

МЕТАБОЛИЗМ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Кулигин А.В.¹, Капралов С.В.¹, Колоколов О.В.¹, Городкова Е.Н.¹, Имамов А.М.¹,
Гурьянов А.М.¹, Лушников А.В.¹, Беспалова А.Ю.¹, Бугрова И.А.¹, Букин И.А.¹,
Кабанова И.А.¹, Котов С.Н.¹, Морозов И.А.¹, Павлов Д.А.¹, Панченко Е.И.¹,
Подрезова Г.В.¹, Самсонова А.И.¹, Харитонова Е.Б.¹, Хримин А.С.¹, Зеулина Е.Е.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: zeulina@list.ru

В обзоре обозначены особенности нарушения обмена веществ и энергии, т.к. дисфункция системы метаболизма является своего рода маркером предвидения прогноза и исхода пациентов в критическом состоянии. Цель: изучить особенности нарушения обмена веществ и энергии у пациентов в критическом состоянии. Материалы и методы. Изучены публикации российских и зарубежных авторов за последние десять лет по вопросам профилактики, диагностики и интенсивной терапии нарушений обмена веществ и энергии у пациентов в критическом состоянии. Ключевыми поисковыми терминами являлись «критическое состояние», «нарушение метаболизма», «нутритивная поддержка». Результаты исследования и их обсуждение. Как правило, у больного в критическом состоянии отмечается дисфункция систем кровообращения и газообмена, усугубляющая тканевую гипоксию, приводящую к нарушению микроциркуляции и снижению метаболической активности. Персонализированная нутритивная поддержка трофического статуса пациента в критическом состоянии должна быть направлена на диагностику, восстановление и поддержание перфузионно-метаболических отношений, с целью предотвращения развития и прогрессирования системы множественных острых дисфункций. Заключение. У всех пациентов в критическом состоянии отмечается дисфункция системы метаболизма, при этом не учитывается роль системы кровообращения как главного структурного компонента перфузионно-метаболических отношений, т.к. методики исследования обмена веществ и энергии не выявляют дисфункцию кровообращения, что затрудняет проведение персонализированной нутритивной поддержки трофического статуса.

Ключевые слова: критическое состояние, перфузионно-метаболические отношения, система множественных острых дисфункций.

METABOLISM IN CRITICAL PATIENTS

Kuligin A.V.¹, Kapralov S.V.¹, Kolokolov O.V.¹, Gorodkova E.N.¹, Imamov A.M.¹,
Guryanov A.M.¹, Lushnikov A.V.¹, Bespalova A.Yu.¹, Bugrova I.A.¹, Bukin I.A.¹,
Kabanova I.A.¹, Kотов S.N.¹, Morozov I.A.¹, Pavlov D.A.¹, Panchenko E.I.¹, Podrezova G.V.¹,
Samsonova A.I.¹, Kharitonova E.B.¹, Khrimin A.S.¹, Zeulina E.E.¹

¹FGBOU VO "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: zeulina@list.ru

The review outlines the features of metabolic and energy disorders, tk. dysfunction of the metabolic system is, in a way, a marker for predicting the prognosis and outcome of critically ill patients. Target. To study the features of metabolic and energy disorders in critically ill patients. Materials and methods. The publications of Russian and foreign authors over the past ten years on the prevention, diagnosis and intensive care of metabolic and energy disorders in critically ill patients have been studied. The key search terms were "critical condition", "metabolic disorder", "nutritive support". Results of the study and their discussion. As a rule, a critically ill patient has dysfunction of the circulatory and gas exchange systems, which exacerbates tissue hypoxia, leading to impaired microcirculation and a decrease in metabolic activity. Personalized nutritional support for the trophic status of a critically ill patient should be aimed at diagnosing, restoring and maintaining perfusion-metabolic relationships in order to prevent the development and progression of a system of multiple acute dysfunctions. Conclusion. In all critically ill patients, dysfunction of the metabolic system is noted, while the role of the circulatory system as the main structural component of perfusion-metabolic relations is not taken into account, because methods for studying metabolism and energy do not reveal circulatory dysfunction, which makes it difficult to provide personalized nutritional support for trophic status.

Keywords: critical condition of the patient, perfusion-metabolic relationships, system of multiple acute dysfunctions.

«Лучшая приправа к пище – голод».
Сократ Афинский, 469–399 г. до н.э.

Метаболизм – обмен веществ (ОВ) и энергии. С точки зрения диалектики, в частности с позиции «тезис, антитезис, синтез» – метаболизм необходимо рассматривать как катаболизм и анаболизм. Врача – анестезиолога-реаниматолога ежедневно волнует вопрос, можно ли накормить неголодного человека, т.к. голод – это триггер ОВ. Ведущий критерий положительного сдвига в состоянии критического больного, находящегося в активном сознании – голод. Однако у пациента с нарушенным сознанием в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) эту проблему решают блестяще. Налаживают энтеральное зондовое или парентеральное питание, не спрашивая, хочет больной есть в настоящее время или нет, не учитывая тот факт, что критическое состояние (КС) – проблема энергии, её образования и потребления. При этом необходимо вспомнить, что в каскаде развития системы множественных острых дисфункций (СМОД) при КС главную роль играет система метаболизма в целом, и нарушение перфузионно-метаболических отношений (ПМО) в частности [1; 2]. В связи с этим у пациентов в КС отмечается низкая эффективность вегетотропных средств без своевременной коррекции ПМО. Метаболизм – неравновесная, функциональная система, коэффициент полезного действия которой достигает 70% (механическая, осмотическая, электрохимическая и др. работы) и направлен на сохранение и поддержание гомеокинеза. В связи с этим организм человека не реторта, а диссипативная, функционально-биохимическая, неравновесная система, колебания которой возможны только при постоянном пластическом и энергетическом обеспечении [1].

Цель: изучить особенности нарушения обмена веществ и энергии у пациентов в критическом состоянии.

Материал и методы исследования. Изучены публикации российских и зарубежных авторов за последние десять лет по вопросам профилактики, диагностики и интенсивной терапии (ИТ) нарушений ОВ и энергии у пациентов в КС. Ключевыми поисковыми терминами являлись «критическое состояние», «нарушение метаболизма», «нутритивная поддержка».

Результаты исследования и их обсуждение. Метаболизм – циклический, обратимый, открытый процесс окисления и восстановления углеводородного субстрата с накоплением энергии дегидрированного протона водорода в фосфатных связях макроэргических соединений (аденозинтрифосфат (АТФ), гуанозинтрифосфат, уридинтрифосфат, цитидинтрифосфат, креатинфосфат, ацетил-кофермент А, фосфоенолпируват, 1,3 – дифосфоглицерат и др.) [1]. В метаболизме выделяют три фазы, т.к. фаза предполагает продление процесса. Первая фаза включает три процесса, в которых участвует углеводородное

сырье – белки (Б), полисахариды и липиды, претендующие на носительство энергии. Три, т.к. принципиально три разных процесса происходят с углеводородными источниками энергии. Первый процесс – гидролиз крупных молекул (протеолиз, гидролиз, липолиз). В энергетическом обмене углеводородное сырье расщепляется до однокомпонентного субстрата – глюкозы-6-фосфат, аминокислот, жирных кислот и глицерина [1; 3; 4]. Во второй фазе все процессы идут без кислорода (O_2), тогда как для активации субстрата и дальнейшего его включения в окислительно-восстановительные реакции (ОВР) необходима фосфатная связь. На этом заканчивается анаэробный вариант метаболизма. В результате гликолиза образуется молочная и пировиноградная кислоты и две молекулы АТФ. Из молочной кислоты возможен синтез глюкозы-6-фосфат, аминокислот, жирных кислот и глицерина, т.к. реакции могут идти в обратную сторону. Следовательно, синтезированные субстраты дальше метаболизируются с образованием необходимого количества энергии. Любое биохимическое соединение может быть изучено только при определении трех компонентов: первый компонент – исходный субстрат, второй – конечный субстрат, третий – фермент, катализирующий эту реакцию [1; 2; 4]. Третья фаза метаболизма абсолютно зависит от O_2 . Фаза самая энергоемкая, и в ней происходит окисление углеводородного сырья. В эту фазу входит цикл лимонной кислоты (цикл Х.А. Кребса), цикл Г. Эмбдена – О. Мейергофа – Я.О. Парнаса. Декарбоксилирование пировиноградной кислоты приводит к образованию уксусной кислоты, но она должна быть активированной, чтобы дальше вступить в ОВР. Наличие лимонной, изолимонной, янтарной, фумаровой, яблочной кислот в третьей фазе метаболизма поддерживает ацидотическое состояние циркулирующей крови. Конечными продуктами метаболизма являются вода (H_2O), двуокись углерода (CO_2) (в среднем 230 мл/мин.), окись углерода (CO) (до 0,007 мл/мин.), мочевина (30 г/сут.) и другие вещества, содержащие азот (N) (в среднем до 6 г/сут.) [2-4]. В случае гипералimentации, которая необходима пациентам с обширными ожогами, сочетанной травмой, «высокими» свищами желудочно-кишечного тракта и другой патологией, требующей повышенной нутритивной поддержки (НП), врачу – анестезиологу-реаниматологу необходимо обеспечить пациентам состоятельность органов выделения конечных продуктов метаболизма углеводородных субстратов. В противном случае кумуляция конечных продуктов метаболизма углеводородных субстратов усугубит СМОД до стадии недостаточности органов и систем. Т.к. ведущей системой инактивации H_2O и CO_2 является система легочного газообмена, то при ее несостоятельности у пациентов увеличится срок протезирования функции внешнего дыхания аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Недостаточность системы кровообращения потребует введения кардиотропных и вазопрессорных средств, а несостоятельность системы метаболизма усугубит катаболизм [5; 6]. Следовательно, врач – анестезиолог-реаниматолог должен достаточно деликатно и

персонифицированно подойти к комплексной, т.е. сбалансированной по объему и содержанию НП пациента в КС, с целью недопущения осложнений недостаточной или избыточной НП, с обязательным учетом сведений по текущим пластическим и энергетическим потребностям пациента. В работах ряда авторов [7–9] доказано, что больные в КС метаболически нестабильны за счет разобщения ОВР в условиях высокой потребности в энергии.

В исследованиях [10; 11] установлена прямая зависимость между нарушением ТС пациентов в КС и летальностью: чем выше дефицит энергии (кatabолизм), тем чаще наблюдается СМОД и танатогенез. Катаболизм – функционально-биохимическое состояние, характеризующееся гиперпродукцией контринсуллярных гормонов (стериоиды, катехоламины и др.) и предикторов воспаления (факторы некроза опухоли, интерлейкин-1 β и др.) и сниженным анаболическим эффектом инсулина с развитием резистентности к нему [12]. Системный нейрогуморальный ответ организма на КС (кatabолизм) обусловлен выбросом адренокортикотропного гормона, активно стимулирующего гидролиз, захват глюкозы скелетной мускулатурой и липолиз. Кортизол, в свою очередь, активирует метаболический путь синтеза гликогена из глюкозы, стимулирует продукцию катехоламинов глюкагоном, ускоряет ферментативную активность образования глюкозы из неуглеводных соединений [13]. В свою очередь скелетная мышечная ткань реагирует активацией аминокислотного глюконеогенеза, т.к. гидролиз Б до аминокислот – глутамина, аланина, глицина, серина, являющихся основными субстратами глюконеогенеза, способствует развитию критической дис- и гипопротеинемии [14]. В связи с этим у пациентов в КС стремительно прогрессирует нарушение азотистого баланса в отрицательную сторону. До 85% общего N выделяется почками, остальные 15% – через кожу и желудочно-кишечный тракт [15].

Для просчета основного обмена используют формулы и уравнения Д.А. Харриса – Ф.Д. Бенедикта, А. Фика, У. Шелдона и др. [1; 2], а для исследования патогенетических особенностей формирования метаболических нарушений применяют интегральные методы мониторинга в виде капнографии, непрямой калориметрии [16], а также ряд других [17; 18] лабораторно-инструментальных методов диагностики [19–21].

Практически все метаболические процессы заканчиваются образованием СО₂, который свободно диффундирует через альвеолярно-капиллярную мембрану в альвеолярный и выдыхаемый воздух, что дает врачу – анестезиологу-реаниматологу представление о состоянии клеточного механизма газообмена, выражаемого в объемном проценте СО в конце выдоха пациента (EtCO), что реализовано в капнографии. Капнография является важным элементом прогноза эффективности ИТ, поскольку включает оценку состоятельности системы клеточного газообмена, характеризующей эффективность ПМО, что свидетельствует о тяжести СМОД, особенно у пациентов в КС [1; 12; 22]. Капнография оценивает метаболизм

углеводородных субстратов по основным процессам, регулирующим EtCO, а именно вентиляционно-перфузионным и перфузионно-метаболическим отношениям. Следовательно, на основе оценки EtCO возможно определить дисфункцию вентиляции, кровообращения и метаболизма. О рентабельности метода неинвазивной оценки EtCO свидетельствуют достоверные статистические показатели в виде высокой чувствительности и специфичности, невысокой стоимости и наглядной интерпретации данных EtCO [1; 2; 12].

Известно, что метаболический стресс как ответная реакция организма на КС представляет собой результат гипоксемии и генерализованного кризиса микроциркуляции в условиях разобщения ОВР в митохондриях, что клинически сопровождается дисфункцией систем кровообращения и газообмена [1; 2; 22]. В связи с этим наиболее достоверным методом определения истинных энергетических потребностей пациентов в КС является непрямая калориметрия показателей потребления O_2 и экскреции CO_2 в выдыхаемом воздухе пациента независимо от паттерна дыхания [1; 5; 16]. При непрямой калориметрии для расчета истинных энергетических потребностей основного обмена пациента применяют уравнение, основателем которого является J.B. Weir [23]. Однако данные непрямой калориметрии у больных в КС, в частности показатели потребления O_2 и экскреции CO_2 , как правило, интерпретируются врачами – анестезиологами-реаниматологами как критерии эффективности респираторной поддержки. Тем не менее достоверное определение и квалифицированное восполнение текущих энергопотребностей пациентов в КС методом неинвазивного определения EtCO отражается в эффективности НП ТС пациентов в КС [5; 16; 23]. Своевременное возмещение энергозатрат пациентов в КС статистически значимо снижает частоту нозокомиальных инфекций [9], риск развития и прогрессирования СМОД [2].

Доказано, что пациенты в КС подвержены катаболизму с момента поступления в ОРИТ [2; 6; 8]. Это является результатом патофизиологических факторов (вторичный иммунодефицит, действие гормонов стресса и др.) и ограничения НП ТС как до, так и после поступления пациентов в ОРИТ [12–14]. Подобно описанной выше метаболической адаптации пациента к КС [13; 14], клеточная же адаптация к ограничению метаболических субстратов может происходить быстро и опосредуется Б, которые определяют уровни анаболических субстратов или клеточной энергии. Неоднородность популяции в степени и кинетике метаболических реакций, связанных с нутриентами, может быть определена только с помощью подробных многомерных анализов и их повторных измерений с течением времени. Тем не менее можно сделать несколько предположений, относящихся к разработке биомаркеров предвидения дисфункции метаболизма [17]. Во-первых, ткани различаются по своей реакции на метаболический стресс, и их реакция на доступность нутриентов, вероятно, будет разной. Например, катаболизм, необходимый для мобилизации аминокислот из

скелетных мышц, может быть адаптивным механизмом для поддержки других важных функций (например, иммуногенеза, теплообмена и др.), необходимых при КС [18]. Во-вторых, нарушение регуляции клеточного метаболизма, наблюдаемое в КС, может нарушить использование доступных нутриентов для производства АТФ или синтеза Б, а несвоевременная их доставка может подавлять адаптивные стресс-реакции [19]. В-третьих, генетические и эпигенетические вариации в механизмах, которые опосредуют доступность субстрата и энергии, чувствительность и метаболические реакции, могут объяснять энергетическую потребность определенного органа. В-четвертых, дефицит энергии и нутриентов, системная воспалительная реакция, дисфункция газообмена и кровообращения являются основными предикторами запуска танатогенеза, приводящими к тяжелым изменениям ОВ и энергии, которые не устраняются одной НП ТС пациентов. Следовательно, биомаркеры могут предсказывать величину, кинетику и гетерогенность метаболических реакций на НП ТС пациента, тем самым решая вопросы, касающиеся объема и содержания субстратов, используемых при НП. Следовательно, биомаркеры дисфункции системы метаболизма – перспективный подход к НП ТС пациентов в КС [17–19].

В настоящее время отмечается растущий интерес к оценке функционального состояния скелетных мышц или мышечной массы в качестве показателя реакции на НП ТС пациентов [20]. К ним относятся методы визуализации, которые могут быть выполнены у постели больного с использованием портативных технологий и включают ультразвуковую оценку толщины скелетных мышц [20] или обезжиренной массы [21], компьютерную томографию паравертебрального или конечностного соотношения жира и мышц. Например, протокол ультразвукового исследования позволяет врачам – анестезиологам-реаниматологам оценивать количественные и качественные изменения в скелетных мышцах у пациентов с протезированием функции внешнего дыхания путем ИВЛ [5], что особенно важно у пациентов в КС.

По данным многочисленных рандомизированных исследований пациентов ОРИТ различного профиля, нутритивная недостаточность регистрируется в 27–88% [11]. Современные обсервационные исследования выявили повсеместные дефекты НП критических пациентов и их связь с неблагоприятными клиническими исходами [24], т.к. доставка нутриентов и их использование для анаболического метаболизма играют ключевую роль в ИТ пациента в КС. Обсервационные исследования у детей [25] и взрослых [15] показали, что дефицит энергии и Б тесно связан с увеличением осложнений и смертности и что факторы, связанные с метаболической уязвимостью (например, критическая потеря массы тела), могут выявить тех пациентов, которые с наибольшей вероятностью ответят на оптимальную и своевременную НП ТС [26]. Указанные пациенты нуждаются в

последовательном, преемственном и системном подходе к иерархии энергетической ценности углеводородных субстратов, необходимых для восстановления и поддержания нарушенных ПМО [7; 26]. Ученый S.E. Harvey с соавторами [27] провели анализ эффективности НП ТС пациентов в условиях длительной ИВЛ, с учетом времени начала проведения НП. Авторами доказано, что нарушение последовательности, преемственности и системности в обеспечении пациентов энергией и нутриентами усугубляло энергетический голод, несмотря на усилия врачей – анестезиологов-реаниматологов [27]. Однако при соблюдении последовательности, преемственности и системности в обеспечении пациентов энергией и нутриентами, учеными отмечена статистически значимая положительная динамика показателей ПМО, что является ведущим критерием эффективности ИТ пациентов [28]. По данным публикаций авторов [29; 30] выявлено, что персонализированный подход врача – анестезиолога-реаниматолога к НП ТС пациентов в КС статистически значимо снижает риск развития метаболического стресса, а, значит, развития и прогрессирования СМОД [29; 30]. Клинические эксперты гайдлайнов по НП ТС пациентов рекомендуют раннее начало НП, особенно пациентов в ОРИТ, что необходимо для снижения риска развития и прогрессирования СМОД [31–33]. Цель ранней НП пациентов в ОРИТ – поддержание ТС, коррекция ПМО, недопущение прогрессирования вторичного иммунодефицита, состоятельность которых проявляется в сохранении эффективного спонтанного дыхания и кровообращения [34].

Таким образом, своевременная, системная, обоснованная коррекция ТС пациентов представляет для врача – анестезиолога-реаниматолога непростую, но рутинную задачу, от правильности решения которой в целом зависит исход КС. N. Hejazi и коллеги [35] в своем исследовании установили, что, несмотря на сбалансированную НП ТС пациентов при выходе из КС 58,62% испытывают дефицит как энергии, так и нутриентов, при этом у 28,8% пациентов уже имелась дисфункция системы метаболизма в момент развития КС и госпитализации в ОРИТ. В работах M. Engelen и соавторов [36] и K.B. Christopher [37] выявлена положительная корреляция между своевременной коррекцией ТС пациентов в КС и риском развития и прогрессирования СМОД. По данным авторов [38], установлено, что в группе пациентов, нуждающихся в длительной механической вентиляции легких, сохранение суточной физиологической потребности Б на массу тела критического пациента снижает риск развития танатогенеза. Однако, интерпретируя данные исследователей [39], необходимо указать, что кратное снижение или повышение суточной физиологической потребности Б на массу тела критического пациента не влияет на исход КС. Авторами публикации [40] изложена гипотеза, что наряду с увеличением суточной физиологической потребности Б на массу тела критического пациента и дополнительным внутривенным введением незаменимых аминокислот возможно снизить скорость катаболизма, но, учитывая малое количество

исследуемых, требуется дальнейшая оптимизация предложенной авторами методики НП. Следовательно, персонифицированная НП ТС пациентов в КС должна быть направлена на своевременную диагностику, восстановление и поддержание ПМО с целью предотвращения развития и прогрессирования СМОД.

Заключение. В основе дисфункции ОВ и энергии у пациентов в КС следует учитывать роль системы кровообращения как главного структурного компонента ПМО, т.к. методики исследования метаболизма не выявляют ее дисфункцию, что затрудняет проведение персонифицированной НП ТС. Следовательно, дисфункцию системы метаболизма необходимо искать в нарушении ПМО, как ведущего механизма развития КС, патогномоничным признаком которого является СМОД.

Список литературы

1. Садчиков Д.В., Кулигин А.В., Зеулина Е.Е. Функциональный системный подход к больному в критическом состоянии: учебное пособие. Саратов: Изд. центр Сарат. гос. мед. ун-та, 2021. С. 369-383.
2. Кулигин А.В., Зеулина Е.Е. Реанимация и интенсивная терапия у больных в коматозных состояниях: монография. Саратов: Изд. центр Сарат. гос. мед. ун-та, 2021. С. 74-141.
3. Бояринцев В.В., Евсеев М.А. Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента: руководство для врачей. СПб.: Онли-Пресс, 2017. 260 с.
4. Zeisel S.H. A conceptual framework for studying and investing in precision nutrition. *Frontiers in Genetics*. 2019. no. 10. 11 p.
5. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Крылов К.Ю., Лебединский К.М., Мазурок В.А., Николаенко Э.М., Ярошецкий А.И. Метаболический контроль и нутритивная поддержка у пациентов на длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Клинические рекомендации // Анетезиология и реаниматология. 2019. № 4. С. 5-19.
6. Пасечник И.Н., Щучко А.А., Скобелев Е.И. Клинические риски в отделении реанимации и интенсивной терапии: как обстоят дела с энтеральным питанием? // Анетезиология и реаниматология. 2022. № 2. С. 80-86.
7. Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Карась Р.К. Анаплеротические принципы нутриционной поддержки в клинике критических состояний // Медицина неотложных состояний. 2016. № 4 (75). С. 102-107.
8. Кулабухов В.В., Клеузович А.А., Кудрявцев А.Н. Особенности нутриционной терапии у пациентов в критическом состоянии хирургического профиля // Высокотехнологическая медицина. 2016. Т. 3. № 2. С. 31-39.

9. Heidegger C.P., Berger M.M., Graf S., Zingg W., Darmon P., Costanza M.C., Thibault R., Pichard C. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomized controlled clinical trial. *Lancet*. 2013. vol. 381. no. 9864. P. 385-393.
10. Петрова М.В., Сергеев И.В., Шестопалов А.Е., Лукьянец О.Б. Метаболические нарушения у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, обусловленном последствиями черепно-мозговой травмы // Вопросы питания. 2021. Т. 90. № 4. С. 103-111.
11. Kilner T., Bidgood E., Benham-Mirando S., Krol R., Brealey D. Nutritional support and mortality in critically ill adults a subset analysis of the calories trial. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2015. vol. 3. P. 284.
12. Макаровская Н.П., Кузьмич В.Г. Диагностический потенциал метода калнографии для оценки выраженности метаболических нарушений у пациентов ОРИТ // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 1. № S1. С. 81-84.
13. Arabi Y.M., Casaer M.P., Chapman M., Heyland D.K., Ichai C., Marik P.E., Martindale R.G., McClave S.A., Preiser J.C., Reignier J., Rice T.W., Berghe G.V., van Zanten A.V., Weijs P.J. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Med*. 2017. no. 43. P. 1239-1256.
14. Heyland D.K. Critical care nutrition support research: lessons learned from recent trials. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2013. vol. 16. no. 2. P. 176-181.
15. Rahman A., Hasan R.M., Agarwala R., Martin C., Day A.G., Heyland D.K. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: further validation of the «modified NUTRIC» nutritional risk assessment tool. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016. no. 35. P. 158-162.
16. Крылов К.Ю., Сергеев И.А., Яковлева А.В., Ягубян Р.С., Яковлев А.А., Петрова М.В. Роль непрямой калориметрии в лечении и реабилитации пациентов в длительном бессознательном состоянии после повреждения головного мозга // Клиническое питание и метаболизм. 2020. Т. 1. № 1. С. 10-16.
17. Stoppe C., Wendt S., Mehta N.M., Compher C., Preiser J.C., Heyland D.K., Kristof A.S. Biomarkers in critical care nutrition. *Critical Care*. 2020. vol. 12. no. 24 (1). P. 499.
18. Conway S.R., Wong H.R. Biomarker panels in critical care. *Critical Care Clinics*. 2020. no. 36. P. 89-104.
19. Ware L.B. Biomarkers in critical illness: new insights and challenges for the future. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017. no. 196. P. 944-945.
20. Parent B., Seaton M., O'Keefe G.E. Biochemical markers of nutrition support in critically ill trauma victims. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2018. no. 42. P. 335-342.

21. Looijaard W., Molinger J., Weijs P.J.M. Measuring and monitoring lean body mass in critical illness. *Current Opinion in Critical Care*. 2018. no. 24. P. 241-247.
22. Орлов Ю.П., Свиридов С.В., Какуля Е.Н. Патофизиологические аспекты кислорода, гипоксии и свободнорадикального окисления при критических состояниях // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2. № 2. С. 66-79.
23. Weir J.B. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *Journal of Physiology*. 1949. no. 109. P. 1-9.
24. Heyland D.K., Weijs P.J., Coss-Bu J.A., Taylor B., Kristof A.S., O'Keefe G.E., Martindale R.G. Protein delivery in the intensive care unit: optimal or suboptimal? *Nutrition in Clinical Practice*. 2017. vol. 32. P. 58-71.
25. Werner J., Christopher K.B., Annane D., Casaer M.P., Coopersmith C.M., Deane A.M., Waele E.D., Elke G., Ichai C., Karvellas C.J., McClave S.A., Oudemans-van Straaten H.M., Rooyackers O., Stapleton R.D., Takala J., van Zanten A., Wischmeyer P.E., Preiser J.C., Vincent J.L. Metabolic support in the critically ill: a consensus of 19. *Critical Care Medicine*. 2019. no. 23. P. 318.
26. Галушко О.А. Нутритивная поддержка больных в отделении интенсивной терапии: старые правила и новые возможности // Медицина неотложных состояний. 2015. Т. 4. № 67. С. 58-62.
27. Harvey S.E., Parrott F., Harrison D.A., Sadique M.Z., Grieve R.D., Canter R.R., McLennan B.K., Tan J.C., Bear D.E., Segaran E., Beale R., Bellingan G., Leonard R., Mythen M.G., Rowan K.M. A multicentre, randomised controlled trial comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early nutritional support via the parenteral versus the enteral route in critically ill patients (CALORIES). *Health Technology Assessment*. 2016. vol. 20. no. 28. P. 1-144.
28. Sun D.L., Li W.M., Li S.M., Cen Y.Y., Lin Y.Y., Xu Q.W., Li Y.J., Sun Y.B., Qi Y.X., Yang T., Lu Q.P., Xu P.Y. Impact of nutritional support that does and does not meet guideline standards on clinical outcome in surgical patients at nutritional risk: a prospective cohort study. *Nutrition Journal*. 2015. vol. 15. no. 1. P. 78.
29. Heyland D.K., Patel J., Bear D., Sacks G., Nixdorf H., Dolan J., Aloupis M., Licastro K., Jovanovic V., Rice T.W., Compher C. The effect of higher protein dosing in critically ill patients: a multicenter registry-based randomized trial: the EFFORT trial. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019. no. 43. P. 326-334.
30. Dhaliwal R., Cahill N., Lemieux M., Heyland D.K. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. *Nutrition in Clinical Practice*. 2014. vol. 29. no. 1. P. 29-43.
31. Wischmeyer P.E., Hasselmann M., Kummerlen C., Kozar R., Kutsogiannis D.J., Karvellas C.J., Besecker B., Evans D.K., Preiser J.-C., Gramlich L., Jeejeebhoy K., 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. *Critical Care Medicine*. 2017. no. 21. P. 142.
32. 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. 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.). *Critical Care Medicine*. 2016. no. 44. P. 390-438.
33. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejo J.C., Pichard C., Preiser J.C., Zanten A., Oczkowski S., Szczechlik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. 2019. no. 38. P. 48-79.
34. Puthucheary Z.A., Rawal J., McPhail M., Connolly B., Ratnayake G., Chan P., Hopkinson N.S., Phadke R., Dew T., Sidhu P.S., Velloso C., Seymour J., Agley C.C., Selby A., Limb M., Edwards L.M., Smith K., Rowlerson A., Rennie M.J., Moxham J., Harridge S.D., Hart N., Montgomery H.E. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *Journal of the American Medical Association*. 2013. vol. 310. no. 15. P. 1591-1600.
35. Hejazi N., Mazloom Z., Zand F., Rezaianzadeh A., Amini A. Nutritional Assessment in Critically Ill Patients. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2016. vol. 41. no. 3. P. 171-179.
36. Engelen M., Ten Have G.A.M., Thaden J.J., Deutz N.E.P. New advances in stable tracer methods to assess whole-body protein and amino acid metabolism. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2019. no. 22. P. 337-346.
37. Christopher K.B. Nutritional metabolomics in critical illness. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018. no. 21. P. 121-125.
38. Weijs P.J., Stapel S.N., de Groot S.D., Driessen R.H., de Jong E., Girbes A.R., Strack van Schijndel R.J., Beishuizen A. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012. vol. 36. no. 1. P. 60-68.
39. Allingstrup M.J., Esmailzadeh N., Wilkens Knudsen A., Espersen K., Hartvig Jensen T., Wiis J., Perner A., Kondrup J. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in ICU patients. *Clinical Nutrition*. 2012. no. 31 (4). P. 462-468.
40. Liebau F., Sundström M., van Loon L.J., Werner J., Rooyackers O. Shortterm amino acid infusion improves protein balance in critically ill patients. *Critical Care*. 2015. no. 19. P. 106.