калории было фиксированным — около 1 : 160).

Если же принять результат этого исследования за аксиому, которая гласит: **«достижение положительного азотистого баланса приводит к снижению летальности»**, то, по-видимому, целесообразно проанализировать результаты более точных изотопных исследований, которые оценивают в первую очередь кинетику введенного пациенту белка.

### Сколько белка нужно в критическом состоянии? Оценка при помощи изотопных методов

В 1987 г. Shaw et al. [19] применили меченые изотопами аминокислоты у 18 пациентов с сепсисом, сравнив 3 изокалорических режима питания с разным количеством введенного белка (за счет аминокислот) — 1,1, 1,5 и 2,2 г/кг/сут. По результатам исследования **наименьшая степень катаболизма белка была отмечена при среднем уровне введенных аминокислот — 1,5 г/кг (что соответствует примерно 1,24 г/кг белка)**. В 1990 г. Larsson et al. [20] провели похожее исследование у 39 пациентов с ожогами и тяжелой травмой, сравнив 5 изокалорических режимов питания (45–50 ккал/кг) с разным количеством введенного белка (за счет аминокислот) — 0, 0,62, 1,25, 1,56, и 1,88 г/кг/сут. Так же, как и в предыдущем исследовании, они обнаружили, что **оптимум снижения катаболизма был отмечен при введении белка в дозе 1,25–1,56 г/кг/сут**. Наиболее часто цитируемое исследование Ishibashi et al. [21], в котором применили анализ активации нейтронов *in vivo* (IVNAA — *in vivo* neutron activation analysis) у 23 пациентов с травмой и сепсисом, сравнив 3 изокалорических режима питания с разным количеством введенного белка (за счет аминокислот) — 1,1, 1,5 и 1,9 г/кг/сут в расчете на безжировую массу тела и с коррекцией на отеки. Общее количество белка было измерено после «периода клинической нестабильности» и через 10 суток спустя. Исследование также продемонстрировало, что **наименьшие потери белка отмечены при среднем уровне введенного белка 1,5 г/кг/сут в расчете на безжировую (тощую) массу тела (то есть около 1,2 г/кг/сут в расчете на общую массу тела)**.

В недавно опубликованном открытом исследовании дополнительного парентерального питания с помощью меченых изотопами аминокислот продемонстрировано **достижение анаболической фазы при введении 1,2–1,5 г/кг белка в сутки** как раз у «среднего» пациента ОРИТ (при этом, естественно, происходило усиление синтеза белка и уменьшение степени отрицательного баланса белка) [22]. Похожие результаты были получены Weijs P. et al. — снижение летальности при суточном обеспечении **1,2 г/кг белка**, но только у пациентов без сепсиса. При сепсисе введение белка не оказывало влияния на летальность!

## Аргументы против избытка белка

### 1. Проблемы печени

При увеличении количества вводимого белка не стоит забывать об очевидном токсическом свойстве избытка белка при возникающем в плазме избытке аммиака вследствие снижения активности цикла мочевины в печени. Rudman et al. [23] определили максимальную скорость синтеза мочевины печенью у 10 здоровых добровольцев и у 34 пациентов со стабильным циррозом печени без асцита и без почечной недостаточности. Исследование продемонстрировало, что у здоровых добровольцев максимальное количество белка, которое может быть конвертировано в мочевины без развития аммониемии, составило 3,8 г/кг/сут. У пациентов со стабильным циррозом печени эта цифра составила примерно 1,9 г/кг с очень широкой вариабельностью. Метаболическими индикаторами непереносимости белка были гипераминоацидемия и гипераммониемия. Пациенты в критических состояниях часто имеют гипоперфузию печени, приводящую к гипераминоацидемии [24–26], даже при отсутствии экзогенного поступления аминокислот [27]. Sprung et al. сравнили концентрации аминокислот и аммиака в плазме у пациентов с тяжелыми инфекциями без катехоламиновой поддержки с пациентами с септическим шоком. У пациентов с септическим шоком концентрации аминокислот в плазме крови (особенно ароматических, которые метаболизируются только в печени) были выше. Средняя концентрация аммиака была выше нормы при нормальном артериальном давлении (127 мкмоль/л) и значительно выше при развитии шока (425 мкмоль/л). К сожалению, мы почти ничего не знаем о распространенности и тяжести асимптоматической гипераммониемии у пациентов в критических состояниях с нормальной или умеренно нарушенной функции печени, также мы не знаем и об эффекте введенного белка или смеси аминокислот на состояние этих пациентов [28].

Именно поэтому бесконтрольное увеличение количества вводимого белка у пациентов в критических состояниях выше 1,5 г/кг может быть опасным.

### 2. Сложности и противоречия исследований с избытком глутамина

Против чрезмерного увлечения белком свидетельствуют также и исследования по дополнительному применению в комплексе клинического питания глутамина, проведенные в последние годы.

В исследованиях, в которых в ходе интенсивной терапии достигались адекватные цели по энергии и макронутриентам, применение парентерального глутамина не приводило к уменьшению летальности и количества осложнений даже при развитии катаболизма тяжелой степени [29–31].

Так, в РКИ Perez-Barcena et al. у пациентов с тяжелой травмой [29] не было выявлено улучшения исходов или уменьшения числа осложнений при введении парентерального глутамина на фоне адекватного снабжения организма макронутриентами (белком в первую очередь)

по сравнению только с адекватным снабжением энергией и макронутриентами.

Авторы многоцентрового РКИ SIGNET ( $n = 502$ ) оценили эффект парентерального глутамин в дозе 20 г/сут у пациентов в критических состояниях на фоне адекватного снабжения белком и макронутриентами по сравнению только с адекватным снабжением макронутриентами и белком и не получили различий по летальности и количеству осложнений [30].

А самое крупное РКИ, посвященное применению парентерального глутамин у пациентов в критических состояниях ( $n = 1223$ ), — исследование REDOX — продемонстрировало, что комбинированное введение парентерального глутамин 0,35 г/кг и энтерального глутамин 30 г/сут (то есть выше рекомендованных доз) приводит к увеличению летальности у пациентов с полиорганной недостаточностью, что нашло отражение в рекомендациях Канадского общества клинического питания: «... Следует с осторожностью использовать глутамин у пациентов в состоянии шока и с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) ввиду возможного вреда, как продемонстрировано по результатам исследования REDOX» [31].

### 3. Проблема расчета количества белка в растворах аминокислот

При разработке рекомендаций никто обычно не указывает на еще одну проблему в расчетах количества белка: при парентеральном введении мы вводим аминокислоты, а при энтеральном — цельный белок, и в рекомендациях ни слова не сказано о необходимости перерасчета. Так, ясно продемонстрировано, что при введении аминокислот в перерасчете на белок масса его на 17 % меньше! [32]

**Обсуждение потребности в протеине в так называемых особых группах пациентов ОРИТ** также, безусловно, требует анализа. Снова цитируем материалы International Protein Summit: «Только некоторые пациенты ОРИТ могут получить улучшение исходов от раннего введения высоких доз белка. Это пациенты с выраженным катаболизмом, пожилые пациенты и пациенты с мышечной атрофией при поступлении в ОРИТ».

Еще одна выдержка, посвященная пожилым пациентам ОРИТ: «Для пожилых пациентов с травмой необходимы более высокие уровни доставки белка, чтобы достичь такого же баланса азота, как у более молодых больных. Пожилые пациенты с ОРИТ могут преодолеть эти сложные факторы и, как было показано, достигают баланса азота, но только тогда, когда количество белка доходит до диапазона 2,0–2,5 г/кг/сут». (**“Protein Requirements in the Elderly ICU: ...Higher levels of protein are needed in elderly trauma patients to achieve the same level of nitrogen balance as their younger counterparts. Older critically ill ICU patients can overcome these challenging factors and have been shown to achieve nitrogen balance, but only when the amount of protein delivered approached the range of 2.0–2.5 g/kg/d”.**)

Рекомендации о необходимости введения пожилым пациентам ОРИТ с травмой больших, чем молодым пациентам, доз белка (2–2,5 г/кг/сут) для достижения ана-

логичного уровня азотистого баланса строятся на исследованиях группы Dickerson R.N. et al. [33, 34]. Однако при подробном анализе этих публикаций мы обнаружили целый ряд нестыковок с выносимым в качестве рекомендации положением. Так, единственным критерием адекватности нутритивной поддержки в указанных выше исследованиях является показатель азотистого баланса. Авторы формулируют проблему «анаболической резистентности» пожилых пациентов с травмой, показывая, что молодым пациентам с травмой достаточно нагрузки белком 1–1,49 г/кг/сут для достижения менее отрицательного азотистого баланса (АБ) (не нулевого или положительного!), в то время как пожилые больные требуют для достижения этих же значений АБ белковой нагрузки 1,5–1,99 г/кг/сут. При этом ни в одной из работ не приводятся данные сравнительного анализа хоть каких-либо показателей клинической эффективности различных доз протеина (например, койко-день в ОРИТ, частота инфекционных осложнений, сроки ИВЛ и т. п.).

Еще одна особая группа — это пациенты ОРИТ с ожирением. «Простые уравнения на основе массы тела могут использоваться для обеспечения белком и энергией у пациентов с ожирением, находящихся в критических состояниях. Первоначально дозу белка в 2 г/кг идеальной массы тела/сутки следует назначать пациентам с индексом массы тела (ИМТ) 30–39,9 кг/м<sup>2</sup>, тогда как пациенты с ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> должны получать 2,5 г/кг идеальной массы тела/сутки. Пациентам с ИМТ в диапазоне 30–50 кг/м<sup>2</sup> следует назначать источники энергии из расчета 11–14 ккал/кг фактической массы тела/сутки, тогда как те пациенты, у которых ИМТ  $> 50$  кг/м<sup>2</sup>, должны получать 22–25 ккал/кг идеальной массы тела/сутки. Пожилые пациенты с ожирением (в возрасте  $> 60$  лет) подвергаются большему риску азотемии и анаболической резистентности, чем пациенты младшего возраста. Однако недавнее исследование показало, что не было клинически значимой разницы в концентрациях азота в моче и мочевины сыворотки крови, а также в балансе азота между молодыми (в возрасте  $< 60$  лет) и пожилыми пациентами, получавшими гипокалорическое питание с дозой белка 2 г/кг идеальной массы тела/сутки» (**“Protein Requirements in the Obese ICU Population: ...Simple weight-based equations may be used to guide provision of protein and energy in the critically ill obese patient. An initial protein intake of 2 g/kg ideal body weight (IBW)/d should be given to those with a body mass index (BMI) 30–39.9 kg/m<sup>2</sup>, while those patients with a BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> should receive 2.5 g/kg IBW/d. Obese patients with BMI in the range 30–50 kg/m<sup>2</sup> should be given a caloric intake of 11–14 kcal/kg actual body weight/d, while those with BMI  $> 50$  kg/m<sup>2</sup> should be dosed 22–25 kcal/kg IBW/d. Older obese patients (aged  $> 60$  years) are at greater risk for azotemia and anabolic resistance than those of younger age. A recent study, though, demonstrated that there was no clinically relevant difference in serum urea nitrogen concentrations and no significant difference in nitrogen balance between younger (aged  $< 60$  years) and older patients given hypocaloric nutrition with 2 g/kg IBW/d of protein. Therefore,**

the recommendations for a high-protein hypocaloric feeding strategy in obese adults should remain the same regardless of age".) [37, 38].

Путаница начинается, когда пытаешься разобраться, при каком именно ИМТ, на какую именно массу тела считать (актуальную или идеальную). И почему нужно делать именно так — не совсем понятно. Обобщая этот перечень рекомендаций, авторы приходят к выводу о необходимости проведения у больных ОРИТ с ожирением нутритивной поддержки в гипернитрогенном и гипокалорическом режиме. Там же: «**Потребности в калориях в ОРИТ:** ...В проспективном РКИ недавно были продемонстрированы высокобелковые (1,7 г/кг/сут) гипокалорические (15 ккал/кг/сут) стратегии питания для снижения средней потребности в инсулине и снижения процента пациентов, нуждающихся в инсулине» («**Caloric Requirements in the ICU:** ...High-protein (1.7 g/kg/d) hypocaloric (15 kcal/kg/d) feeding strategies have recently been shown in a prospective RCT to reduce the average daily insulin requirement and decrease the percentage of patients requiring any insulin".) [39, 40].

Внимательно прочитав статьи, опубликованные по результатам проведенных исследований, обнаруживаешь, что в одной работе сравнивали пациентов, где в обеих группах вводили белок 1,7 г/кг/сут, но различия касались калорической нагрузки — 15 ккал/кг/сут и 25 ккал/кг/сут, в другом исследовании этих же авторов все было совсем иначе: 1-я группа получала 25 ккал/кг/сут и белок 0,76 (!!!) г/кг/сут, 2-я группа — 15 ккал/кг/сут и белок 1,4 г/кг/сут.

К сожалению, когда пытаешься реализовать рекомендации по проведению гипернитрогенной и гипокалорической нутритивной поддержки в клинической практике, возникает ряд неразрешимых противоречий. Простой пример: пациент ОРИТ с массой тела 130 кг и ростом 175 см (индекс массы тела 42 кг/м<sup>2</sup>), энергообеспечение, согласно приведенным выше рекомендациям, — 11–14 ккал/кг актуальной массы в сутки (т. е. около 1800 ккал), обеспечение пациента белком — 2,5 г/кг идеальной массы тела в сутки (187,5 г). При этом соотношение небелковые калории/азот получается равным 60 : 1 (!!!). Очевидно, что при таком обеспечении пациента небелковыми калориями полноценно белок усвоиться не может.

Еще одна специфическая группа пациентов, которых, к сожалению, становится все больше, — это пациенты с так называемым персистирующим воспалительно-катаболическим синдромом (PICS), то есть пациенты с хроническим критическим состоянием. «**Нутритивная терапия при персистирующем воспалительно-катаболическом синдроме (ПВКС):** ...рекомендации по нутритивной поддержке для пациентов, у которых есть ПВКС, взяты из рекомендаций по другим хроническим воспалительным состояниям с аналогичной патофизиологией, такими как рак, саркопения и ожоги. У пациентов с ПВКС белок следует вводить в диапазоне 1,2–2,0 г/кг/сут» («**Nutrition Therapy in Persistent Inflammation Catabolism Syndrome:** ...Specific nutrition support recommendations for patients who have PICS are drawn from other chronic inflammatory conditions with similar pathophysiology such as cancer, sarcopenia, and burns. Protein

should be provided over a range of 1.2–2.0 g/kg/d to patients with PICS".) [36, 41, 42].

Действительно, потребности в белке пациентов с тяжелой термической травмой достигают и даже превышают 2 г/кг/сут, что многократно было отражено в различных клинических рекомендациях, посвященных нутритивной поддержке ожоговых пациентов. Но при чем здесь хроническое критическое состояние, онкологические пациенты и пациенты с саркопенией? Опять, к сожалению, мы сталкиваемся с некорректной трактовкой данных статей, указанных в ссылках. Так, в клинических рекомендациях ESPEN 2016 г., посвященных нутритивной поддержке онкологических пациентов, сильная рекомендация по дозировке белка звучит совсем иначе, чем это представлено в тексте International Protein Summit, а именно — 1–1,5 г/кг/сут. «Мы рекомендуем, чтобы потребление белка было выше 1 г/кг/сут и, если возможно, до 1,5 г/кг/сут (сила рекомендации — СИЛЬНАЯ)» («We recommend that protein intake should be above 1 g/kg/day and, if possible up to 1,5 g/kg/day (Strength of recommendation — STRONG).») [35].

Если же говорить о проблеме саркопении, то в клинических рекомендациях по проведению нутритивной поддержки у пациентов с саркопенией (именно на этот источник ссылаются авторы) также рекомендуемое количество вводимого белка колеблется в диапазоне 1–1,5 г/кг/сут. «Рекомендуется, чтобы общее потребление белка составляло от 1 до 1,5 г/кг/сут (B)» («It is recommended that the total protein intake should be 1 to 1.5 g/kg/day (B).») [36].

**Заключение.** Таким образом, если резюмировать проанализированный массив данных, можно констатировать наличие доводов, убедительно доказывающих, что введение пациенту, находящемуся в критическом состоянии, белка в количестве 1,2–1,5 г/кг/сут достаточно, и нет никаких оснований вводить больше. Безусловно, требуется и в дальнейшем проводить исследования, посвященные данной тематике в максимально гомогенных популяциях пациентов ОРИТ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Лейдерман И.Н. — научное руководство, написание, редактирование статьи; Ярошецкий А.И. — обработка материала, написание статьи.

#### ORCID авторов

Лейдерман И.Н. — 0000-0001-8519-7145  
Ярошецкий А.И. — 0000-0002-1484-092X

## Литература/References

1. Hurt R.T., McClave S.A., Martindale R.G., et al. Summary Points and Consensus Recommendations From the International Protein Summit. Nutrition in Clinical Practice. 2017; 32(Supp. 1): 142S–151S.
2. 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 of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). JPEN. 2016; 40(2): 159–211.

3. *Strack van Schijndel R.J., Weijs P.J., Koopmans R.H., et al.* Optimal nutrition during the period of mechanical ventilation decreases mortality in critically ill, long-term acute female patients: a prospective observational cohort study. *Crit. Care*. 2009; 13(4): R132.
4. *Alberda C., Gramlich L., Jones N., et al.* The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med*. 2009; 35(10): 1728–1737.
5. *Weijs P.J., Stapel S.N., de Groot S.D., et al.* Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr*. 2012; 36(1): 60–68.
6. *Weijs P.J., Sauerwein H.P., Kondrup J.* Protein recommendations in the ICU: G protein/kg body weight—which body weight for underweight and obese patients? *Clin. Nutr*. 2012; 31(5): 774–775.
7. *Allingstrup M.J., Esmailzadeh N., Wilkens Knudsen A.* Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin. Nutr*. 2012; 31(4): 462–468.
8. *Clifton G.L., Robertson C.S., Contant C.F.* Enteral hyperalimentation in head injury. *J. Neurosurg*. 1985; 62(2): 186–193.
9. *Scheinkestel C.D., Kar L., Marshall K.* Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition*. 2003; 19(11–12): 909–916.
10. *Rennie M.J.* Anabolic resistance in critically ill patients. *Crit. Care Med*. 2009; 37(Suppl. 10): S398–399.
11. *Rennie M.J.* Anabolic resistance: the effects of aging, sexual dimorphism, and immobilization on human muscle protein turnover. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2009; 34(3): 377–381.
12. *Biolo G., Toigo G., Ciocchi B., et al.* Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition*. 1997; 13(Suppl. 9): S2S–S7S.
13. *Mansoor O., Breuille D., Bechereau F., et al.* Effect of an enteral diet supplemented with a specific blend of amino acid on plasma and muscle protein synthesis in ICU patients. *Clin. Nutr*. 2007; 26(1): 30–40.
14. *Moore D.R., Churchward-Venne T.A., Witard O., et al.* Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2015; 70(1): 57–62.
15. *Wall B.T., Gorissen S.H., Pennings B., et al.* Aging is accompanied by a blunted muscle protein synthetic response to protein ingestion. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0140903.
16. *Dickerson R.N., Maish G.O., Croce M.A., et al.* Influence of aging on nitrogen accretion during critical illness. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr*. 2015; 39(3): 282–290.
17. *Monk D.N., Plank L.D., Franch-Arcas G., et al.* Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. *Ann. Surg*. 1996; 223(4): 395–405.
18. *Scheinkestel C.D., Kar L., Marshall K., et al.* Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition*. 2003; 19(11–12): 909–916.
19. *Shaw J.H., Wildbore M., Wolfe R.R.* Whole body protein kinetics in severely septic patients: the response to glucose infusion and total parenteral nutrition. *Ann. Surg*. 1987; 205(3): 288–294.
20. *Larsson J., Lennmarken C., Mårtensson J., et al.* Nitrogen requirements in severely injured patients. *Br. J. Surg*. 1990; 77(4): 413–416.
21. *Ishibashi N., Plank L.D., Sando K., Hill G.L.* Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit. Care Med*. 1998; 26(9): 1529–1535.
22. *Liebau F., Sundström M., van Loon L.J., et al.* Short-term amino acid infusion improves protein balance in critically ill patients. *Crit. Care*. 2015; 19:106.
23. *Rudman D., DiFulco T.J., Galambos J.T., et al.* Maximal rates of excretion and synthesis of urea in normal and cirrhotic subjects. *J. Clin. Invest*. 1973; 52(9): 2241–2249.
24. *Pearl R.H., Clowes G.H. Jr., Hirsch E.F., et al.* Prognosis and survival as determined by visceral amino acid clearance in severe trauma. *J. Trauma*. 1985; 25(8): 777–783.
25. *Cerra F.B., Siegel J.H., Coleman B., et al.* Septic autocannibalism: a failure of exogenous nutritional support. *Ann. Surg*. 1980; 192(4): 570–580.
26. *Pittiruti M., Siegel J.H., Sganga G., et al.* Determinants of urea nitrogen production in sepsis: muscle catabolism, total parenteral nutrition, and hepatic clearance of amino acids. *Arch. Surg*. 1989; 124(3): 362–372.
27. *Sprung C.L., Cerra F.B., Freund H.R., et al.* Amino acid alterations and encephalopathy in the sepsis syndrome. *Crit. Care Med*. 1991; 19(6): 753–757.
28. *Lamiell J.J., Ducey J.P., Freese-Kepczyk B.J., et al.* Essential amino acid-induced adult hyperammonemic encephalopathy and hypophosphatemia. *Crit. Care Med*. 1990; 18(4): 451–452.
29. *Perez-Barcena J. et al.* A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients. *Intensive Care Med*. 2014; 40(4): 539–547.
30. *Andrews P.J.D. et al. for the SIGNET trials group.* Randomized trial of glutamine, selenium, or both, to supplemental parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ*. 2011; 342: d1542.
31. *Heyland D.K. et al.* A RCT of glutamine and antioxidants in critically ill pts. *N. Engl. J. Med*. 2013; 368(16): 1489–1497.
32. *Hoffer L.J.* How much protein do parenteral amino acid mixtures provide? *Am. J. Clin. Nutr*. 2011; 94(6): 1396–1398.
33. *Dickerson R.N.* Assessing nitrogen balance in older patients. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr*. 2015; 39(7): 759–760.
34. *Dickerson R.N., Maish G.O. III, Croce M.A., et al.* Influence of aging on nitrogen accretion during critical illness. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr*. 2015; 39(3): 282–290.
35. *Arends J., Bachmann P., Baracos V., et al.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017; 36(1): 11–48.
36. *Morley J.E., Argiles J.M., Evans W.J., et al.* Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2010; 11(6): 391–396.
37. *Choban P.S., Dickerson R.N.* Morbid obesity and nutrition support: is bigger different? *Nutr. Clin. Pract*. 2005; 20(4): 480–487.
38. *Dickerson R.N., Medling T.L., Smith A.C., et al.* Hypocaloric, high-protein nutrition therapy in older vs younger critically ill patients with obesity. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr*. 2013; 37(3): 342–351.
39. *Rugeles S., Villarraga-Angulo L.G., Ariza-Gutierrez A., et al.* High-protein hypocaloric vs normocaloric enteral nutrition in critically ill patients: a randomized clinical trial. *J. Crit. Care*. 2016; 35:110–114.
40. *Rugeles S.J., Rueda J.D., Diaz C.E., Rosselli D.* Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the critically ill patient: a randomized controlled clinical trial. *Indian J. Crit. Care Med*. 2013; 17(6): 343–349.
41. *Arends J., Bodoky G., Bozzetti F., et al.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin. Nutr*. 2006; 25(2): 245–259.
42. *Herndon D.N., Tompkins R.G.* Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet*. 2004; 363(9424): 1895–1902.

Поступила 05.06.2018.