

Особенности нутритивного статуса и возможности клинического питания в профилактике и лечении пролежней у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии

Н. П. Шень^{*, 1}, доктор медицинских наук, профессор

В. А. Кисляков^{**}, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАЕН

О. С. Грицевич^{***}

Д. В. Ковалев[#], доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Новикова^{##}

^{*} ГБУЗ ТО ОКБ № 1, Тюмень, Россия

^{**} ГБУЗ ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва, Россия

^{***} ФГАОУ ВО РУТ (МИИТ), Москва, Россия

[#] ГБУЗ НПЦ СМПД им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, Москва, Россия

^{##} ООО «Нутриция», Москва, Россия

Резюме. Пролежни являются нередким страданием у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, неврологии и реабилитации после критических состояний, включая травмы, острые нарушения мозгового кровообращения и абдоминальную хирургию. Несмотря на то, что во всем мире создано достаточное количество раневых покрытий, предупреждающих и способствующих заживлению ран, возникающих в результате давления на мягкие ткани, особенности нутритивного статуса и клинического питания обсуждаются редко. Хронические раны (пролежни и трофические язвы) значительно снижают качество жизни пациентов и ложатся тяжким бременем на систему здравоохранения. В патогенезе развития пролежней задействованы как внешние (хроническое сдавливание ткани, покрывающей костный выступ, трение или смещение тела, воздействие влаги, неподвижность), так и внутренние факторы — артериальная гипертензия, сахарный диабет, возраст, недостаточность питания и др. Неполноценное питание является общепринятым фактором риска развития хронически не заживающих ран у разных групп пациентов. Доказано, что у лиц с хроническими ранами, включая пролежни, показатели шкал Nutrition Screening Initiative и Norton хуже, чем у аналогичных пациентов без пролежней, а группы населения, подверженные риску развития хронических ран, также являются группами с высоким риском неполноценного питания. Специально для таких случаев был разработан высокопротеиновый, энергетически насыщенный готовый к применению энтеральный питательный продукт для зондового питания. Он является полноценным средством энтерального питания с инновационной композицией питательных веществ, предназначенным для пациентов с хроническими ранами, в том числе пролежнями, или повышенным риском их развития. Энтеральный питательный продукт для зондового питания обогащен многими питательными веществами, играющими важную роль в заживлении ран (аргинин, витамины А, С и Е, другие антиоксиданты и цинк). Он также содержит микронутриенты, которых зачастую не хватает многим больным с повышенным риском развития пролежней и длительно незаживающих ран, например пациентам, лежащим в стационаре и, в частности, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (в том числе с коронавирусной инфекцией), или пожилым людям.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, пролежни, нутритивная поддержка, энтеральное питание, микронутриенты.

Для цитирования: Шень Н. П., Кисляков В. А., Грицевич О. С., Ковалев Д. В., Новикова Т. В. Особенности нутритивного статуса и возможности клинического питания в профилактике и лечении пролежней у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии // Лечащий Врач. 2020; 12 (23): 46–54. DOI: 10.26295/OS.2020.73.68.010

Features of nutritional status and the possibility of clinical nutrition in the prevention and treatment of pressure ulcers in patients in intensive care units

N. P. Shen^{*, 1}, V. A. Kislyakov^{**}, O. S. Gritsevich^{***}, D. V. Kovalev[#], T. V. Novikova^{##}

^{*} State budgetary healthcare institution Tyumen Region «Regional Clinical Hospital No. 1», Tyumen, Russia

^{**} State budgetary institution of health care of the city of Moscow «City Clinical Hospital named after A. K. Eramishantseva of the Moscow City Health Department», Moscow, Russia

^{***} Russian University of Transport (MIIT), Moscow, Russia

¹ Контактная информация: nataliashen@rambler.ru

Research and practice center for specialized medical care for children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Moscow city health

Department, Moscow, Russia

Nutricia, Moscow, Russia

Abstract. Pressure sores are a common affliction for patients in intensive care units, neurology, and rehabilitation after critical conditions, including trauma, acute cerebrovascular accidents and abdominal surgery. Despite the fact that a sufficient number of wound dressings have been created around the world to prevent and promote healing of wounds resulting from pressure on soft tissues, the features of nutritional status and clinical nutrition are rarely discussed. Chronic wounds (pressure sores and trophic ulcers) significantly reduce the quality of life of patients and place a heavy burden on the health care system. In the pathogenesis of the development of pressure sores, both external factors (chronic compression of the tissue covering the bone protrusion, friction or displacement of the body, exposure to moisture, immobility) and internal factors are involved — arterial hypertension, diabetes mellitus, age, malnutrition, etc. Malnutrition is a common factor the risk of developing chronically non-healing wounds in different groups of patients. Individuals with chronic wounds, including pressure sores, have been shown to perform worse on the Nutrition Screening Initiative and Norton than comparable patients without pressure sores, and populations at risk of developing chronic wounds are also at high risk of malnutrition. A high-protein, energy-rich, ready-to-use enteral tube feeding nutritional product has been specially developed for these cases. It is a complete enteral nutritional supplement with an innovative nutrient composition for patients with chronic wounds, including pressure sores, or at increased risk of developing them. It is fortified with many nutrients that play an important role in wound healing (arginine, vitamins A, C and E, other antioxidants, and zinc). The enteral tube feeding nutritional product also contains micronutrients that are often lacking in many patients with an increased risk of pressure sores and long-term non-healing wounds, for example, patients in hospital and in particular in intensive care units (including those with coronavirus infection), or the elderly.

Keywords: nutrition deficiencies, bedsores, pressure sores, nutritional support, enteral nutrition, micronutrients.

For citation: Shen N. P., Kislyakov V. A., Gritsevich O. S., Kovalev D. V., Novikova T. V. *Features of nutritional status and the possibility of clinical nutrition in the prevention and treatment of pressure ulcers in patients in intensive care units // Lechaschy Vrach. 2020; 12 (23): 46-54. DOI: 10.26295/OS.2020.73.68.010*

Проблема пролежней является чрезвычайно актуальной и междисциплинарной, между тем именно в отделениях реанимации и интенсивной терапии трофические нарушения нередко принимают фатальный характер, и больные с длительно незаживающими ранами становятся угрожаемыми по формированию неблагоприятного исхода. Изучению проблемы пролежней посвящено сравнительно небольшое количество исследований, но даже они свидетельствуют о многогранности проблемы. Так, А. М. Al Aboud, В. Manna [1] отмечают, что именно командный подход к проблеме поможет рассчитывать на лучшие результаты, а в основе ее решения должна находиться не хирургическая тактика, а диагностика предрасположенности и коррекция двигательной активности и нутритивного статуса. В том случае, если мы имеем дело со свершившимся фактом, необходимо обращать внимание на инфекционные осложнения, наличие хронических заболеваний, таких как сахарный диабет и дефицит питательных веществ, в частности не только макро-, но и микронутриентов — таких как аргинин, цинк и селен, витамины С, D и Е. Важное значение имеют нарушения микроциркуляции и нарушенная перфузия кислорода, как глобальная, так и локальная [2-7].

Заживление раны представляет собой единый динамический процесс, который начинается с момента повреждения и заканчивается восстановлением целостности ткани. В норме каждая рана проходит через определенную последовательность этапов репарации, которые заранее запрограммированы на клеточном уровне (воспаление, пролиферация, ремоделирование). Когда этапы репарации нарушаются, возникает риск формирования хронических ран. В отличие от острых, хронические раны, такие как пролежни и трофические язвы (артериальные, венозные, диабетические), заживают медленно, значительно снижая качество жизни пациентов и ложась тяжким бременем на систему здравоохранения [3-5]. Затраты на лечение таких пациентов заметно возрастают за счет более длительного пребывания в стационаре, комплексной и интенсивной врачебной и медсестринской помощи и высокой частоты развития инфекционных осложнений.

Статистика заболеваемости

Показатели распространенности данной патологии в разных странах и учреждениях отличаются в зависимости от диагноза пациента и предпринимаемых на местах мер профилактики. Статистика частоты развития пролежней в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) России, также как и в странах СНГ, практически отсутствует. Единственное доступное нам российское исследование было проведено в 2013-2014 гг. в отделении анестезиологии и реанимации ФГБУ ФЦССХ Минздрава России (Астрахань), где получили лечение 3163 пациента, из них пролежни зафиксированы у 38 больных (1,2%). В 2014 г. из 1232 пациентов пролежни зафиксированы у 22 человек (1,78%) [14].

В странах СНГ в основном ссылаются на крупномасштабные международные исследования. Так, Л. А. Мальцева с соавт. [9] отмечают, что в США ежегодно пролежни регистрируются у 2,5 млн пациентов, а экономические затраты на их лечение составляют от 9,1 до 11,6 млрд долларов в год. Лечение одного пациента оценивают в 20 000-151 000 долларов. Около 60 000 пациентов умирают ежегодно вследствие осложнений пролежней (остеомиелиты, целлюлиты, сепсис). Н. В. Туркина с соавт., М. Д. Дибиров с соавт. также ссылаются на данные из развитых стран, в которых статистика примерно одинаковая и составляет около 16% осложнений других заболеваний, а летальность колеблется в пределах 21-88,1% [10, 11].

В 2000 г. Европейская консультативная группа по пролежням провела исследование их распространенности в больницах пяти европейских стран (EPUAP, 2002) при участии 5947 пациентов. Уровень распространенности варьировал от 8,3% в Италии до 22,9% в Швеции. В Португалии, Великобритании и Бельгии исследуемый показатель составил 12,5%, 21,8% и 21,1% соответственно, а общая распространенность во всех пяти странах составила 18,1% [12].

Масштабные последствия

Пролежни являются результатом многофакторного патогенеза с участием как внешних (хроническое сдавливание ткани, покрывающей костный выступ, трение или смещение тела, воздействие влаги, неподвижность), так и внутренних

факторов — недостаточность питания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, старший возраст и другие. Наличие пролежней ассоциировано с рядом клинически значимых неблагоприятных исходов для пациентов. Так, например, стало известно, что риск смерти у таких больных повышен в 3 или даже 6 раз. Кроме того, у данной категории пациентов также распространены инфекции, обезвоживание, анемия и нарушения баланса электролитов.

Пролежни являются одним из четырех наиболее дорогостоящих заболеваний (наряду с онкологией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и СПИДом) в Нидерландах. В Великобритании, согласно данным, на уход за пролежнями приходится 4% от общей суммы расходов на систему здравоохранения, что эквивалентно затратам на лечение психических заболеваний или общей стоимости амбулаторного медицинского обслуживания [13, 14].

Прогноз заболевания

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что в реабилитационном отделении умирают примерно 67% пациентов со сформировавшимися пролежнями и лишь 15% — с их повышенным риском, но без развившихся пролежней [15, 16]. Доказано, что пациенты, у которых пролежни появились в первые 6 недель госпитализации, умирают в 3 раза чаще по сравнению с теми больными, у которых к этому сроку ничего подобного на коже не обнаруживалось. Развитие пролежней в течение 3 месяцев после поступления в учреждение длительного ухода было ассоциировано с уровнем смертности в 92% случаев, при этом среди больных без пролежней умирали лишь 4% [17, 18].

Неполноценное питание как фактор развития пролежней

Неполноценное питание является общепризнанным фактором риска развития хронических ран. Доказано, что у пациентов с хроническими ранами, включая пролежни, показатели шкал Nutrition Screening Initiative и Norton хуже, чем у аналогичных больных без пролежней, а группы населения с повышенной вероятностью развития хронических ран

также имеют и высокий риск неполноценного питания. Например, считается, что 64% пожилых людей, госпитализированных с переломом шейки бедренной кости, питаются неадекватно [19].

Нутритивная недостаточность и неадекватное потребление пищи — ключевые факторы риска развития пролежней и нарушения заживления ран. Ряд исследований, включая Национальное исследование длительного лечения пролежней, показали, что потеря веса и недостаточное питание были связаны с более высоким риском развития пролежней [20–22]. Stratton и соавт. в 2005 г. в рамках систематического обзора и метаанализа исследовали преимущества нутритивной поддержки у пациентов с риском развития пролежней. Оральная и энтеральная поддержка была основным направлением в их предотвращении [23]. Fry и соавт. описали, что предшествующее недоедание и дефицит микронутриентов и/или потеря веса были существенными прогностическими индикаторами риска развития пролежней [24]. В Японии Iizaka и соавт. наблюдали, что 58,7% пациентов с пролежнями в возрасте 65 лет и старше, получающих лечение на дому, страдали от недоедания [25]. Blanc и соавт. отметили, что возраст от 65 лет и старше является фактором риска развития пролежней, а J. Cox и L. Rasmussen предположили, что диспропорции в энергии, белке и других питательных веществах ведут к нежелательному воздействию на структуру тканей [26, 27].

В исследовании Montalcini и соавт. было замечено, что уровень сывороточного альбумина < 3,1 г/дл предопределял образование пролежней и был связан с более высокой смертностью [28]. Тесная связь между непреднамеренной потерей веса (5–10%) и развитием пролежней была показана в ряде исследований, проведенных в Европе. Так, была исследована популяция людей в домах престарелых и больницах Германии. Тот факт, что пациенты с недоеданием и множественными сопутствующими заболеваниями подвержены повышенному риску развития пролежней, был заявлен на Национальной конференции по консенсусу в отношении пролежней в 2014 г. [27, 28]. Потеря веса была определена как фактор риска смертности пожилых пациентов. Снижение массы тела на 5% в течение 30 дней было связано с более высоким риском смертности [29–31].

Роль нутритивной поддержки при лечении хронических ран и пролежней: в ключевой позиции — белок и микронутриенты

Как уже говорилось выше, при хронических ранах (в отличие от острых) процесс регенерации и восстановления тканей лишается упорядоченности и затягивается, становясь болезненным для пациентов. Нормальный процесс заживления может нарушаться из-за чрезмерной бактериальной нагрузки, неправильного баланса влаги, недостаточного кровоснабжения соответствующего участка и неполноценного питания. В дополнение к надлежащему уходу за хронической раной и ее местному лечению, комплексный подход к терапии в подобных случаях требует повышенного внимания к питанию пациента; тем не менее именно этому вопросу обычно уделяют мало внимания или не придают ему значения вовсе.

Дефицит питательных веществ ослабляет ранозаживляющие возможности организма и лишает его ресурсов для борьбы с раневой инфекцией. Адекватная белковая дотация жизненно необходима для полноценного функционирования тромбоцитов, пролиферации фибробластов,

Таблица 1

Меры предосторожности и противопоказания при назначении продукта Нутризон Эдванст Кубизон

Противопоказания к назначению продукта Нутризон Эдванст Кубизон	Противопоказания к энтеральному питанию: больные в критическом состоянии, у которых наблюдается:
Дети до трех лет	Неконтролируемый шок
Тяжелый сепсис (APACHE II >15)	Неконтролируемые гипоксия и ацидоз
Неспособность пациента переносить достаточное количество питательных веществ (> 2500 мл/72 ч), вводимых энтерально	Неконтролируемое кровотечение из верхних отделов ЖКТ
Аллергия на коровье молоко	Желудочный аспират > 500 мл/6 ч
Галактоземия	Ишемия кишечника или его непроходимость
Не подходит для внутривенного применения	Синдром абдоминальной компрессии
Не подходит для пациентов, нуждающихся в диете без клетчатки	Свищ с большим выходом без дистального доступа к кормлению

Таблица 2

Содержание макронутриентов в продукте Нутризон Эдванст Кубизон в расчете на 100 ккал/мл и типичную суточную норму в 2000 ккал/мл

Питательное вещество	Единица измерения	Кубизон на 100 ккал	Кубизон на 100 мл	Кубизон на суточную норму в 2000 ккал
Энергетическая ценность	ккал	100	104	2000
Белок (эквиваленты)	г	5,23	5,5	104,6
Азот	г	0,93	1,0	18,6
Казеин	г	4,51	4,7	90,2
Соя	г	0,08	0,1	1,6
L-аргинин	г	0,82	0,85	16,4
Углеводы	г	12,0	12,5	240
	% энерг. ценности	47,3	47,3	47,3
Полисахариды	г	10,6	11,0	212
Лактоза	г	< 0,025	< 0,025	< 0,5
Жиры	г	3,12	3,3	62,4
Пищевые волокна	г	1,44	1,5	28,8

образования капилляров, синтеза коллагена, эластина и протеогликанов, образующих основное вещество межклеточного матрикса. В конечном итоге дефицит белка может продлевать воспалительную фазу и задерживать заживление ран, с чем ассоциированы также низкие уровни альбумина в сыворотке крови.

Хотя идеальное потребление питательных веществ для ускорения заживления ран неизвестно, зарегистрированы повышенные потребности в энергии, белке, цинке и витаминах А, С и Е. Пероральные пищевые добавки с высоким содержанием протеина эффективны в снижении частоты пролежней на 25% у пациентов из группы риска. Белки являются наиболее важными макронутриентами, поскольку необходимы для восстановления тканей. Они жизненно важны для поддержания положительного баланса азота и на всех этапах заживления ран, включая пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, ангиогенез и иммунную функцию.

В составах для энтерального питания белок может быть в форме интактных и гидролизированных белков или свободных аминокислот. NPUAP/EPUAP рекомендуют общее потребление белка для заживления пролежней от 1,25 до 1,5 г/кг массы тела в день. Для пациентов с пролежнями стадии III/IV предлагаемый уровень составляет 1,5–2,0 г/кг в зависимости от размера пролежней и общей потери белка из дренирующихся ран [27]. В исследовании Т. Crowe группа, получавшая больше белка (1,8 г на кг веса тела), продемонстрировала почти в 2 раза большую скорость выздоровления, чем группа, рандомизированная для более низкого потребления белка (1,2 г на кг веса тела) [32].

Повышенное потребление белка связано с ускорением заживления [33, 34]. Диетический белок имеет принципиальное значение для пожилых людей из-за изменений состава тела, которые происходят с возрастом и снижением уровня активности. Недавние исследования показывают, что основная потребность в экзогенном белке у пожилых людей составляет минимум 1,0 г/кг массы тела, а не 0,8 г/кг, как у здоровых взрослых [35]. Рекомендации по дополнительной дотации белка варьируют в зависимости от стадии пролежня: на стадиях I и II – 1–1,4 г/кг, на III и IV – 1,5–2,0 г/кг, а максимальное требование составляет 2,2 г/кг [27]. В другом исследовании изучается азотный баланс и предлагается средняя потребность в белке 0,95 г/кг. Безопасность этих требований также должна быть оценена, поскольку чрезмерное

потребление белка может иметь негативные последствия для слабых и пожилых пациентов, такие как повышение синтеза мочевины в печени и снижение функции почек. Расчетная потребность в энергии (30 ккал/кг) и средняя потребность в белке (0,95 г/кг) имели адекватную клиническую ценность как минимальные требования для поддержания нутритивного статуса и ускорения заживления ран у пожилых пациентов с пролежнями [32].

Аргинин и глутамин являются незаменимыми аминокислотами в тяжелой фазе стресса, такой как травма, сепсис и/или пролежни [36]. Аргинин стимулирует секрецию инсулина, ускоряет заживление ран и предотвращает развитие пролежней. Он стимулирует транспорт аминокислот в клетки тканей и поддерживает производство белков в клетке. Аргинин действует как субстрат для синтеза белка, пролиферации клеток, репарации коллагена, повышения функции Т-лимфоцитов и способствует положительному балансу азота. Он также является биологическим предшественником оксида азота, который обладает мощными сосудорасширяющими, антибактериальными и ангиогенными свойствами; все эти факторы важны для заживления ран.

При диабете в раневой среде снижается синтез оксида азота, и, поскольку аргинин является единственным субстратом для его синтеза, ранее была выдвинута гипотеза о том, что добавление аргинина может ускорить заживление ран за счет увеличения производства оксида азота [32]. Вместе с тем максимальная безопасная доза аргинина для заживления ран еще не установлена. В исследовании G. Langer и соавт. в общей сложности 30 г аргинина аспартата, содержащего 17 г аргинина, были назначены пациентам перорально в 3 приема в течение 2 недель без каких-либо осложнений. Кроме того, была испытана доза 36,2 г L-аргинина перорально ежедневно в течение 5 дней, также без каких-либо побочных эффектов [37]. Таким образом, дополнительная дотация аминокислот с аргинином и глутамином может быть рассмотрена в качестве целенаправленной нутритивной коррекции пролежней у пациентов с существующими дефектами кожи или высоким риском их развития.

Между тем следует проявлять осторожность при добавлении аргинина тяжелобольным пациентам с сепсисом. Аргининовая кислота может способствовать нестабильности гемодинамики при системной воспалительной реакции [27]. L-аргинин является условно незаменимой аминокислотой в катаболических условиях и субстратом для производства

оксида азота (NO), однако его использование при сепсисе вызывает споры. В исследовании S. A. Tanuseputero и соавт. было изучено влияние внутривенного введения аргинина на модуляцию активности инфламмосомы NLRP3 в отношении прогрессирования септического повреждения почек [38]. Результаты экспериментального исследования на животных показали, что аргинин не ухудшал течение процесса, а, напротив, уменьшал показатели острого почечного повреждения. Не наблюдалось разницы в выживаемости между двумя септическими группами через 24 часа после введения или не введения аргинина. Повреждение почечных канальцев изучалось в группах сепсиса через 12 и 24 часа, на его наличие указывало образование вакуолей и отслоение эпителиальных клеток канальцев. Вместе с тем группы, получавшие аргинин, имели значительно более низкие баллы повреждения почек по сравнению с группами контроля через 24 часа. С учетом того, что у людей пожилого и старческого возраста повреждение и дисфункция почек — одна из наиболее частых патологий, проведенное исследование обнадеживает в отношении перспектив протекции не только пролежней, но и обусловленного патологическим состоянием прогрессирования почечного повреждения.

В современной нутрициологии дополнительная дотация аргинина, как правило, рекомендуется с оговоркой «кроме сепсиса». Действительно, на сегодняшний день существуют разногласия по поводу приема добавок аргинина у пациентов в критическом состоянии, особенно у пациентов с сепсисом. Исследование Bertolini и соавт. показало, что уровень смертности увеличивался у пациентов с сепсисом, получавших лечение аргинином [39]. Однако некоторые клинические исследования показали, что инфузия аргинина не приводит к каким-либо неблагоприятным изменениям гемодинамических параметров [40, 41]. Последние данные свидетельствуют о том, что дополнительная дотация аргинина как энтеральным, так и парентеральным путем является безопасной и может быть полезной для пациентов с сепсисом [40]. Сепсис сегодня рассматривается как состояние дефицита аргинина [41], а снижение его уровня при сепсисе может быть связано с повышением потребности в аминокислотах для синтеза белка [41] или активацией миелоидных супрессорных клеток, которые могут усиливать активность аргиназы и в целом поддерживать самовоспроизводящийся цикл хронической иммуносупрессии, характерной для персистирующей полиорганной дисфункции [42].

Важной субстанцией для коррекции дефицитного состояния при полиорганной дисфункции и коморбидности является глутамин. Он рассматривается как источник репарации фибробластов и эпителиальных клеток, в том числе и ворсинчатого эпителия желудочно-кишечного тракта [43]. Максимальная безопасная доза глутамина была установлена на уровне 0,57 г/кг массы тела в день [44]. Между тем не было показано, что дополнительная его дотация увеличивает эффективность заживления ран напрямую [45]. Можно предполагать, что глутамин, выступая в качестве энтеропротектора и дополнительного источника белка, позволяет существенно повысить эффективность энтерального питания пациентов и тем самым опосредованно повлиять и на коррекцию трофических расстройств.

Безусловно, необходимы дополнительные исследования для изучения эффектов аргинина и глутамина при заживлении пролежней. Многие микроэлементы, в том числе и упомянутые выше, обладают антиоксидантными свойствами, способствуют синтезу коллагена и усиливают реакцию иммунной системы. В ишемизированной ткани внутри пролежней образуются большие количества свободных радикалов. Некоторые микронутриенты, такие как селен и витамины А, С и Е, могут дезактивировать свободные радикалы и потенциально ускорять заживление ран [46]. Если пероральный прием недостаточен или неосуществим, рассматривается возможность энтерального или парентерального питания.

Возможности клинического питания Нутризон Эдванст Кубизон в профилактике и лечении пролежней

Для лечения пациентов с хроническими ранами (в том числе пролежнями на всех стадиях) или риском их развития и полностью либо частично функционирующим желудочно-кишечным трактом разработан высокопротеиновый, энергетически насыщенный энтеральный питательный продукт в жидкой форме — Нутризон Эдванст Кубизон (Nutrison Advanced Cubison). Этот полноценный продукт для энтерального питания с инновационной композицией питательных веществ обогащен нутриентами, которые игра-

Таблица 3 Состав микронутриентов продукта Нутризон Эдванст Кубизон в расчете на 100 ккал/мл и на типичную суточную норму в 2000 ккал/мл				
Питательное вещество	Единица измерения	Нутризон Эдванст Кубизон на 100 ккал	Нутризон Эдванст Кубизон на 100 мл	Нутризон Эдванст Кубизон (2000 ккал)
Минералы:				
Натрий	мг	96,0	100	1920
Калий	мг	144	150	2880
Хлор	мг	120	125	2400
Кальций	мг	76,8	80	1536
Фосфор	мг	69,2	72	1384
Магний	мг	21,7	23	434
Микроэлементы:				
Железо	мг	1,54	1,6	31
Цинк	мг	1,92	2,0	38
Медь	мкг	190	200	3800
Марганец	мг	0,36	0,38	7,2
Фтор	мг	0,10	0,10	2
Молибден	мкг	9,60	10	192
Селен	мкг	9,22	9,6	184
Хром	мкг	6,44	6,7	129
Йод	мкг	12,5	13	250
Витамины:				
Витамин А	мкг RE	78,8	82	1576
Каротиноиды	мг	0,22	0,23	4,4
Витамин D	мкг	0,67	0,70	13,4
Витамин E	мг αTE	7,20	7,5	144
Витамин K	мкг	5,09	5,3	102
Тиамин	мг	0,14	0,15	2,8
Рибофлавин	мг	0,18	0,19	3,6
Ниацин	мг NE	1,73	1,8	35
Пантотеновая кислота	мг	0,51	0,53	10
Витамин B ₆	мг	0,19	0,20	3,8
Фолиевая кислота	мкг	28,8	30	576
Витамин B ₁₂	мкг	0,23	0,24	4,6
Биотин	мкг	3,84	4	77
Витамин C	мг	36,0	38	720
Холин	мг	35,2	37	704

ют важную роль в заживлении ран (в том числе аргинином, витаминами А, С и Е, другими антиоксидантами и цинком). Как было указано выше, дефицит данных веществ наблюдается у многих пациентов с повышенным риском развития хронических ран, включая пролежни, например у больных, лежащих в отделении реанимации. Являясь полноценным продуктом питания, Нутризон Эдванст Кубизон подходит данной категории пациентов при условии стабильных показателей гемодинамики в качестве единственного его источника (табл. 1-5).

К ключевым особенностям продукта Нутризон Эдванст Кубизон относятся высокое содержание белка (5,5 г на 100 мл) для удовлетворения повышенных потребностей организма, снижения катаболических процессов, а также более быстрого и эффективного заживления ран. Продукт также обогащен аргинином (0,85 г общего аргинина на 100 мл; 17 г общего аргинина на 2000 мл) для стимуляции заживления ран путем образования коллагена, увеличения натяжения раны и активации иммунных реакций. В продукте также имеется повышенное содержание ряда микронутриентов по сравнению со стандартным питанием для зондового кормления. Введение в формулу продукта Нутризон Эдванст Кубизон других макро- и микронутриентов обеспечивает сбалансированность питания при критических состояниях и хронической полиорганной недостаточности.

Энергетическая ценность продукта Нутризон Эдванст Кубизон составляет 1,04 ккал/мл, что соответственно дает 104 ккал на 100 мл. Таким образом, у пациентов с риском развития хронической полиорганной дисфункции или ее наличием при проведении энтерального питания не будут превышены соотношения белка и энергии, так как было доказано, что для коррекции белково-энергетической недостаточности у пациентов, находящихся в отделениях реанимации, или лежащих превышение энергопотребности ведет к худшим результатам лечения [47].

Аргинин — одна из важнейших аминокислот для заживления ран, поэтому ее концентрация в продукте Нутризон Эдванст Кубизон выше, чем в других средствах для энтерального питания. 100 мл смеси Нутризон Эдванст Кубизон поставляют в организм пациента в общей сложности 0,85 г аргинина. Ежедневное потребление 1500-2000 калорий за счет смеси Нутризон Эдванст Кубизон обеспечивает поступление в организм больного 12-16 г аргинина. Дополнительными микронутриентами, которыми обогащен Нутризон Эдванст Кубизон, являются цинк, селен, витамины С, D и Е. В сравнении с имеющимися продуктами для энтерального зондового питания Нутризон Эдванст Кубизон обогащен ими в объеме не только физиологической потребности, но и с расчетом на стресс-индуцированное повышенное потребление и сниженный синтез.

Специализированная нутритивная поддержка является важным дополнением к терапии пролежней, о чем свидетельствуют результаты исследований и ее присутствие в международных рекомендациях по профилактике и лечению пролежней [51].

Основная цель специализированной нутритивной поддержки пациентов с пролежнями — минимизировать эффекты катаболизма, одновременно поддерживая требования анаболической фазы заживления. Это преимущественно включает обеспечение адекватным белком и энергией для достижения положительного баланса азота, коррекции белково-энергетической недостаточности и дополнение формулы особыми микронутриентами для улучшения заживления ран.

Изучение преимуществ специальных смесей для нутритивной поддержки, разработанных для лечения пролежней, по сравнению со стандартным диетическим подходом подтверждено в 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании [12]. В нем приняли участие 28 пожилых пациентов, находившихся в стационаре с недавно возникшими пролежнями II, III и IV степени (за 0-1 месяц до начала исследования), которые получали дополнительную нутритивную поддержку в виде смесей из расчета 30 ккал/кг в сутки. Отобранные группы были сопоставимы по возрасту, полу, нутритивному статусу, режиму перорального приема, типу кормления и выраженности пролежней.

Критериями исключения были наличие заболевания в острой фазе (например, острой инфекции) или хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, заболевания периферических сосудов, аутоиммунные или неопластические состояния, потенциально влияющие на диетическое вмешательство и процесс заживления; использование иммунодепрессантов; развитие пролежней более 1 месяца до обследования и несоблюдение диеты (более > 85%).

Пациенты в группе контроля (n = 15) получали стандартное питание: больничную диету или стандартный продукт для энтерального питания/зондовый стол (Нутризон Эдванст Кубизон) из расчета 16% калорий из белка, в то время как остальные 13 пациентов (группа вмешательства) получали специализированное лечебное питание, разработанное для заживления пролежней, обогащенное белком (20% от общей калорийности), аргинином, цинком и витамином в 2 группах:

1. Участникам, которые питались перорально, давали по две бутылки (400 мл) высокоэнергетического обогащенного препарата Нутризон Эдванст Кубизон*, который обеспечивал их организм в общей сложности 500 ккал, 34 г белка, 6 г аргинина, 500 мг витамина С и 18 мг цинка, в дополнение к обычному больничному питанию для удовлетворения предполагаемых энергетических потребностей данных пациентов.

2. Участникам, находящимся на зондовом питании, давали 1000 мл продукта с высоким содержанием белка (20% энергии из белка; Нутризон Эдванст Кубизон), обогащенного аргинином, цинком и витамином С (на 100 мл: 100 ккал, 5,5 г белка, 0,85 г аргинина, 38 мг витамина С и 2 мг цинка), вместе с соответствующими объемами изокалорийской стандартной смеси (Нутризон Эдванст Кубизон; 16% энергии из белка, на 100 мл: 100 ккал, 4,0 г белка, 0 г аргинина, 10 мг витамина С и 1,2 мг цинка), чтобы удовлетворить их потребности в энергии.

При этом все пациенты получали стандартную терапию пролежней согласно протоколам больницы. В качестве первичной конечной точки рассматривалось заживление пролежней, которое оценивалось по шкале оценки пролежней (PUSH; где 0 — полное исцеление, 17 — наивысшая степень опасности) и уменьшению площади поражения (мм² и %).

Результаты

Спустя 12 недель в исследуемой группе специализированного питания наблюдали более высокую скорость заживления по результатам шкалы PUSH по сравнению со стандартной диетой (-6,1 + -2,7 vs -3,3 + -2,4; p < 0,05), а уменьшение площади поверхности пролежня было значительно выше у пациентов уже на 8-й неделе (-1140,9 + -669,2 мм² vs -571,7 + -391,3 мм²; p < 0,05).

* Продукт не зарегистрирован в РФ.

В целом пациенты, получавшие питание, обогащенное белком, аргинином, цинком и витамином С, продемонстрировали положительную динамику в виде уменьшения размеров (площади) пролежней по сравнению с контрольной группой: 57% vs 33%, $p < 0,02$ на 8-й неделе и 72% vs 45% на 12-й неделе, $p < 0,005$.

Перспективы применения энтерального зондового питания Нутризон Эдванст Кубизон у пациентов с SARS-CoV-2 (COVID-19)

Изучение состояния нутритивного статуса у пациентов с COVID-19 показало, что такие состояния, как сахарный диабет, ожирение и кахексия, предрасполагают к развитию трофических нарушений и пролежней. Повышенная предрасположенность к тяжелому течению SARS-CoV-2 отмечается именно у коморбидных пациентов и лиц старших возрастных групп, склонных к трофическим расстройствам и образованию пролежней, а нередко уже имеющих последние. Преморбидная (исходная) активация специфических воспалительных цитокинов в увеличенной жировой ткани у тучных пациентов приводит к снижению антигенного ответа и функциональным нарушениям естественных киллеров, дендритных клеток и макрофагов, снижая местный иммунитет на фоне нарушенной микроциркуляции. Обусловленная ожирением иммунная дисфункция приводит к ослаблению иммунного ответа на инфекции, в том числе и на нозокомиальные [48, 49].

Ожирение и связанные с ним кардиометаболические расстройства являются основными факторами неблагоприятных исходов при SARS-CoV-2 (COVID-19). Сложность взаимодействия между этими двумя пандемиями становится очевидной. Действительно, как было определено ранее, это взаимодействие между ожирением и COVID-19 представляет собой «синдром», требующий пристального внимания. На механистическом уровне хроническая воспалительная среда ожирения предрасполагает к опасным для жизни событиям, таким как цитокиновый шторм и гиперкоагуляция. На ожирение и его лечение влияют различные факторы, проявляющиеся на уровне общества, образования, расы и питания. Для лечения пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) требуется мультидисциплинарный подход не только во время текущего кризиса COVID-19, но и для уменьшения растущего бремени сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними осложнений, влияющих на будущие вирусные пандемии. Кроме того, этот синдром высветил диспропорции в сфере здравоохранения, которые необходимо устранить, чтобы добиться равенства результатов в отношении здоровья пациентов, инфицированных COVID-19 [49].

СД 2 типа также является частой причиной, предрасполагающей к развитию пролежней. Концентрация биомаркеров, связанных с воспалением, значительно выше у пациентов с СД 2 типа. При этом заболевании наблюдается эндотелиаль-

Таблица 5 Потребность в белках пациентов разных весовых категорий			
Потребность в белках	Пациент весом 60 кг	Пациент весом 70 кг	Пациент весом 80 кг
1,2-1,5 г/кг	72-90 г белка	84-105 г белка	96-120 г белка
2,0 г/кг	120 г белка	140 г белка	160 г белка

ная дисфункция с усилением агрегации и активации тромбоцитов, что способствует возникновению протромботического состояния с гиперкоагуляцией, а также отмечается дисбаланс между коагуляцией и фибринолизом, увеличена концентрация факторов свертывания и угнетена фибринолитическая система, в результате чего при СД 2 типа чаще развиваются и более генерализованный характер имеют микротромбозы и расстройства микроциркуляции [48, 49].

Белково-энергетическая недостаточность, а также дефицит отдельных питательных веществ в значительной степени связаны с повышенным риском возникновения инфекционных заболеваний и пролежней, что при COVID-19 стало видно наиболее отчетливо. Иммунные клетки демонстрируют высокий расход энергии, а потребность в энергии и питании увеличивается при инфекции. Поскольку иммунные клетки не имеют существенного резерва питательных веществ, для активации иммунной системы требуется повышенное поглощение глюкозы и аминокислот, в то же время недоедание вызывает уменьшение количества иммунных клеток, особенно Т-клеток, что способствует самоподдерживающемуся процессу воспаления и атрофии.

С апреля 2019 г. на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» открыт моноинфекционный госпиталь по лечению пациентов с SARS-CoV-2 (COVID-19). В стационар поступают наиболее сложные и коморбидные пациенты Тюменской области. Сотрудниками отделений реанимации и интенсивной терапии проведено популяционное исследование по эпидемиологии и частоте развития пролежней среди пациентов, поступающих в критическом состоянии. На момент исследования в стационаре состояло 416 больных, из которых в крайне тяжелом состоянии находились 11, в тяжелом — 308, средней степени тяжести — 96. В отделениях реанимации получали лечение 60 пациентов, у 11 из которых были верифицированы пролежни, частота их развития, таким образом, составила 18%. Средний возраст больных соответствовал $68,4 \pm 1,96$ года, причем младше 60 лет не было ни одного пациента, группу от 60 до 69 лет составили 64%, от 70 до 79 — 27% и от 80 и старше — 9%. При поступлении в стационар уже имелись пролежни у 72,7% пациентов, они были лежачими больными с широким коморбидным анамнезом, в котором преобладали органическое поражение центральной нервной системы, злокачественные новообразования и декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность. В 27% случаев пролежни образовались в отделении реанимации (3 пациента). Средний срок их появления составил 15-е сутки нахождения на реанимационной койке.

В популяции пациентов с пролежнями нормальный нутритивный статус (средний показатель индекса массы тела (ИМТ) — 25 кг/м^2) был у 9% больных, у 46% отмечалось ожирение (средний показатель ИМТ — $40,9 \text{ кг/м}^2$), у 45% — кахексия (средний показатель ИМТ в группе — $17,3 \text{ кг/м}^2$). Характерной чертой нутритивного статуса были развиваю-

Таблица 4 Энергетические потребности пациентов разных весовых категорий			
Энергетические потребности	Пациент весом 60 кг	Пациент весом 70 кг	Пациент весом 80 кг
30-35 ккал/кг	1800-2100 ккал	2100-2450 ккал	2400-2800 ккал
35-40 ккал/кг	2100-2400 ккал	2450-2800 ккал	2800-3200 ккал

щиеся с первых суток госпитализации или исходная гипопроотеинемия и гипоальбуминемия (33,8 г/л [27,5; 38,3]). СД 2 типа страдали 63,6% пациентов. Несмотря на средний невысокий процент поражения легких по данным компьютерной томографии (35,2% [0; 78]) всем пациентам по тяжести состояния проводилась респираторная поддержка: 54,5% пациентов находились на неинвазивной ИВЛ и 45,5% — на инвазивной. Кислородная задолженность была характерна для всех пациентов, SpO₂ (сатурация крови кислородом) при поступлении в больницу в группе составляла 82,4 ± 4,13% [50; 97], что сопровождалось ацидозом (отклонение концентрации буферных оснований от нормального уровня BE составляло -8,2 [-3,0; -12,9] моль/л), уровень лактатдегидрогеназы был повышен в среднем втрое (670,2 [240; 1934] ед/л). Пациенты демонстрировали гиперкоагуляцию с повышением уровня Д-димеров (11,56 [1,26; 38,5] мкг/мл при верхнем пределе 0,5 мкг/мл).

Таким образом, пациенты с пролежнями составили весьма сложную в курации когорту с высоким риском развития летального исхода, что выражалось в значении индекса коморбидности Charlson [50] 9,36 ± 0,84 с размахом от 5 до 14 баллов. Проведение корректирующей нутритивной поддержки для них было возможно исключительно в виде зондового питания ввиду проведения ИВЛ и кислородозависимости с дополнением в ряде случаев парентеральным питанием. Учитывая имеющиеся литературные данные, применение у данной когорты пациентов клинического питания Нутризон Эдванст Кубизон в комплексе с парентеральным или энтеральным введением глутамин может открыть дополнительные перспективы в улучшении результатов лечения как в целом в отношении инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), так и в отношении улучшения репаративных способностей при хронических трофических нарушениях и пролежнях, а также в профилактике их развития.

Заключение

Проблема профилактики образования и лечения пролежней у лежачих пациентов и больных отделений реанимации всегда представлялась весьма актуальной, но особую важность она приобрела с началом пандемии COVID-19, когда ЛПУ, в том числе реанимационные отделения, оказались переполнены пациентами: некоторые из них, особенно старшего возраста, оказываются прикованными к больничной койке не на один месяц. Осуществляя комплекс мер для борьбы с пролежнями и трофическими язвами, нельзя недооценивать роль полноценного энтерального питания, снабжающего организм пациента всеми необходимыми макро- и микронутриентами для стимуляции ранозаживляющего процесса. Для этой цели предназначен высокопротеиновый, энергетически насыщенный энтеральный питательный продукт в жидкой форме Нутризон Эдванст Кубизон с инновационной композицией питательных веществ, открывающий дополнительные возможности в лечении этой сложной когорты пациентов. ■

Литература/References

1. Al Aboud A. M., Manna B. Wound Pressure Injury Management. [Updated 2020 Jun 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532897/>.
2. Cowan L., Garvan C., Rugs D., Barks L., Chavez M., Orozco T. Pressure Injury Education in the Department of Veterans Affairs: Results of a National Wound Provider Cross-sectional Survey //

- J Wound Ostomy Continence Nurs. 2018; 45 (5): 419-424. [PubMed].
3. Tappen R. M., Newman D., Huckfeldt P., Yang Z., Engstrom G., Wolf D. G., Shutes J., Rojido C., Ouslander J. G. Evaluation of Nursing Facility Resident Safety During Implementation of the INTERACT Quality Improvement Program // J Am Med Dir Assoc. 2018; 19 (10): 907-913. [PubMed].
4. Catania Q. N., Morgan M., Martin R. Activity-Based Restorative Therapy and Skin Tears in Patients with Spinal Cord Injury // Adv Skin Wound Care. 2018; 31 (8): 371-373. [PubMed].
5. Dincer M., Doger C., Tas S. S., Karakaya D. An analysis of patients in palliative care with pressure injuries // Niger J Clin Pract. 2018; 21 (4): 484-491. [PubMed].
6. Delmore B., Ayello E. A., Smart H., Sibbald R. G. Assessing Pressure Injury Knowledge Using the Pieper-Zulkowski Pressure Ulcer Knowledge Test // Adv Skin Wound Care. 2018; 31 (9): 406-412. [PubMed].
7. Li D., Mathews C., Zhang F. The characteristics of pressure injury photographs from the electronic health record in clinical settings // J Clin Nurs. 2018; 27 (3-4): 819-828. [PubMed].
8. Бочарникова Н. В., Екимова Н. А., Пасыуга В. В., Тарасов Д. Г., Шашин С. А. Мера профилактики пролежней у кардиохирургических пациентов — сестринский протокол ухода. Доклад на XX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, 25.11.2014 г. [Bocharnikova N. V., Yekimova N. A., Pasyuga V. V., Tarasov D. G., Shashin S. A. Mera profilaktiki prolezhney u kardiokhirurgicheskikh patsiyentov — sestriynskiy protokol ukhoda. [A measure for the prevention of pressure ulcers in cardiac surgery patients is a nursing protocol.] Doklad na XX Vserossiyskom s"yezde serdechno-sosudistyykh khirurgov, 25.11.2014.]
9. Мальцева Л. А., Мосенцев Н. Ф., Мищенко Е. А., Лисничая В. Н., Сакович Е. Ф. Профилактика и лечение пролежней в отделениях интенсивной терапии (обзор литературы) // Медицина неотложных состояний. 2017; 3: 100-104. [Mal'tseva L. A., Mosentsev N. F., Mishchenko Ye. A., Lisnichaya V. N., Sakovich Ye. F. Profilaktika i lecheniye prolezhney v otdeleniyakh intensivnoy terapii (obzor literatury). [Prevention and treatment of pressure ulcers in intensive care units (literature review).] Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy, 2017, № 3, pp. 100-104.]
10. Туркина Н. В. Пролежни. Уход за пациентом // Медицинская сестра. 2018; 1: 49-56. [Turkina N. V. Prolezhni. Ukhod za patsiyentom. [Pressure sores. Patient care.] Meditsinskaya sestra, 2018, № 1, pp. 49-56]
11. Дибиров М. Д. Пролежни: профилактика и лечение // Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии. 2016; 1-2 (61-62): 57-63. [Dibirov M. D., Prolezhni: profilaktika i lecheniye. [Pressure sores: prevention and treatment.] Ambulatornaya khirurgiya. Statsionarzameshchayushchiye tekhnologii, 2016, № 1-2 (61-62), pp. 57-63.]
12. Cereda E., Gini A., Pedrolli C., Vanotti A. Disease-Specific, Versus Standard, Nutritional Support for the Treatment of Pressure Ulcers in Institutionalized Older Adults: A Randomized Controlled Trial., Copyright the Authors Journal compilation © 2009, The American Geriatrics Society: JAGS 57: August 2009. VOL. 57, № 8. C. 1395-1402.
13. Allman R. M. Pressure ulcer prevalence, incidence, risk factors, and impact // Clin Geriatr Med. 1997; 13 (3): 421-36. PMID: 9227937.
14. Bennett G., Dealey C., Posnett J. The cost of pressure ulcers in the UK // Age Ageing. 2004; 33 (3): 230-235. DOI: 10.1093/ageing/afh086. PMID: 15082426.

15. Yarkony G. M. Pressure ulcers: a review // Arch Phys Med Rehabil. 1994; 75: 908-917.
16. Bhattacharya S., Mishra R. K. Pressure ulcers: Current understanding and newer modalities of treatment // Indian J Plast Surg. 2015; 48 (1): 4-16.
17. Guralnik J. M., Harris T. B., White L. R., Cornoni-Huntley J. C. Occurrence and Predictors of Pressure Sores in the National Health and Nutrition Examination Survey Follow-up // Journal of the American Geriatrics Society. 1988; 36: 807-812.
18. Berlowitz D. R., Wilking S. V. The short-term outcome of pressure sores // J Am Geriatr Soc. 1990; 38 (7): 748-752. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1990.tb01464.x. PMID: 2370394.
19. Saghaleini S. H., Dehghan K., Shadvar K., Sanaie S., Mahmoodpoor A., Ostadi Z. Pressure Ulcer and Nutrition // Indian J Crit Care Med. 2018; 22 (4): 283-289.
20. Horn S. D., Bender S. A., Ferguson M. L., Smout R. J., Bergstrom N., Taler G., et al. The national pressure ulcer long-term care study: Pressure ulcer development in long-term care residents // J Am Geriatr Soc. 2004; 52: 359-367.
21. Guenter P., Malyszczek R., Bliss D. Z., Steffe T., O'Hara D., LaVan F., et al. Survey of nutritional status in newly hospitalized patients with stage III or stage IV pressure ulcers // Adv Skin Wound Care. 2000; 13: 164-168.
22. Mathus-vliegen E. M. H. Nutritional status, nutrition and pressure ulcers // Nutr Clin Pract. 2001; 16: 286-291.
23. Stratton R. J., Ek A. C., Engfer M., Moore Z., Rigby P., Wolfe R., et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: A systematic review and meta-analysis // Ageing Res Rev. 2005; 4: 422-450.
24. Fry D. E., Pine M., Jones B. L., Meimban R. J. Patient characteristics and the occurrence of never events // Arch Surg. 2010; 145: 148-151.
25. Iizaka S., Okuwa M., Sugama J., Sanada H. The impact of malnutrition and nutrition-related factors on the development and severity of pressure ulcers in older patients receiving home care // Clin Nutr. 2010; 29: 47-53.
26. Blanc G., Meier M. J., Stocco J. G., Roehrs H., Crozeta K., Barbosa D. A., et al. Effectiveness of enteral nutritional therapy in the healing process of pressure ulcers: A systematic review // Rev Esc Enferm USP. 2015; 49: 152-161.
27. Cox J., Rasmussen L. Enteral nutrition in the prevention and treatment of pressure ulcers in adult critical care patients // Crit Care Nurse. 2014; 34: 15-27.
28. Montalcini T., Moraca M., Ferro Y., Romeo S., Serra S., Raso M. G., et al. Nutritional parameters predicting pressure ulcers and short-term mortality in patients with minimal conscious state as a result of traumatic and non-traumatic acquired brain injury // J Transl Med. 2015; 13: 305.
29. Thomas D. R. Unintended weight loss in older adults // Aging Health. 2008; 4: 191-200.
30. Ryan C., Bryant E., Eleazer P., Rhodes A., Guest K. Unintentional weight loss in long-term care: Predictor of mortality in the elderly // South Med J. 1995; 88: 721-724.
31. Sullivan D. H., Johnson L. E., Bopp M. M., Roberson P. K. Prognostic significance of monthly weight fluctuations among older nursing home residents // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59: M633-639.
32. Crowe T. Nutrition therapy in the prevention and treatment of pressure ulcers // Wound Practice Res. 2009; 17: 90-99.
33. Hartgrink H. H., Wille J., König P., Hermans J., Breslau P. J. Pressure sores and tube feeding in patients with a fracture of the hip: A randomized clinical trial // Clin Nutr. 1998; 17: 287-292.
34. Breslow R. A., Bergstrom N. Nutritional prediction of pressure ulcers // J Am Diet Assoc. 1994; 94: 1301-1304.
35. Chernoff R. Protein and older adults // J Am Coll Nutr. 2004; 23: 627S-630S.
36. Dörner B., Posthauer M. E., Thomas D. National Pressure Ulcer Advisory Panel. The role of nutrition in pressure ulcer prevention and treatment: National Pressure Ulcer Advisory Panel white paper // Adv Skin Wound Care. 2009; 22: 212-221.
37. Langer G., Schloemer G., Knerr A., Kuss O., Behrens J. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers // Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD003216.
38. Tanuseputero S. A., Lin M.-T., Yeh S.-L., Yeh C.-L. Intravenous Arginine Administration Downregulates NLRP3 Inflammasome Activity and Attenuates Acute Kidney Injury in Mice with Polymicrobial Sepsis // Mediators Inflamm. 2020; 2020: 3201635. Published online 2020 May 11.
39. Bertolini G., Luciani D., Biolo G. Immunonutrition in septic patients: a philosophical view of the current situation // Clinical Nutrition. 2007; 26 (1): 25-29.
40. Rosenthal M. D., Carrott P. W., Patel J., Kiraly L., Martindale R. G. Parenteral or enteral arginine supplementation safety and efficacy // The Journal of Nutrition. 2016; 146 (12): 2594S-2600S. DOI: 10.3945/jn.115.228544.
41. Luiking Y. C., Poeze M., Deutz N. E. Arginine infusion in patients with septic shock increases nitric oxide production without haemodynamic instability // Clinical Science. 2015; 128 (1): 57-67.
42. Popovic P. J., Zeh H. J., Ochoa J. B. Arginine and immunity // The Journal of Nutrition. 2007; 137 (6), 6 Supplement 2: 1681S-1686S.
43. Kim Y. M., Talanian R. V., Li J., Billiar T. R. Nitric oxide prevents IL-1beta and IFN-gamma-inducing factor (IL-18) release from macrophages by inhibiting caspase-1 (IL-1beta-converting enzyme) // Journal of Immunology. 1998; 161 (8): 4122-4128.
44. Hernandez-Cuellar E., Tsuchiya K., Hara H., et al. Cutting edge: nitric oxide inhibits the NLRP3 inflammasome // Journal of Immunology. 2012; 189 (11): 5113-5117.
45. Mao K., Chen S., Chen M., et al. Nitric oxide suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against LPS-induced septic shock // Cell Research. 2013; 23 (2): 201-212.
46. Kandhare A. D., Patil M. V. K., Bodhankar S. L. L-arginine attenuates the ethylene glycol induced urolithiasis in ininephrectomized hypertensive rats: role of KIM-1, NGAL, and NOs // Renal Failure. 2015; 37 (4): 709-721.
47. Wischmeyer P. Nutrition therapy in sepsis // Crit Care Clin. 2018; 34 (1): 107-125. Published online 2017 Oct 13.
48. Silverio R., Gonçalves D. C., Andrade M. F., Seelaender M. Advances in Nutrition. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Nutritional Status: The Missing Link, Published: 25 September 2020.
49. Hill M. A., Sowers J. R., Mantzoros C. S. Commentary: COVID-19 and obesity pandemics converge into a syndemic requiring urgent and multidisciplinary action // Metabolism. 2021; 114: 154408.
50. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., McKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J Chron Dis. 1987; 40 (5): 373-383.
51. Munoz N. et al. The Role of Nutrition for Pressure Injury Prevention and Healing: The 2019 International Clinical Practice Guideline Recommendations // Advances in Skin & Wound Care. 2020. T. 33. №. 3. C. 123-136.