

Сорокина Е.Ю.<sup>1</sup>, Матолинец Н.В.<sup>2</sup><sup>1</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина<sup>2</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

## Поддержание мышечной массы у больных отделения интенсивной терапии: от сути проблемы к современным тенденциям терапии

**Резюме.** В статье приведен обзор современных данных о проблеме поддержания мышечной массы у больных отделения интенсивной терапии (ОИТ). Известно, что общей проблемой пациентов в ОИТ является недостаточность питания на фоне метаболического стресса. Считается, что скелетная мускулатура управляет метаболическими процессами и регулирует гомеостаз. Потеря мышечной массы ассоциируется с развитием осложнений, снижением ресурсов для восстановления после болезни и увеличением риска смерти больного. Комплексный подход, включающий нутритивную поддержку и физические упражнения, направленные на увеличение объема мышц и их выносливости, является важным компонентом интенсивной терапии, направленной на предупреждение потери мышечной массы у пациентов в критическом состоянии. Контроль массы тела, стимуляция поступления пищи, уменьшение воспаления могут содействовать сохранению скелетной мускулатуры. Экзогенно введенные белки/аминокислоты могут благоприятно влиять на баланс белка в организме у больных в критическом состоянии. Оригинальный L-орнитина-L-аспартат (Геп-Мерц) является патогенетически обоснованным препаратом для снижения метаболической нагрузки, которая возникает при увеличении распада собственных белков организма на фоне катаболизма и нарушения утилизации аммиака.

**Ключевые слова:** обзор; больные в критическом состоянии; скелетная мускулатура; метаболизм белков; интенсивная терапия

Общей проблемой пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ), является недостаточность питания, которая ассоциируется с осложненным послеоперационным течением [1]. Это состояние является результатом недостаточного поступления или потребления пищи, что приводит к изменению состава тела (уменьшение безжировой массы тела) и массы клеток организма [2].

Состояния стресса/воспалительного ответа, связанные с травмой, сепсисом и онкологической патологией, сопровождаются эндокринно-метаболической активностью, иммунологическими реакциями и мультисистемными изменениями метаболизма

макронутриентов [3, 4]. К характерным изменениям в метаболизме углеводов, белков, жиров при критических состояниях относятся:

1. Развитие стресс-индуцированной гипергликемии за счет усиленного синтеза глюкозы и инсулинорезистентности, которая является не просто критерием тяжести состояния, но и фактором, обладающим непосредственным влиянием на течение патологического процесса [5–8]. Некоторые виды патогенетической терапии (поддержка катехоламинами, назначение кортикостероидов) стимулируют высвобождение глюкозы и препятствуют ее тканевому усвоению [9].

2. Протеолиз в скелетной мускулатуре, глюконогенез в печени, продукция острофазных биологически активных веществ и цитокинов [10, 11]. Провоспалительные цитокины — интерлейкины (IL) 1 и 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) являются важными факторами в регуляции различных аспектов функции скелетных мышц, в т.ч. они повышают устойчивость к действию инсулина.

3. Липолиз и замещение глюкозы липидами в качестве предпочтительного источника для большинства тканей [12].

**Почему такое внимание уделяется поддержанию мышечной массы у больных отделения интенсивной терапии?**

Белки являются сложными веществами, которые, подобно цепочке, состоят из звеньев, называемых аминокислотами (АК). Основным долгосрочным следствием стрессового метаболизма является потеря мышечного белка из-за развития анаболической резистентности и увеличение его распада [13].

Скелетные мышцы составляют до 40 % от общей массы тела и содержат 50–75 % всех белков организма. В настоящее время скелетная мускулатура рассматривается как важный эндокринный орган, секретирующий десятки миокинов — белков с аутокринными, паракринными или эндокринными функциями, которые вырабатываются в скелетных мышцах [14]. Повышение концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ), гипоксией индуцированного фактора HIF-1-альфа и АМФ-чувствительной киназы (АМПК) рассматривается как фактор, стимулирующий транскрипцию и трансляцию миокинов в клетках скелетных мышц.

Считается, что скелетная мускулатура управляет метаболическими процессами и регулирует гомеостаз, участвует в терморегуляции. Поэтому потеря мышечной массы ассоциируется с развитием осложнений и увеличением риска инфекции, замедлением заживления ран, увеличением слабости мышц, развитием пролежней, снижением ресурсов для восстановления после болезни, увеличением риска смерти больного, обычно от пневмонии [15].

В обзоре Н.Ф. Ramos da Cunha et al. (2013) показано, что отрицательный баланс белка, вторичный по отношению к тяжелому заболеванию, связан с повышенной заболеваемостью [16]. Сделан вывод, что потеря общего белка в организме пациента ОИТ неизбежна даже при агрессивной нутритивной поддержке, главным образом из-за катаболизма волокон скелетных мышц. Подчеркнуто, что основным метаболическим и биохимическим механизмом, вовлеченным в этот процесс, является убиквитин-протеасомная система, которая потребляет аденозинтрифосфат в качестве источника энергии.

Описано прямое (на рецепторы скелетной мускулатуры) и косвенное (активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы) воздействие IL-1 на запуск катаболической программы в скелетных мышцах, что приводит к быстрой индукции их атрофии [17].

В течение последнего десятилетия значительное внимание уделялось возможности с помощью регуляторных упражнений противодействовать ряду болезненных состояний путем модуляции выработки цитокинов. Показано, что физические упражнения влияют на количество циркулирующих концентраций IL-6, IL-8, IL-10, антагониста рецептора IL-1, гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора, TNF- $\alpha$ , IL-1, мозгового нейротрофического фактора, IL-12p35/p40 и IL-15 [18].

Для достижения необходимого лечебного и функционального восстановления (restitutio ad integrum) необходим метаболический ответ, но для этого требуется *нутритивная терапия*, особенно когда пациент недоедает и продлевается стресс/воспалительный ответ. На сегодня доказано отрицательное влияние длительного дефицита калорий и белков на результат для критически больных хирургических пациентов [19].

На выбор метода нутритивной поддержки (дополнительное оральное питание, энтеральное питание (ЭП) через зонд, частичное или полное парентеральное питание (ПП)) непосредственно влияет функция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Катаболическая направленность обмена веществ сопровождается быстрым истощением пластических и энергетических ресурсов организма. Одним из последствий синдрома гиперметаболизма у больных в критических состояниях и после обширных оперативных вмешательств является развитие интестинальной недостаточности. Термин «acute gastrointestinal injury» был предложен А. Reintam Blaser et al. (2012) как часть синдрома множественной дисфункции органов у критически больных пациентов независимо от того, имеют ли они первичную абдоминальную патологию [20].

**Хочется отметить, что 2015–2018 гг. были периодом активного принятия новых руководств по уточнению понятий и четкому определению направлений нутритивной поддержки у больных ОИТ.**

Согласно ESPEN endorsed recommendations (Definition and classification of intestinal failure in adults, 2015), интестинальная недостаточность (ИН) определяется как снижение функции кишечника ниже минимума, необходимого для усвоения макронутриентов и/или воды и электролитов, в связи с чем для поддержания здоровья и/или роста требуется их внутривенное введение [21]. Консенсусного клинического подхода к интенсивной терапии острой ИН нет, хотя это явление до некоторой степени должно наблюдаться при всех операциях на ЖКТ, а контроль и восполнение жидкости, потребностей в энергии и белке является основной задачей [22].

В 2017 году в разделе ESPEN guideline было опубликовано руководство по клиническому питанию у хирургических больных «Clinical nutrition in surgery». Оно явилось обновлением руководства ESPEN для энтерального питания в хирургии и трансплантации 2006 года, руководящих принци-

пов ESPEN для парентерального питания: хирургия 2009 года и руководства Германского общества по нутритивной медицине (DGEM) по клиническому питанию в хирургии 2013 года [23]. В руководстве определено: чтобы правильно спланировать нутритивную поддержку пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, важно понять основные изменения в метаболизме, которые происходят в результате хирургической травмы, а скомпрометированный пищевой статус является фактором риска послеоперационных осложнений.

Акцентируется, что сама хирургия приводит к воспалению, соответствующему степени хирургической травмы, и развитию метаболического стресса. Сделан вывод, что успех операции не зависит исключительно от технических хирургических навыков, а также от метаболической интервенционной терапии, с учетом способности пациента переносить метаболическую нагрузку и обеспечивать соответствующую питательную поддержку.

С точки зрения метаболизма и питания ключевые аспекты периоперационного ведения включают: интеграцию вопросов питания в общий план терапии пациента; исключение длительных периодов предоперационного голодания; возобновление перорального кормления как можно раньше после операции; начало нутритивной терапии на раннем этапе; динамический метаболический контроль; снижение факторов, которые усугубляют связанный со стрессом катаболизм или нарушают функцию ЖКТ; необходимость минимизировать использование миорелаксантов для синхронизации пациента при проведении ИВЛ в послеоперационном периоде; раннюю мобилизацию для облегчения синтеза белка и функционирования мышц.

Регламентированы изменения в требованиях к нутритивной терапии у пациентов с полиморбидной патологией [24]. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients (2017) отмечено, что у этих больных часто имеет место дефицит как калорий, так и белка в принимаемой пище еще до этапа госпитализации.

Дальнейшее усугубление дефицита приводит к ухудшению результатов лечения. Поэтому изменения должны предусматривать обеспечение вышеуказанных пациентов питанием, обогащенным белком и калориями, должны быть назначены специфические целевые средства с целью поддержания мышечной массы, уменьшения смертности и повышения качества жизни. У полиморбидных стационарных пациентов старшего возраста с пролежнями специфические АК (аргинин, глутамин) должны добавляться в оральное/энтеральное питание для ускорения заживления.

ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit (2018) определено, кто из пациентов относится к группе риска, как оценить состояние питания пациента ОИТ, определить количество энергии, которое нужно предоставить, и какой вид нутритивной поддержки выбрать при различных

клинических условиях [25]. Особое внимание уделяется глутамину и омега-3 жирным кислотам. Обсуждаются особые состояния, которые часто наблюдаются в ОИТ. В руководстве предложено определение количества углеводов, жиров и белков.

**Экзогенно введенные белки/аминокислоты могут благоприятно влиять на баланс белка в организме у больных в критическом состоянии** [26, 27]. Стационарные пациенты требуют приема белка в количестве минимум 1,2 г/кг массы тела для предупреждения потери мышечной массы, уменьшения риска осложнений и повторной госпитализации, а также улучшения функциональных результатов [28].

Однако, по данным D.K. Heyland et al. (2017), тяжелобольные пациенты ОИТ получают только 55 % от нормы, что в среднем составляет приблизительно 0,7 г/кг/день [29].

S.A. McClave et al. (2016) пришли к выводу, что введение белка/АК в дозе до 2,5 г/кг/день безопасно для пациентов с ОИТ, за исключением пациентов с рефрактерной гипотензией, которая вызывает гипоперфузию печени [30]. По мнению D.K. Heyland et al. (2018), в литературе недостаточно данных, чтобы определить в руководствах по клинической практике оптимальную дозу белка, которая должна назначаться критически больным пациентам [31].

С 7 апреля 2018 года ассоциировано большое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование EFFORT («Эффект более высокого дозирования белка у критически больных пациентов»). Пациенты в критическом состоянии будут случайным образом распределены на две группы в зависимости от суточной дозы введенного белка:  $\leq 1,2$  г/кг/день и  $\geq 2,2$  г/кг/день [32].

С лета 2017 по 2021 год проводится рандомизированное исследование комбинированного влияния эргометрии и введения АК до 2,5 г/кг/сут пациентам ОИТ — NEXIS («Питание и упражнения при критических заболеваниях»), которое будет оценивать физическое восстановление пациентов с длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии [33].

**Аминокислотный дисбаланс при критических состояниях.** Последовательность АК для каждого организма индивидуальна, поэтому поступающий с пищей белок в процессе пищеварения расщепляется до уровня отдельных звеньев, из которых затем составляется собственная последовательность. При этом одни АК могут образовываться в человеческом организме (заменимые), другие же (незаменимые) поступают только с пищей. Роль незаменимых АК настолько велика, что без них образование белка становится невозможным. Однако, если незаменимые АК не поступают или не усваиваются организмом, равновесие между распадом и синтезом белка может сместиться в сторону распада с последующим развитием белковой недостаточности.

Некоторые заменимые АК также становятся незаменимыми, если они не поступают в организм, так как клетки не справляются с быстрым их синтезом.

Заменимые АК могут оказаться лимитирующими факторами анаболических процессов в организме, поскольку поступление одних только незаменимых АК не обеспечивает нормальное протекание биосинтетических реакций, обычно наблюдаемое при полноценном питании.

Учитывая, что каждый белок в организме выполняет определенную функцию, белки не могут рассматриваться как форма хранения АК. Это объясняет, почему истощение белка при голодании обуславливает развитие осложнений.

В исследовании F. Liebau et al. (2015) сообщалось об улучшении баланса белка в организме критически больных пациентов за счет проведения прерывистой инфузии АК, добавленных к циклическому ЭП [34].

Среди пациентов ОИТ, особенно пожилого возраста, широко распространена почечная дисфункция и почечная недостаточность при госпитализации. По данным G.S. Doig et al. (2015), добавление АК у критически больных пациентов с почечной дисфункцией не увеличивало ее продолжительность [35].

По данным Jayshil J. Patel et al. (2017), критические заболевания, связанные с дисфункцией органов, такие как острое повреждение почек (ОПП), декомпенсированный цирроз печени и острая печеночная недостаточность (ОПечН), связаны с дополнительными аномалиями белка и АК [36]. Печеночная недостаточность может развиваться как ОПечН в отсутствие ранее существовавшего заболевания печени, острого ухудшения функции печени у пациентов с известным или неизвестным хроническим заболеванием печени, острой декомпенсации хронического заболевания печени в терминальной стадии [37].

В печени подвергаются дезаминированию почти все АК, поступающие в организм с белками пищи. АК с разветвленным радикалом (лейцин, изолейцин и валин) подвергаются метаболизму преимущественно в скелетных мышцах. **Аммиак, обладающий высокой цитотоксичностью, является продуктом обмена белков и АК. Превращение азота АК в мочевину и синтез аргинина — это функция орнитинового цикла в печени, где происходят процессы детоксикации аммиака. Орнитин усваивается митохондриями перипортальных гепатоцитов, где он служит метаболитом в образовании мочевины [38]. Улучшение орнитинового цикла у критически больных пациентов может дать значимый терапевтический эффект [39]. Аргинин стимулирует секрецию гормона роста, инсулина, функциональную активность иммунных клеток, снижает стрессовый катаболизм белка, обеспечивает положительный азотистый баланс [40].**

Оригинальный L-орнитина-L-аспартат (Гепа-Мерц) является патогенетически обоснованным препаратом для снижения метаболической нагрузки, которая возникает при увеличении распада собственных белков организма на фоне катаболизма и нарушения утилизации аммиака [41]. Вследствие

применения L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц) возрастает пул многих АК, участвующих в биосинтезе белка, — аспартата, аспарагина, глутамата, глутамина, пролина, аргинина, аланина и некоторых других. Кроме того, L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) активизирует биосинтез всех нуклеотидов и нуклеиновых кислот, что сопровождается усилением биосинтеза белка и улучшением белково-синтетической функции печени. При увеличении содержания орнитина и аспартата в организме увеличивается продукция энергии в цикле Кребса, что приводит к возрастанию энергетического потенциала организма вследствие усиления обменных процессов [42].

Обзор литературы по вопросам интенсивной терапии у пациентов ОИТ хирургического профиля [43] показал, что внутривенное введение оригинального L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц) позволяет увеличить объем утилизации аммиака, а это напрямую снижает токсическую нагрузку продуктов обмена белков на клетки головного мозга. Особенности биохимических трансформаций орнитина и аспартата в цикле трикарбоновых кислот оказывают плейотропные (дополнительные) эффекты при применении препарата Гепа-Мерц: белково-синтетическое действие, вазоактивное и нейропротекторное, что связано с физиологическим увеличением аргинина в орнитиновом цикле мочевинообразования. Клинический опыт применения препарата Гепа-Мерц показал возможность повышения эффективности нутритивной поддержки у пациентов с острой хирургической патологией, уменьшения риска развития осложнений при энтеральном и парентеральном питании.

Американской и Европейской ассоциациями по лечению заболеваний печени оригинальный L-орнитина-L-аспартат (Гепа-Мерц) внесен в стандарты лечения печеночной энцефалопатии [44]. По данным J.Z. Williams et al. (2002), кроме обезвреживания аммиака L-орнитина-L-аспартат оказывает анаболическое действие, блокирует мышечный катаболизм, стимулирует действие гормона роста, выделение инсулина и его действие как анаболического гормона [45].

Развитие системного воспалительного ответа (повышение концентраций в плазме С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, лейкоцитов, провоспалительных цитокинов) способствует патогенезу мышечного истощения [46]. Введение белков и аминокислот (аргинина и цитрулина) способно стимулировать синтез мышечных белков.

Группой авторов проведена оценка эффективности препарата Гепа-Мерц в комплексе интенсивной терапии у 46 больных с острым панкреатитом (ОП) [47, 48]. Всем больным при госпитализации и в динамике проводили выявление латентной печеночной энцефалопатии (ПЭ) при помощи нейрофизиологического теста критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) непосредственно у постели больного. Показатели сравнивали с показателями

здоровых добровольцев ( $45,7 \pm 0,7$  Гц). В 1-ю группу (контроль) вошли 24 больных, у которых исходно показатели КЧСМ регистрировались в пределах нормы. Им проводилась стандартная интенсивная терапия ОП. Во 2-ю группу (основная) вошли 22 пациента, у которых показатели КЧСМ исходно были ниже регионарной нормы ( $38,9 \pm 0,2$  Гц,  $p < 0,05$ ). Пациентам основной группы с первых суток заболевания дополнительно был назначен Гепа-Мерц (оригинальный L-орнитина-L-аспартат) по 10 г внутривенно капельно ежедневно в течение 5 дней. У пациентов 2-й группы отмечали нормализацию показателей КЧСМ на 3-и сутки проводимой терапии ( $41,7 \pm 0,2$  Гц), которые достоверно превышали средние значения показателей 1-й группы на 14-е сутки заболевания.

Исходно средние значения СРБ у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдения превышали норму и составили соответственно  $77,6 \pm 13,5$  и  $95,4 \pm 15,5$  мг/л. При госпитализации регистрировали развитие стресс-индуцированной гипергликемии у пациентов 1-й и 2-й групп до  $12,0 \pm 0,5$  и  $11,0 \pm 0,8$  ммоль/л. Показано, что на 5-е сутки интенсивной терапии на фоне приема препарата Гепа-Мерц средние значения глюкозы крови составляли  $5,1 \pm 0,3$  ммоль/л и продолжали находиться в зоне нормы до конца наблюдения. У пациентов 1-й группы они превышали верхнюю границу нормы и были в пределах  $6,1 \pm 0,2$  ммоль/л. Во 2-й группе отмечено достоверно большее снижение уровня СРБ — до  $30,5 \pm 5,4$  мг/л по сравнению с  $59,2 \pm 12,7$  мг/л в 1-й группе исследования. **Сделан вывод, что препарат Гепа-Мерц может быть рекомендован для включения в комплексную терапию ОП с первых суток начала патогенетического лечения, так как позволяет достаточно эффективно воздействовать на регресс воспалительного ответа и, следовательно, влиять на возникновение и течение синдрома полиорганной недостаточности.**

В пилотном исследовании K. Fetterplace et al. (2018) (FEED Trial) акцентируется внимание на том, что у пациентов, которые перенесли критические заболевания, помимо смертности, функциональные результаты признаются в качестве важных переменных, на которые может влиять питание [49]. Это включает мышечную слабость, которая часто описывается как слабость, приобретенная в ОИТ (Intensive care unit — acquired weakness, ICUAW) [50].

Решающим фактором, который способствует развитию ICUAW, является уменьшение массы скелетных мышц [51], которое влияет на качество жизни пациентов ОИТ [52]. В связи с этим рекомендовано проводить количественную исходную оценку и последующую возможную потерю мышечной массы у критически больных пациентов [53, 54].

В работе R.R. Deer, E. Volpi (2018) проведен анализ рекомендации по добавлению белка критически больным гериатрическим пациентам на всех этапах выздоровления [55]. Показано, что потребности в макронутриентах следует оценивать на ранних эта-

пах госпитализации пациентов в критическом состоянии; пересматривать их на протяжении всего пребывания в ОИТ и уделять им дополнительное внимание при переходе к тяжелому состоянию и при последующей постгоспитальной реабилитации.

Авторами показано, что белок является единственным макроэлементом, у которого нет неактивного соединения, служащего депо, как, например, гликоген для глюкозы или триглицериды для жирных кислот. АК мышечного белка могут быстро высвободиться и использоваться всем организмом во время голодания или стресса. Сделан вывод, что недостаточное потребление белка для удовлетворения ежедневных потребностей приводит к отрицательному белковому балансу и атрофии скелетных мышц, нарушению их роста и снижению функциональных возможностей. У пациентов ОИТ важен мониторинг дефицита скелетной мускулатуры по отношению к жировой ткани, рекомендовано проведение тестов, определяющих функциональное состояние мышечной ткани.

Таким образом, у пациентов в критическом состоянии воспаление, хирургическая травма приводят к развитию метаболического стресса, потере мышечной массы, что ассоциируется с развитием осложнений и снижением ресурсов для восстановления после болезни. Комплексный подход, включающий нутритивную поддержку и физические упражнения, направленные на увеличение объема мышц и их выносливости, — это важный потенциал при проведении интенсивной терапии и профилактики потери мышечной массы. Контроль массы тела, экзогенно введенные белки/аминокислоты, уменьшение воспаления могут способствовать сохранению тощей мышечной массы у критически больных пациентов.

Экзогенно введенные белки/аминокислоты могут благоприятно влиять на баланс белка в организме у больных в критическом состоянии. Оригинальный L-орнитина-L-аспартат (Гепа-Мерц) является патогенетически обоснованным препаратом для снижения метаболической нагрузки, которая возникает при увеличении распада собственных белков организма на фоне катаболизма и нарушения утилизации аммиака.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. Association between illness severity and timing of initial enteral feeding in critically ill patients: a retrospective observational study / Hsiu-Hua Huang, Chien-Wei Hsu, Shiu-Ping Kang, Ming-Yi Liu, Sue-Joan Chang // *Nutrition Journal*. — 2012. — Vol. 11. — P. 30. doi: 10.1186/1475-2891-11-30.
2. ESPEN Guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition / T. Cederholm, R. Barazzoni, P. Austin, P. Ballmer, G. Biolo, S.C. Bischoff, C. Compher et al. // *Clinical Nutrition*. — 2017. — Vol. 36. — P. 49-64.
3. Jones C. Intensive care diaries and relatives' symptoms of posttraumatic stress disorder after critical illness: A pilot study /

- C. Jones, C. Bäckman, R.D. Griffiths // *Am. J. Crit. Care.* — 2012. — Vol. 21. — P. 172-176. doi: 10.4037/ajcc2012569.
4. Cuesta J.M. The stress response and critical illness: A review / J.M. Cuesta, M. Singer // *Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 40. — P. 3283-3289. doi: 10.1097/CCM.0b013e31826567eb.
5. Callahan L.A. Hyperglycemia-induced diaphragm weakness is mediated by oxidative stress / L.A. Callahan, G.S. Supinski // *Critical Care.* — 2014. — 18. — R 88.
6. Interleukin-6-deficient mice develop hepatic inflammation and systemic insulin resistance / Matthews V.B., Allen T.L., Risis S., Chan M.H.S., Henstridge D.C., Watson N., Zaffino L.A. et al. // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53. — P. 2431-2441.
7. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study / Lepper P.M., Ott S., Nüesch E., von Eynatten M., Schumann C., Pletz M.W., Mealing N.M. et al. // *BMJ.* — 2012. — Vol. 344. — P. 3397. doi: 10.1136/bmj.e3397.
8. Stress-induced hyperglycemia after hip fracture and the increased risk of acute myocardial infarction in nondiabetic patients / Chen Y., Yang X., Meng K., Zeng Z., Ma B., Liu X., Qi B. et al. // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36, Iss. 10. — P. 3328-3332. <https://doi.org/10.2337/dc13-0119>
9. Boonen E. Cortisol metabolism in critical illness: implications for clinical care / E. Boonen, G. Van den Berghe // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity.* — 2014. — Vol. 21, Iss. 3. — P. 185-192.
10. Central nervous system inflammation induces muscle atrophy via activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / Braun T.P., Zhu X., Szumowski M., Scott G.D., Grossberg A.J., Levasseur P.R., Graham K. et al. // *J. Exp. Med.* — 2011. — Vol. 21, № 208 (12). — P. 2449-2463.
11. Bruce C.R. Cytokine regulation of skeletal muscle fatty acid metabolism: effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  / C.R. Bruce, D.J. Dyck // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 287, № 4. — P. 16-21.
12. Burton D. Endocrine and metabolic response to anaesthesia and surgery / D. Burton // *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* — 2004. — Vol. 4, Iss. 5. — P. 144-147. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh040
13. Whole body protein kinetics during hypocaloric and normocaloric feeding in critically ill patients / A. Berg, O. Rooyackers, B.M. Bellander, J. Wernerman // *Crit. Care.* — 2013. — Vol. 17. — P. 158. doi: 10.1186/cc12837
14. Skeletal muscle as an endocrine organ: Role of [Na<sup>+</sup>]/[K<sup>+</sup>]-mediated excitation-transcription coupling / L.V. Kapilevich, T.A. Kironenko, A.N. Zaharova, Yu.V. Kotelevtseva, N.O. Dulinc, S.N. Orlov // *Genes & Diseases.* — 2015. — Vol. 2, Iss. 4. — P. 328-336. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304215000665> — <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2015.10.001>.
15. How much and what type of protein should a critically ill patient receive? / Ochoa Gautier J.B., Martindale R.G., Rugeles S.J., Hurt R.T., Taylor B., Heyland D.K., McClave S.A. // *Nutr. Clin. Pract.* — 2017. — Vol. 32, Iss. 1. — P. 6-14. doi: 10.1177/0884533617693609
16. Protein requirements, morbidity and mortality in critically ill patients: fundamentals and applications / H.F. Ramos da Cunha, E.E. Moreira da Rocha, M. Hissa // *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* — 2013. — Vol. 25, № 1. — P. 49-55. doi: 10.1590/S0103-507X2013000100010
17. Central nervous system inflammation induces muscle atrophy via activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / Braun T.P., Zhu X., Szumowski M., Scott G.D., Grossberg A.J., Levasseur P.R., Graham K. et al. // *J. Exp. Med.* — 2011. — Vol. 21, № 208 (12). — P. 2449-2463.
18. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects / J. Peake, P. Della Gatta, K. Suzuki, D.C. Nieman // *Exerc. Immunol. Rev.* — 2015. — Vol. 21. — P. 8-25.
19. Adequate nutrition may get you home: effect of caloric/protein deficits on the discharge destination of critically ill surgical patients / Yeh D.D., Fuentes E., Qurashi S.A., Cropano C., Kaafarani H., Lee J., King D.R. et al. // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2016. — Vol. 40. — P. 37-44. doi: 10.1177/0148607115585142.
20. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Workin Group on Abdominal Problems / Reintam Blaser A., Malbrain M.L., Starkopf J., Fruhwald S., Jakob S.M., De Waele J., Braun J.P., Poeze M., Spies C. // *Intensive Care Med.* — 2012. — Vol. 38, № 3. — P. 384-394. doi: 10.1007/s00134-011-2459-y.
21. Definition and classification of intestinal failure in adults / Pironi L., Arends J., Baxter J., Bozzetti F., Peláez R.B., Cuenda C., Forbes A. et al. // *Clinical Nutrition.* — 2015. — Vol. 34, Iss. 2. — P. 171-180.
22. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group / Klek S., Forbes A., Gabe S., Holst M., Wanten G., Irtunf Ø., Olde Damink S. et al. // *Clinical Nutrition.* — 2016. — Vol. 35, Is. 6. — P. 1209-1218.
23. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery / Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A. et al. // *Clinical Nutrition.* — 2017. — Vol. 36, Iss. 3. — P. 623-650.
24. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients / Gomes F., Schuetz P., Bounoure L., Austin P., Ballesteros-Pomar M., Cederholm T., Fletcher J. et al. // *Clinical Nutrition.* — 2017. — Vol. XXX. — P. 1-18.
25. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit / Singer P., Reintam Blaser A., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M. et al. // *Clinical Nutrition.* — 2018. — Vol. XXX. — P. 1-32.
26. Short-term amino acid infusion improves protein balance in critically ill patients / Liebau F., Sundstrom M., van Loon L.J., Wernerman J., Rooyackers O. // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 106. doi: 10.1186/s13054-015-0844-6.
27. A reappraisal of nitrogen requirements for patients with critical illness and trauma / Dickerson R.D., Pitts S.L., Maish G., Schroepel T.J., Magnotti L.J., Croce M.A., Minard G. et al. // *J. Trauma Acute Care Surg.* — 2012. — Vol. 73. — P. 549-557. doi: 10.1097/TA.0b013e318256de1b.
28. ESPEN endorsed recommendations: Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN / Deutz N.E.P., Bauer J.M., Barazzoni R., Biolo G., Boirie Y., Bosy-Westphal A., Cederholm T., Cruz-Jentoft A. et al. // *Clinical Nutrition.* — 2014. — Vol. 33. — P. 939-936.
29. Protein delivery in the intensive care unit: optimal or suboptimal? / Heyland D.K., Weijs P.J.M., Coss-Bu J.A., Taylor B., Kristof A.S., O'Keefe G.E., Martindale R.G. // *Nutr. Clin. Pract.* — 2017. — Vol. 32, № 1. — P. 58-71. doi: 10.1177/0884533617691245.

30. *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.)* / McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C., McCarthy M.S. et al. // *JPEN J. Parent. Enter. Nutr.* — 2016. — Vol. 40. — P. 159-211. doi: 10.1177/0148607115621863.
31. Heyland D.K. *Should we prescribe more protein to critically ill patients?* / D.K. Heyland, R. Stapleton, C. Comphe // *Nutrients.* — 2018. — Vol. 10, Iss. 4. — P. 462. doi: 10.3390/nu10040462.
32. *The effect of higher protein dosing in critically ill patients (EFFORT)* [(accessed on 7 April 2018)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03160547>.
33. *Nutrition and Exercise in Critical Illness (NEXIS)* [(accessed on 7 April 2018)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03021902>.
34. *Short-term amino acid infusion improves protein balance in critically ill patients* / Liebau F., Sundström M., van Loon L.J., Wernerman J., Rooyackers O. // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 106. doi: 10.1186/s13054-015-0844-6.
35. *Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: A randomized controlled trial* / Doig G.S., Simpson F., Bellomo R., Heighes P.T., Sweetman E.A., Chesher D., Pollock C. et al. // *Intens. Care Med.* — 2015. — Vol. 41. — P. 1197-1208. doi: 10.1007/s00134-015-3827-9.
36. *Protein requirements for critically ill patients with renal and liver failure* / J.J. Patel, C.J. McClain, M. Sarav, J. Hamilton-Reeves, R.T. Hurt // *Nutrition in Clinical Practice.* — 2017. — Vol. 32, Iss. 1. — P. 101-111. <https://doi.org/10.1177/0884533616687501>.
37. Kim T.Y. *Acute-on-chronic liver failure* / T.Y. Kim, D.J. Kim // *Clin. Mol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 19, № 4. — P. 349-359.
38. *The mitochondrial ornithine transporter bacterial expression, reconstitution, functional characterization, and tissue distribution of two human isoforms* / G. Fiermonte, V. Dolce, L. David, F.M. Santorelli, C. Dionisi-Vici, F. Palmier, J. Walker // *The Journal of Biological Chemistry.* — 2003. — Vol. 278, Iss. 35. — P. 32778-32783. doi: 10.1074/jbc.M302317200
39. *The 2007 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: Amino acid between and within organs. The glutamate-glutamine-citrulline-arginine pathway* / N.E.P. Deuts // *Clinical Nutrition.* — 2008. — Vol. 27. — P. 321-327.
40. *Metabolism of ornithine,  $\alpha$ -ketoglutarate and arginine in isolated perfused rat liver* / De Bandt J.P., Cynober L., Lim S.K., Coudray-Lucas C., Poupon R., Giboudeau J. // *Br. J. Nutrition.* — 1995. — Vol. 73, Iss.2. — P. 227-239.
41. *L-Ornithine-L-Aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action* / C. Rose, A. Michalak, P. Pannunzio, G. Therrien, G. Quack, G. Kircheis, R.F. Butterworth // *Butterworth Metabolic Brain Disease.* — 1998. — Vol. 13, Iss. 2. — P. 147-157.
42. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-ornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis* / Schmid M., Peck-Radosavljevic M., König F., Mittermaier C., Gangl A., Ferenci P. // *Liver Int.* — 2010. — Vol. 30, № 4. — P. 574-82.
43. Сорокина Е.Ю. *Острые нарушения функции печени у пациентов отделения интенсивной терапии и методы метаболической терапии* / Сорокина Е.Ю. // *Медицина неотложных состояний.* — 2015. — № 8 (71). — С. 15-25.
44. *Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the american association for the study of liver diseases and the european association for the study of the liver* / Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K.D., Weissenborn K., Wong P. // *Hepatology.* — 2014. — Vol. 60, № 2. — P. 715-735.
45. Williams J.Z. *Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition* / J.Z. Williams, N. Abumrad, A. Barbul // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 236. — P. 369-375.
46. *Role of specific dietary amino acids in clinical conditions* / R. Jonker, Mariëlle P.K.J. Engelen, N.E.P. Deutz // *Br. J. Nutr.* — 2012. — Vol. 108. — P. 139-148. doi: 10.1017/S0007114512002358
47. *Электрофизиологический метод диагностики печеночной энцефалопатии у больных с панкреатитом* / Сорокина Е.Ю., Бельх Л.С., Панин А.Н., Никитина Е.В. // *Біль, знеболення та інтенсивна терапія.* — 2017. — № 4(81). — С. 39-47. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(81\).2017.119286](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(81).2017.119286).
48. *Верификация и коррекция печеночной энцефалопатии у больных с острым панкреатитом* / Бельх Л.С., Никитина Е.В., Страх О.П., Шупилов С.А., Кумченко В.В., Сорокина Е.Ю. // *World Science.* — 2017. — Vol. 4, № 11 (27). — С. 38-43.
49. *Targeted full energy and protein delivery in critically ill patients: a study protocol for a pilot randomised control trial (FEED Trial)* / Fetterplace K., Deane A.M., Tierney A., Beach L., Knight L.D., Rechnitzer T., Forsyth A. et al. // *Pilot Feasibility Stud.* — 2018. — Vol. 4. — P. 52. doi: 10.1186/s40814-018-0249-9.
50. *Schefold J.C. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock* / J.C. Schefold, J. Bierbrauer, S. Weber-Carstens // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* — 2010. — Vol. 1, Iss. 2. — P. 147-157. doi: 10.1007/s13539-010-0010-6.
51. *Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review* / L. Wandrag, S.J. Brett, G. Frost, M. Hickson // *J. Hum. Nutr. Diet.* — 2015. — Vol. 28, Iss. 4. — P. 313-330. doi: 10.1111/jhn.12238.
52. *Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study* / Cuthbertson B.H., Roughton S., Jenkinson D., MacLennan G., Vale L. // *Crit Care.* — 2010. — Vol. 14. — P. 6. doi: 10.1186/cc8848.
53. *Validation of bedside ultrasound of muscle layer thickness of the quadriceps in the critically ill patient (VALIDUM study): a prospective multicenter study* / Paris M.T., Mourtzakis M., Day A., Leung R., Watharkar S., Kozar R., Earthman C. et al. // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2017. — Vol. 41, Iss. 2. — P. 171-180. doi: 10.1177/0148607116637852.
54. *Longitudinal changes in anthropometrics and impact on self-reported physical function after traumatic brain injury* / Chapple L.S., Deane A.M., Williams L., Strickland R., Schultz C., Lange K., Heyland D.K. et al. // *Critical Care and Resuscitation.* — 2017. — Vol. 19, № 1. — P. 29-36.
55. *Deer R.R. Protein requirements in critically ill older adults* / R.R. Deer, E. Volpi // *Nutrients.* — 2018. — Vol. 10, Iss. 3. — P. 378. doi: 10.3390/nu10030378.

Получено 20.12.2018 ■

Сорокіна О.Ю.<sup>1</sup>, Матолінець Н.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

### Підтримка м'язової маси у хворих відділення інтенсивної терапії: від суті проблеми до сучасних тенденцій терапії

**Резюме.** У статті наведено огляд сучасних даних про проблему підтримки м'язової маси у хворих відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Відомо, що загальною проблемою пацієнтів у ВІТ є недостатність харчування на тлі метаболічного стресу. Вважається, що скелетні м'язи керують метаболічними процесами і регулюють гомеостаз. Втрата м'язової маси асоціюється з розвитком ускладнень, зниженням ресурсів для відновлення після хвороби і збільшенням ризику смерті хворого. Комплексний підхід, що включає нутритивну підтримку і фізичні вправи, спрямовані на збільшення об'єму м'язів та їх витривалості, є важливим компонентом інтенсивної терапії, спрямованої на запобігання втраті

м'язової маси в пацієнтів у критичному стані. Контроль маси тіла, стимуляція надходження їжі, зменшення запалення можуть сприяти збереженню скелетної мускулатури. Екзогенно введені білки/амінокислоти можуть сприятливо впливати на баланс білка в організмі хворих у критичному стані. Оригінальний L-орнітину-L-аспаратат (Гепат-Мерц) є патогенетично обґрунтованим препаратом для зниження метаболічного навантаження, що виникає при збільшенні розпаду власних білків організму на тлі катаболізму і порушення утилізації аміаку.

**Ключові слова:** огляд; хворі в критичному стані; скелетні м'язи; метаболізм білків; інтенсивна терапія

O.Yu. Sorokina<sup>1</sup>, N.V. Matolinetz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Maintaining muscle mass in patients of the intensive care unit: from the essence of the problem to current trends in therapy

**Abstract.** The article provides an overview of the current data on the problem of maintaining muscle mass in patients of the intensive care unit. It is known that a common problem of patients in the intensive care unit is nutritional deficiency due to metabolic stress. It is believed that skeletal muscles control metabolic processes and regulate homeostasis. Loss of muscle mass is associated with the development of complications, reduced resources for recovery from the disease and an increased risk of patient's death. An integrated approach, including nutritional support and physical exercises aimed at increasing muscle volume and their endurance, is an important component of

intensive care aimed at preventing muscle loss in critically ill patients. Body weight control, food intake stimulation, inflammation reduction can serve to preserve skeletal muscles. Proteins/amino acids administered exogenously can have a positive impact on the protein balance in the body of critically ill patients. The original L-ornithine-L-aspartate (Hepa-Merz®) is a pathogenetically justified drug to reduce the metabolic load that occurs when the body's own proteins break down due to catabolism and impaired ammonia utilization.

**Keywords:** review; critically ill patients; skeletal muscles; protein metabolism; intensive care