

УДК 616-003.98:615.38

ЧЕРНИЙ В.И.<sup>1</sup>, КУГЛЕР С.Е.<sup>1</sup>, ЧЕРНИЙ Т.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького<sup>2</sup>Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев

## ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**Резюме.** Гиперметаболизм при черепно-мозговой травме (ЧМТ) обусловлен массивным гормональным ответом на стресс. В ряде работ гипергликемия при остром поражении мозга (без указания на наличие диабета) рассматривается как фактор, усиливающий повреждающие процессы: интрацеллюлярный ацидоз, аккумуляцию внеклеточного глутамата, формирование отека мозга, прорыв гематоэнцефалического барьера, геморрагическую трансформацию инфаркта мозга. Преобладание анаэробного гликолиза при ЧМТ приводит к снижению содержания макроэргических фосфатов (концентрация фосфокреатина, АТФ) и увеличению АМФ. Развивается лактатацидоз с повышением концентрации лактата в ткани мозга и в СМЖ. Интолерантность к глюкозе при ЧМТ также способствует нарушению ее метаболизма. У пациентов с тяжелой ЧМТ уровень глюкозы, превышающий 11 ммоль/л, ассоциируется с неблагоприятным исходом. Интенсивный мониторинг уровня глюкозы в крови и поддержание нормогликемии может быть эффективным нейропротекторным вмешательством. Несмотря на нарушение утилизации энергетических и пластических субстратов в постагрессивном периоде, искусственное питание является одним из постулатов интенсивной терапии. Ранняя нутритивная поддержка важна для пациентов с ЧМТ, что связано с развитием у этих больных синдрома гиперкатаболизма со значительной потребностью в калориях и протеинах. Нейрореанимационному контингенту больных необходим особый тип нутриционной поддержки в связи с интенсификацией катаболизма и длительным голоданием. Рекомендуется энтеральное желудочное введение смесей или смешанное энтерально-парентеральное (если энтерально невозможно обеспечить более 60 % потребностей). Подводя итог вышеизложенного, необходимо отметить, что проблема адекватной коррекции синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма у больных с острой церебральной недостаточностью различного генеза требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** инсульт, ЧМТ, гипергликемия, парентеральное питание.

Комплексные изменения в обмене липидов, белков, углеводов, возникающие при критических состояниях, объединяют в единый синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма [1]. Он рассматривается как неспецифическая системная ответная реакция организма на повреждение различной этиологии, характеризующаяся дисрегуляторными изменениями в системе «анаболизм — катаболизм», резким увеличением потребности в донаторах энергии и пластического материала и параллельным развитием патологической толерантности тканей организма к обычным нутриентам [2].

Метаболические изменения, возникающие после травмы, условно делятся на две фазы [3]. Первая фаза (ebb-фаза, или фаза отлива) возникает непосредственно после травмы и характеризуется замедлением метаболической активности и снижением потребления кислорода. Ebb-фаза сопровождается гипергликемией, повышенным гликолизом, замедленным окислением глюкозы, подавлением глю-

конеогенеза, низким окислением пирувата. Длится нескольких часов (12–24 ч) и переходит в flow-фазу, или фазу прилива (длится со 2-х по 14–21-е сутки), когда скорость метаболических процессов повышается. Для flow-фазы характерна активация симпатoadrenalовой системы, гипердинамия, повышение потребления кислорода, усиление мышечного протеолиза и катаболизма белка, увеличение экскреции калия. Наблюдается задержка натрия и жидкости, повышается скорость глюконеогенеза и гликолиза, развивается гипергликемия, интолерантность к глюкозе [4]. Синдром гиперметаболизма характери-

Адрес для переписки с авторами:  
Черний Владимир Ильич  
E-mail: vladimircherniy3@gmail.com

© Черний В.И., Куглер С.Е., Черний Т.В., 2015  
© «Медицина неотложных состояний», 2015  
© Заславский А.Ю., 2015

зуется увеличением скорости обмена веществ в два и более раза по сравнению с основным обменом, что сопровождается значительным увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией углекислого газа [5].

Гиперметаболизм при черепно-мозговой травме (ЧМТ) обусловлен массивным гормональным ответом на стресс. Высокий уровень кортизола и катехоламинов может сохраняться в течение нескольких недель после травматического воздействия. Причем чем тяжелее травма, тем выше скорость катаболических процессов. [6].

Усугубляющими факторами патогенеза нарушений углеводного обмена являются расстройства адренергических, пептидергических и нейрогормональных механизмов гомеостаза глюкозы, а также нарушения кровообращения (снижение напряжения кислорода и поступления глюкозы в мозг, уменьшение перфузионного давления). Патогенез нарушений углеводного обмена при ЧМТ связан как с метаболизмом самой глюкозы вместе с регуляторными механизмами ее гомеостаза, так и с механизмами компенсации возросших метаболических потребностей организма в целом и особенно мозга [7].

Преобладание анаэробного гликолиза при ЧМТ приводит к снижению содержания макроэргических фосфатов (концентрация фосфокреатина, АТФ) и увеличению АМФ. Развивается лактатацидоз с повышением лактата в ткани мозга и в спинномозговой жидкости (СМЖ). Интолерантность к глюкозе при ЧМТ также способствует нарушению ее метаболизма. При этом степень гипергликемии положительно коррелирует с тяжестью повреждения головного мозга, а степень повышения лактата отражает выраженность метаболического ответа на повреждение [7, 8]. Гипергликемия является одним из проявлений синдрома гиперметаболизма, характерного для критических состояний различной природы, обусловленного повышением уровня контринсулярных гормонов, активацией липолиза, протеолиза и цикла Кори [9]. При разных критических состояниях доминируют различные механизмы, реализующие стрессорную гипергликемию. Так, при механической травме главной причиной является повышение продукции глюкозы в печени, а не нарушение ее утилизации тканями [10]. Гипергликемия при стрессе инициируется секрецией катаболических гормонов и является, по существу, следствием диссонанса между секрецией инсулина и развивающейся к нему резистентностью периферических тканей: скелетной мускулатуры, гепатоцитов, жировой ткани. Это обусловлено подавлением секреции инсулина на фоне адренергической стимуляции [11]. Параллельно развивается невосприимчивость периферических тканей к инсулину, в то время как продукция эндогенной глюкозы повышена. Это приводит к нарушению толерантности к глюкозе, изменению липидного обмена и, как следствие, к персистирующей гипергликемии и гиперлипидемии [12]. Этот феномен сформировался

в результате патофизиологической адаптации и направлен на сохранение питательных субстратов для инсулинонезависимых жизненно важных органов, таких как мозг [13].

Под стресс-индуцированной, или стрессорной, гипергликемией понимают увеличение содержания глюкозы в крови больных (не страдающих сахарным диабетом) более 6,1 ммоль/л. Стрессорная гипергликемия длительное время рассматривалась в качестве адаптивной реакции на повреждение, не требующей неотложной коррекции. В настоящее время доказана целесообразность такой коррекции [10]. В ряде экспериментальных и клинических исследований при инсульте и черепно-мозговой травме получены доказательства влияния стрессорной гипергликемии на увеличение зоны ишемического повреждения головного мозга и ухудшение прогноза [14]. В первые сутки после ЧМТ обнаружена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между содержанием глюкозы, фотореакцией зрачков и величиной внутричерепного давления [15]. Негативные последствия стрессорной гипергликемии связывают с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, развитием ацидоза, что может способствовать расширению области инфаркта мозга.

Гипергликемия выше 11 ммоль/л при тяжелой ЧМТ ассоциируется с неблагоприятным клиническим исходом, даже несмотря на удаление гематомы [16]. Существует связь клинических показателей (шкала комы Глазго — ШКГ) с динамикой роста гипергликемии при закрытой черепно-мозговой травме. Установлено, что гипергликемия 9,4 ммоль/л соответствует уровню сознания по ШКГ 9–12 баллов, 11 ммоль/л — менее 8 баллов, при значениях, превышающих 13 ммоль/л, шанс на выживание был крайне низким [17].

Аналогичные выводы об ухудшении прогноза при стрессорной гипергликемии были сделаны и для популяции больных с инсультом. Стресс-индуцированная гипергликемия рассматривается как маркер поражения ткани мозга при ишемическом инсульте и способствует увеличению зоны ишемического повреждения головного мозга, переходу ишемической полутени в инфаркт [18, 19]. В ряде работ гипергликемия при остром поражении мозга (без указания на наличие диабета) рассматривается как фактор, в целом усиливающий повреждающие процессы: интрацеллюлярный ацидоз, аккумуляцию внеклеточного глутамата, формирование отека мозга, прорыв гематоэнцефалического барьера, геморрагическую трансформацию инфаркта мозга [20]. Отмечается, что колебания уровня стресс-индуцированной гипергликемии в пределах 7–14,4 ммоль/л в первые сутки при тяжелом инсульте соответствуют исходу с тяжелой инвалидизацией в 39 % случаев против 21 % без стресс-индуцированной гипергликемии и диабета [20].

На Международной конференции по инсульту в Сан-Франциско (7–9 февраля 2007 г.) был проведен анализ данных исследований NINDS II и

III, ATLANTIS A и B, ECASS II с целью изучения влияния гликемии на исходы острого ишемического инсульта и доказано, что гипергликемия достоверно ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом. Гипергликемия может вызывать осмотический диурез, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и может провоцировать прогрессирование инсульта [21]. По данным экспериментальных исследований на крысах, гипергликемия значительно осложняет течение церебральной ишемии у взрослых особей [22, 23].

Проведенный метаанализ результатов исследований ( $n = 38$ ) позволил сделать вывод о том, что контроль уровня гликемии с помощью внутривенной инфузии инсулина позволяет снизить риск смерти на 15 % в общей популяции госпитализированных пациентов (относительный риск (ОР) 0,75–0,97); у хирургических больных — в большей степени (ОР 0,22–0,62) [24–26]. Важно отметить, что тактика поддержания нормальных значений уровня глюкозы 4,4–6,1 ммоль/л имела преимущества перед концепцией сохранения умеренной гипергликемии (ОР 0,54–0,93).

В исследовании GIST инфузия глюкозо-инсулино-калиевой смеси у пациентов с острым ишемическим инсультом для поддержания уровня глюкозы в пределах 4–7 ммоль/л была безопасной [28]. Результаты исследования GIST, проведенного в Великобритании, в котором 933 больных с острым инсультом рандомизированно получали либо физиологический раствор, либо глюкозо-инсулино-калиевую смесь, титруемую до достижения гликемии 4–7 ммоль/л: через 90 дней уровень смертности и частота тяжелых функциональных расстройств (модифицированная шкала Ранкина) в обеих группах не отличались.

Важнейшим условием использования тактики интенсивной инсулинотерапии является выполнение комплекса современных рекомендаций по гемодинамической и респираторной поддержке, аналгоседации, антимикробной терапии, радикальной санации инфекционного очага. Их реализация воздействует на причины гипергликемии. Внедрение в повседневную клиническую практику интенсивной инсулинотерапии строгого контроля уровня глюкозы в крови возможно лишь в ОРИТ с высоким уровнем дисциплины и организации работы, наличием в достаточном количестве квалифицированного персонала и соответствующего оборудования.

Интенсивный мониторинг уровня глюкозы в крови и поддержание нормогликемии может быть эффективным нейропротекторным вмешательством. Трудно точно указать содержание глюкозы в крови, являющееся показанием для начала коррекции. Действующее руководство Европейской инициативной группы по инсульту (EUSI) рекомендует вмешиваться при концентрации глюкозы более 10 ммоль/л, а соответствующий пункт руководства Американской ассоциации инсульта (ASA) указывает в качестве предельно допустимого уровень 16,6 ммоль/л [30].

Таким образом, существует мнение о необходимости строгого контроля уровня глюкозы в крови и поддержания нормогликемии. Алгоритм проведения интенсивной инсулинотерапии разработан еще в прошлом веке и заключается в проведении непрерывной инфузии инсулина с такой скоростью, которая необходима для достижения нормогликемии на фоне круглосуточного проведения питательной поддержки [27]. Техника проведения интенсивной инсулинотерапии достаточно проста. Для этого в 50 мл физиологического раствора растворяется 50 международных единиц инсулина (актрапид). Некоторые исследователи добавляют в раствор инсулина 2 мл крови больного, которая используется для предотвращения абсорбции инсулина пластиком шприца и системы для переливания [27]. Скорость инфузии инсулина меняется в зависимости от колебаний уровня глюкозы крови.

Большинство исследователей отметили возникновение гипогликемических состояний (уровень глюкозы в крови менее 2,2 ммоль/л) на фоне интенсивной инсулинотерапии, частота которых в среднем была в 3 раза выше, чем в группе контроля (ОР 1,9–6,3), и варьировала в пределах 3–10 %, что побуждало некоторых авторов отказываться от интенсивной инсулинотерапии. Поэтому на сегодняшний день возможность использования интенсивной инсулинотерапии остается спорной и связана со следующими обстоятельствами. Предполагаемые рамки эугликемии достаточно узкие, и даже небольшая передозировка инсулина может повлечь за собой серьезные последствия [32]. В различных открытых контролируемых исследованиях было показано, что на фоне интенсивной инсулинотерапии в 5–8 % случаев отмечается гипогликемия, требующая немедленной коррекции [33]. Во-вторых, программа интенсивной инсулинотерапии должна осуществляться круглосуточно на фоне непрерывного искусственного питания. Это условие не всегда выполнимо. В-третьих, такая терапия требует скрупулезного лабораторного мониторинга, являющегося одним из слагаемых успешного лечения [33].

Поэтому энтузиазм в отношении жесткого контроля уровня глюкозы стал более сдержанным, что связано с осознанием сложности поддержания низкого уровня глюкозы без опасности гипогликемии. Несомненно, жесткий контроль глюкозы вносит положительный вклад (меньшая частота инфекционных осложнений и более низкая смертность) в лечение пациентов с ЧМТ и мозговым инсультом, но его применение в клинике в настоящее время возможно только в условиях отделений интенсивной терапии, где требования к жесткому контролю могут четко соблюдаться.

Клинические исследования последних лет доказывают, что у реанимационных больных хирургического профиля чувствительность к инсулину снижена на 50–70 % по сравнению со здоровыми добровольцами [28]. Тяжесть инсулиновой резистентности на фоне критического состояния коррелирует с тяжестью состояния, индексом массы тела

и энергетическими потребностями и не зависит от уровня окисления питательных субстратов и причины, повлекшей за собой развитие критического состояния [28, 29].

Общеизвестное влияние инсулина на водно-электролитный баланс объясняется воздействием инсулина на механизм  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -помпы. Инсулин регулирует накопление гликогена и играет важную роль в поддержании гомеостаза  $\text{K}^+$ . Благодаря инсулину увеличивается потребление калия периферическими тканями [29, 30].

Одним из слагаемых успешного проведения парентерального питания больного, находящегося в отделении интенсивной терапии, является оптимальная скорость введения питательных растворов. Многочисленными исследованиями доказано, что оптимальной скоростью введения глюкозы считается 2–5 мг/кг·мин (200–500 г/сут для пациента весом 70 кг). Такая скорость обеспечивает адекватное подавление продукции эндогенной глюкозы, а также способствует оптимальной утилизации углеводов. При этой скорости инфузии отмечается подавление глюконеогенеза на 80 %. Если же скорость инфузии равна 1–3 мг/кг·мин (100–300 г/сут при массе тела 70 кг), удается достигнуть максимального окисления глюкозы, однако глюконеогенез подавляется недостаточно. При более высокой скорости введения глюкозы, 7–8 мг/кг·мин (или 700–800 г/сут при массе тела 70 кг), утилизация глюкозы неадекватная, гипергликемия усиливается и значительно увеличивается выработка углекислого газа, что усугубляет дыхательную недостаточность [32, 33].

У пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, минимальное количество углеводов составляет около 2 г/кг массы тела глюкозы в сутки (В) [34]. Существуют работы, оспаривающие положительный эффект интенсивной инсулинотерапии. P. Devos et al. [35] представили результаты мультицентрового проспективного рандомизированного исследования, в котором проводилось сравнение между группами реанимационных больных, получавших инсулин в высоких или в стандартных дозах. Было установлено, что применение интенсивной инсулинотерапии не влияет на 28-дневную и общую выживаемость пациентов, находящихся в критическом состоянии [31].

В исследовании NICE SUGAR было проведено сравнение влияния поддержания концентрации глюкозы на двух разных уровнях на 90-дневную смертность пациентов ОРИТ, обусловленную любыми причинами. Из 6104 пациентов 3054 были распределены в группу жесткого контроля (уровень глюкозы крови в пределах 4,5–6,0 ммоль/л) и 3050 — в группу традиционного контроля (уровень глюкозы 10,0 ммоль/л или ниже). Пациенты двух групп имели сходные изначальные характеристики. В проведенном многоцентровом исследовании NICE-SUGAR при использовании интенсивной инсулинотерапии смертность возросла. Данные, полученные на 90-е сутки, имелись для 3010 и 3012

пациентов соответственно. В группе с интенсивным контролем уровня глюкозы умерли 829 пациентов (27,5 %), а в группе с традиционным контролем умер 751 пациент (24,9 %). Отношение шансов увеличения смертности в группе с интенсивным контролем составило 1,14 (95% ДИ: 1,02–1,28;  $p = 0,02$ ). Тяжелая гипогликемия (уровень глюкозы ниже 2,2 ммоль/л) была зарегистрирована в 6,8 % случаев в группе с жестким контролем и в 0,5 % случаев в группе с традиционным контролем ( $P < 0,001$ ). Не было отмечено достоверных различий между группами по среднему количеству дней, проведенных в ОРИТ, в стационаре, или среднему количеству дней, в которые проводилась искусственная вентиляция легких и почечная заместительная терапия [35]. Эти новые данные дискутируются вследствие предположения, что пациенты, включенные в исследование, получали относительно низкое количество нутриентов [36]. Ряд многоцентровых исследований был остановлен на ранних этапах из-за риска гипогликемии [37–39].

Существуют и другие факторы, влияющие на степень гликемии, такие как адекватность обезболивания, лекарственная полипрагмазия, сопутствующие заболевания, органная недостаточность и т.д. Персистирующая гипергликемия может быть спровоцирована введением симпатомиметиков, стимулирующих альфа-адренорецепторы, а также назначением глюкокортикоидов и цитостатиков [34]. Гипергликемия может быть ятрогенной: в результате некорректно проводимого парентерального или энтерального питания; она развивалась у 50 % пациентов, получавших при полном парентеральном питании декстрозу, вводимую со скоростью более 4 мг/кг·мин [10].

Основные причины гипергликемии: высокий темп вливания, неадекватность инсулинотерапии при высококонцентрированных растворах, толерантность к инсулину при критическом состоянии. Гипогликемия развивается чаще всего при передозировке инсулина, повышенной чувствительности к экзогенному инсулину, следовой гиперинсулинемии (резкое прекращение парентерального питания).

Потребление глюкозы тесно связано с вовлечением в процесс переносчиков глюкозы. В ЦНС представлены практически все переносчики глюкозы (GLUT, от англ. *glucose transporter*). GLUT в основном выявляются на астроцитах и эндотелиальных клетках, GLUT2 — на астроцитах, GLUT3 — преимущественно на нейронах. Количество обладающих высокой аффинностью к глюкозе GLUT1 и GLUT3 оказывает выраженное влияние на скорость поглощения глюкозы. Повышенная экспрессия данных переносчиков глюкозы может опосредовать токсические эффекты глюкозы при нормальной или даже сниженной ее концентрации. В противоположность этому скорость поглощения глюкозы обладающим сниженной аффинностью к глюкозе GLUT2 увеличивается параллельно росту концентрации глюкозы в крови, что в значительной сте-

пени ставит под угрозу клетки, которые содержат GLUT2 (астроциты), за счет повреждающего действия глюкозы на клетки [68].

В настоящее время общепризнано, что нутритивная поддержка является неотъемлемым компонентом программы интенсивной терапии (рекомендации Американской и Европейской ассоциаций энтерального и парентерального питания, 2002, 2006, 2009) [1, 2]. Неадекватное обеспечение нутритивной поддержки повышает риск развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, септических процессов, вторичных иммунодефицитов, нозокомиальных инфекций, полиорганной недостаточности, удлиняет сроки пребывания в ОРИТ, удлиняет сроки искусственной вентиляции легких (ИВЛ), увеличивает расходы на лечение пациента, а также повышает показатели летальности в ОРИТ [40].

Несмотря на нарушение утилизации энергетических и пластических субстратов в постагрессивном периоде, искусственное питание является одним из постулатов интенсивной терапии [41]. Основным углеводом и традиционным источником энергии в практике парентерального питания остается глюкоза. Считается, что гипералиментация на фоне стресса ничем не оправдана и не в состоянии повлиять на катаболические процессы [42, 43].

Ранняя нутритивная поддержка важна для пациентов с ЧМТ, что связано с развитием у этих больных синдрома гиперкатаболизма со значительной потребностью в калориях и протеинах. В рекомендациях Brain Trauma Foundation имеется пункт, который гласит: питание пациентов должно быть таким, чтобы к 7-му дню после травмы достичь полного возмещения калорий. Последние исследования указывают на то, что нутритивная поддержка в первые 5 дней после ЧМТ связана со снижением летальности. К сожалению, у этих больных часто наблюдается парез ЖКТ, что делает невозможным назначение раннего энтерального питания [45].

Нейрореанимационному контингенту больных необходим особый тип нутритивной поддержки в связи с интенсификацией катаболизма и длительным голоданием. Рекомендуется энтеральное желудочное введение смесей или смешанное энтерально-парентеральное (если энтерально невозможно обеспечить более 60 % потребностей) [44]. На наш взгляд, наиболее емкой является рекомендация, часто встречаемая в англоязычной литературе: «If gut works — use it!» (Если кишка работает — используй ее!). Общий калораж составляет 20–30 ккал/кг/день с повышенным белковым содержанием. Вопрос уровня суточной нутритивной нагрузки до сих пор остается дискуссионным. Уровень расчетной дневной потребности и рекомендуемой потребности по углеводам составляет 100 и 130 г/сут соответственно. Исследователи объясняют низкий уровень церебрального метаболизма глюкозы при ЧМТ тем, что организм дает возможность отдохнуть мозгу, снизив нагрузку.

Наиболее частые осложнения — увеличение остаточного желудочного содержимого и гипергли-

кемия. Начинать питание необходимо максимально рано (уровень доказательности Ib), энтеральным путем (Ib), в положении полусидя (снижение внутричерепного давления — ВЧД, снижение риска аспирации) (IIa) [44]. При отсутствии энтерального питания происходит атрофия не только слизистой кишечника, но и так называемой ассоциируемой с кишечником лимфоидной ткани (gut-associated lymphoid tissue — GALT).

В исследовании канадских ученых Chowdhury и соавт. (2014) показано, что раннее энтеральное питание увеличивает количество CD4-клеток, соотношение CD4/CD8 и Т-лимфоцитарный ответ [66]. Также улучшается гормональный профиль, что связано в конечном итоге с лучшим исходом.

Исследователи из университета Шанхая (КНР) сделали систематический обзор и метаанализ 16 больших исследований по нутритивной поддержке при ЧМТ [69]. Полученные данные свидетельствуют о лучшем исходе при энтеральном кормлении, содержащем иммуномодулирующие компоненты, через зонд, установленный в тонком кишечнике.

При тяжелой ЧМТ и поражении ЖКТ предпочтительнее парентеральное питание. Сперва были проанализированы данные относительно преимущества раннего питания перед отсроченным [69]. Получены убедительные доказательства превосходства раннего питания по показателям смертности, лучшему неврологическому исходу, меньшему количеству инфекционных осложнений. Далее было проведено сравнение эффективности энтерального и парентерального питания. В 6 крупных исследованиях были получены убедительные доказательства преимущества парентерального питания, которое выражалось в более низкой смертности, лучшем функциональном исходе по шкале комы Глазго и меньшем количестве инфекционных осложнений.

В рекомендациях Новой Зеландии по парентеральному питанию указывается на необходимость мониторинга следующих показателей у пациентов: вес, водный баланс, глюкозотолерантный тест, оценка органной дисфункции, оценка осложнений. В истории болезни отражается вид смеси, объем, скорость инфузии, время начала и конца инфузии, наличие осложнений, оценка состояния пациента [67]. Мониторинг эффективности нутритивной поддержки: общий белок сыворотки крови 1 раз в 3–5 дней, альбумин сыворотки крови 1 раз в 3–5 дней, гемоглобин 1 раз в 3–5 дней, лимфоциты периферической крови 1 раз в 3–5 дней, масса тела и индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 5 дней [1, 2].

Также были получены данные о том, что применение иммуномодулирующих компонентов в составе энтерального питания (аргинин, глутамин, пробиотики и гамма-3 жирные кислоты) обеспечивает более низкий уровень инфекционных осложнений по сравнению с обычным энтеральным питанием (RR = 0,54; 0,35–0,82; p < 0,05). Рекомендуется проведение энтерального питания через зонд, установленный в тонком кишечнике.

Следует отметить, что у пациентов с тяжелой ЧМТ (менее 8 баллов по ШКГ), которые находятся на ИВЛ, имеется дисфункция симпатической и парасимпатической систем, повышенное ВЧД, повышенный уровень эндогенных опиоидов и эндорфинов, им также зачастую назначаются наркотические препараты. Все эти неблагоприятные факторы отрицательно влияют на функцию желудочно-кишечного тракта: удлиняется время желудочной эвакуации, появляется интолерантность к энтеральному питанию. В данном контексте парентеральное питание предпочтительнее энтерального. При нормально функционирующем ЖКТ, разумеется, энтеральное питание является предпочтительным [69].

У седированных пациентов потребность в энергии обычно составляет 25–30 ккал/кг/сут. Минимальное количество вводимой глюкозы при парентеральном питании — 2 г/кг массы тела в сутки, но не более 5 г/кг/сут. Жировые эмульсии должны быть неотъемлемой частью парентерального питания, рекомендуемые дозы введения — 0,7–1,5 г/кг массы тела в сутки. Сбалансированный раствор аминокислот следует назначать в дозе 1,3–1,5 г/кг массы тела в сутки. Назначение парентерального питания должно сопровождаться включением точных доз витаминов и микроэлементов [44].

В настоящее время готовые к использованию препараты «три в одном» в 3-камерном пакете считаются стандартом безопасного краткосрочного или длительного парентерального питания у взрослых пациентов. Они просты в эксплуатации, опасность контаминации раствора минимальная, а получаемая при смешивании трех компонентов питательная смесь сохраняет физическую стабильность в течение длительного времени и не нарушается при введении различных добавок: растворов электролитов, витаминов, микроэлементов и т.п. [46, 47]. Аминокислоты, в первую очередь L-аминокислоты, направляются преимущественно на синтез белка, в то время как углеводы и жиры предоставляют необходимое количество энергии для жизненных процессов.

Современная концепция парентерального питания предполагает использование в качестве источника азота только растворы кристаллоидных аминокислот различных концентраций (5, 10, 15%). Аминокислоты, разработанные для использования у взрослых пациентов, содержат смесь 13–20 аминокислот, включая все незаменимые аминокислоты.

Современные требования к «идеальным» аминокислотным растворам: наличие полного спектра как незаменимых, так и условно-заменимых аминокислот, содержание в растворе не менее 1/3 незаменимых аминокислот, наличие высокого индекса (> 2,5) биологической ценности, отношение лейцин/изолейцин около 1,6 и умеренная осмолярность раствора.

Согласно концепции ПП (ESPEN, 2009), для пациентов в критических состояниях раствор аминокислот должен содержать 0,2–0,4 г/кг/сутки L-глутамин (аланин-глутаминдипептида (дипеп-

тивен) (Grade A). Однако использование глутамин при ЧМТ ранее было ограничено в связи с теоретическим риском повышения концентрации внутри мозгового глутамата, что приводит к накоплению глутамин в клетках нейроглии, к повышению осмотического давления в них, набуханию астроцитов и в больших концентрациях может вызвать отек мозга и повышение ВЧД. Нарушается обмен аминокислот и нейромедиаторов, в частности синтез  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), основного тормозного медиатора. При недостатке ГАМК и других медиаторов нарушается проведение нервного импульса, возникают судороги [48].

На фармацевтическом рынке Украины представлены 13 основных растворов для белкового парентерального питания. В настоящее время наблюдается тенденция к использованию чистых растворов аминокислот: без витаминов и консервантов, часто без электролитов. Сохранить биологическую активность витаминов в растворе аминокислот, как показывает практика, проблематично. В некоторых клинических ситуациях использование раствора аминокислот с электролитами может иметь неудобства (необходимость перерасчетов вводимых электролитов) или риск усугубления нарушений электролитного баланса. Аминокислотные растворы вводят внутривенно в дозе 20 мл/кг в сутки. Скорость введения 1 мл/кг/час (25 капель/мин).

Потребности фармацевтического рынка Украины в лекарственных средствах для парентерального питания до недавнего времени удовлетворялись в основном за счет импортных препаратов. В связи с этим начиная с 2000 г. специалистами ООО «Юрия-Фарм» налажен выпуск лекарственного препарата для парентерального питания, который был зарегистрирован в Украине под торговым названием Аминол. Он представляет собой сбалансированную смесь 13 аминокислот, из которых 8 — незаменимые. Таким образом, препарат обеспечивает выполнение основного требования, предъявляемого к аминокислотным препаратам для парентерального питания: обязательное содержание незаменимых аминокислот, которые не синтезируются в организме человека [49].

Клинические исследования по применению препарата, проведенные у больных после резекции желудка и кишечника в раннем послеоперационном периоде, свидетельствовали об улучшении общего состояния, повышении содержания белка в плазме крови на 51,5 %, альбуминов — на 49,2 %, уровня гемоглобина в крови — на 7 % [50]. Аминол выпускается в форме раствора для внутривенного введения в стеклянных флаконах по 100, 200 и 400 мл. В качестве сырья для производства препарата использованы фармацевтически активные субстанции фирмы Rexim S.A. (Франция), концерна Degussa (Германия), которые отвечают самым высоким требованиям качества [49].

На фармацевтическом рынке Украины также представлены жировые эмульсии для парентерального питания — Липофундин и Интралипид, кото-

рые наряду с высокой энергетической ценностью (38 кДж/г или 9 ккал/г) являются поставщиками высших ненасыщенных жирных кислот — линолевой, линоленовой, арахидоновой, принимающих участие в построении и функционировании клеточных мембран.

Парентеральные смеси на основе оливкового масла хорошо переносятся больными в критических состояниях (Grade B). Жировые эмульсии, обогащенные рыбим жиром, ассоциируются со снижением сроков пребывания в ОРИТ у пациентов в критическом состоянии (Grade B) [1]. Достигнут значительный прогресс в оптимизации парентерального питания при лечении критических состояний: был признан факт, что качество и количество вводимых липидов может оказывать воздействие на функцию органов, в частности на функцию печени и иммунной системы; описаны значение и опасность гипергликемии, обусловленной инсулинорезистентностью.

Дискутабельным остается вопрос о применении глюкозы в качестве источника энергии. В зонах с полной ишемизацией анаэробный гликолиз продолжается в течение всего нескольких минут, генерируя молочную кислоту, количество которой лимитируется запасами глюкозы в нейроне и обуславливает развитие умеренного ацидоза, но без необратимых изменений структуры нейрона. При гипергликемии с нарушением ГЭБ уровень молочной кислоты повышается более значительно, при этом сам по себе молочнокислый ацидоз может обусловить необратимость повреждения как нейронов, так и эндотелиоцитов капилляров. Поэтому у больных с ЧМТ применение глюкозы проблематично, так как при церебральной ишемии она увеличивает продукцию лактата и церебральный ацидоз.

Нивелирование стресс-индуцированной гипергликемии при критических состояниях может быть достигнуто включением в комплекс интенсивной терапии метаболических субстратов с инсулиннезависимым интрацеллюлярным транспортом, среди которых существенное значение имеют инфузионные среды, содержащие многоатомные спирты. Для частичного покрытия потребности в углеводах, которая возникает при критических состояниях, возможно применение многоатомных спиртов. Поэтому из схемы лечения либо исключают глюкозу, либо уменьшают дозировку и назначают раствор ксилитола как дополнительный источник энергии. Ксилат, в отличие от глюкозы, значительно меньше увеличивает продукцию лактата и церебральный ацидоз, в то же время обеспечивая энергетические потребности организма.

Полное и неполное парентеральное питание является нишей для использования многоатомных спиртов, в частности Ксилата. В связи с недостатком инсулина у больных, находящихся в критическом состоянии, большие количества глюкозы будут метаболизироваться в лактат, усиливая при этом лактацидоз. Возможным выходом из данной ситуации является применение Ксилата, основу ко-

торого составляет ксилитол, метаболизм которого проходит без участия инсулина. Таким образом, в качестве основного донатора энергии вместо глюкозы возможным вариантом является применение Ксилата как компонента парентерального питания, в дозе 10–15 мл/кг/сут (50–70 капель/мин, в/в).

Другой альтернативой глюкозе является раствор Глюксил — комплексный препарат для парентерального питания, содержащий ксилитол, глюкозу, натрия ацетат и сбалансированный комплекс электролитов. Глюксил быстро усваивается в организме пациентов, т.к. ксилитол усиливает коэффициент утилизации глюкозы. Комплексное использование ксилитола и глюкозы незначительно влияет на повышение количества лактата, пирувата и глюкозы, в отличие от их изолированного использования. Препарат рекомендуется применять в качестве средства для возмещения потребности организма в калориях при парентеральном питании, для снижения интоксикации, коррекции нарушений КОС при шоковых состояниях, при ожоговой болезни, затяжных гнойных процессах, заболеваниях печени, различных инфекционных заболеваниях, в послеоперационном периоде.

Взрослым Глюксил вводят внутривенно капельно со скоростью 40–60 капель в минуту, то есть 1,7–2,5 мл/кг/ч, или 120–180 мл/ч при массе тела 70 кг. Максимальная доза — 1400 мл в сутки при массе тела 70 кг или 1 г ксилитола/кг массы тела в сутки + 1,5 г глюкозы/кг массы тела в сутки. Максимальная скорость инфузии — 180 мл/ч при массе тела 70 кг (60 капель в 1 минуту) или 0,125 г ксилитола/кг массы тела/ч + 0,187 г глюкозы/кг массы тела/ч. Введение Глюксила осуществляют под контролем уровня глюкозы в крови и при необходимости применяют инсулин.

Нами был проведен ряд исследований влияния раннего неполного парентерального питания на центральную гемодинамику, показатели кислотно-основного состояния, систему транспорта кислорода у пациентов, находящихся на лечении в нейрохирургическом центре ДОКТМО в остром периоде тяжелой ЧМТ [52, 53]. В исследование были включены 46 пациентов (женщин — 22, мужчин — 24) в возрасте от 18 до 63 лет, находящихся на лечении в нейрохирургическом центре ДОКТМО с диагнозом «тяжелая черепно-мозговая травма». 32 человека (71,7 %) в первые сутки лечения находились на искусственной вентиляции легких. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, расстройство сознания до уровня комы III (3 балла по шкале комы Глазго), беременность, а также участие больных в других исследованиях. В первые сутки с момента развития травмы в комплекс интенсивной терапии входило парентеральное питание (аминокислоты: Аминосол НЕО, Аминосол, Аминосол КЕ, Аминол вводили в объеме 500 мл со скоростью 1,5 мл/кг/ч, жировую эмульсию — Липофундин 10% вводили в объеме 500 мл со скоростью 1 мл/кг/ч, многоатомный спирт — Ксилат вводили в объеме 400 мл со скоростью 1,5 мл/кг/ч) общим

объемом 1400 мл/сут и энтеральное питание (Берламин, Джевити 1,5 или Оксепа) 1500–2000 мл/сут в зонд. Энтеральное зондовое питание проводилось со скоростью 60 мл/ч с соблюдением необходимого методического алгоритма [54]. Ксилат, с учетом наличия в нем натрия лактата, применяли только при условии отсутствия печеночной недостаточности и декомпенсированного состояния (как ацидоза, так и алкалоза) КОС.

При анализе данных кислотно-основного состояния было установлено, что до проведения нутритивной поддержки у 23,6 % пациентов был компенсированный метаболический ацидоз, а у 76,4 % — компенсированный смешанный алкалоз. После проведения парентерального питания у 9,7 % — компенсированный метаболический ацидоз, а у 90,3 % — компенсированный смешанный алкалоз. Некомпенсированных форм КОС в процессе мониторинга зарегистрировано не было. При проведении неполного парентерального питания больным с тяжелой черепно-мозговой травмой при исходном алкалозе до проведения лечения ударный индекс (УИ) достоверно не отличался от показателей контрольной группы (КГ), значения сердечного индекса (СИ) превышали показатели в КГ, а общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) были достоверно ниже (на 39 %). После проведенного лечения отмечался достоверный рост УИ на 15 %, ОПСС на 20 % и умеренное повышение СИ на 10,9 %. При проведении неполного парентерального питания больным с тяжелой черепно-мозговой травмой при исходном ацидозе до лечения все показатели достоверно превышали значения в контрольной группе: УИ — в 1,4 раза, СИ — в 2 раза, ОПСС — на 20 %. После проведенного лечения отмечался достоверный рост УИ на 50,2 % и СИ в 1,5 раза и уменьшение ОПСС на 21 %, что достоверно не отличалось от показателей контрольной группы.

В динамике исследования рассчитывали показатели уровня доставки кислорода ( $DO_2$ ), уровня потребления кислорода ( $VO_2$ ), коэффициент утилизации кислорода ( $KVO_2$ ) исходно и при проведении неполного парентерального питания в зависимости от преобладания ацидоза или алкалоза. У пациентов с исходным алкалозом до лечения уровень  $DO_2$  превышал показатели контрольной группы на 44 %, а значения  $VO_2$  были достоверно выше показателей контрольной группы на 49 %. После проведенного лечения отмечалась тенденция к повышению  $DO_2$  и  $VO_2$ , и они достоверно отличались от показателей контрольной группы. Значение  $KVO_2$  во время проводимого лечения существенно не менялось. У пациентов с исходным ацидозом до лечения уровень  $DO_2$  был более чем в 2 раза выше, чем в контрольной группе. После проведенного лечения продолжается рост данного показателя в 1,5 раза. Значения  $VO_2$  достоверно превышали показатели контрольной группы как до, так и после лечения. Значения  $KVO_2$  до лечения были на 9,3 % ниже по сравнению с показателями контрольной группы. На фоне про-

веденного лечения данный показатель оставался относительно стабильным.

Таким образом, по данным, полученным до проведения нутритивной поддержки, во время круглосуточного мониторинга и после окончания проведения парентерального питания, особых колебаний показателей центральной гемодинамики, КОС и транспорта кислорода не отмечалось. Это позволило нам сделать вывод о том, что применение неполного парентерального питания с использованием в качестве энергетического компонента Ксилата в остром периоде тяжелой ЧМТ не вносит существенных дополнительных изменений в скорость метаболических процессов.

Применение неполного парентерального питания в остром периоде тяжелой ЧМТ на фоне традиционного протокола ИТ способствует улучшению течения заболевания, снижению выраженности клинических проявлений катаболического синдрома и в конечном итоге снижению летальности. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о снижении летальности более чем в 2 раза в изучаемой группе по сравнению с больными с тяжелой ЧМТ, лечеными по данному протоколу без применения неполного парентерального питания. Таким образом, раннее неполное парентеральное питание у больных с тяжелой ЧМТ возможно при применении наряду с аминокислотами и жировыми эмульсиями вместо глюкозы многоатомных спиртов (Ксилат).

В последнее время появились новые взгляды на церебральный метаболизм при черепно-мозговой травме: эндогенный лактат является энергетическим субстратом для мозга. Профессором Джорджем Бруксом (университет Беркли, США) была разработана теория лактатного челнока, описывающая внутриклеточный и внеклеточный трансфер лактата. До появления этой теории считалось, что лактат является побочным продуктом распада глюкозы в процессе гликолиза и анаэробного метаболизма. Лактатдегидрогеназа является катализатором превращения пирувата в лактат в цитозоле, продуцируя необходимый для гликолиза субстрат. Затем лактат транспортируется из периферических тканей в печень и в глюкозо-лактатном цикле (цикл Кори) превращается в пируват. Согласно этим представлениям, лактат традиционно считался токсическим метаболитом, «платой за дефицит кислорода» [55]. Считается, что увеличение концентрации лактата отражает степень ишемии тканей. Содержание лактата в крови при гипоксических состояниях возрастает соответственно тяжести гипоксии. Накопление лактата — одна из причин комы, в частности гиперлактацидемической диабетической комы.

По данным проф. Брукса, существует динамическое равновесие в метаболизме лактата: он образуется как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Лактат высвобождается из мышц и других тканей при помощи монокарбоксилатного транспортного белка (МКТ) и используется как главный источник энергии для сердца [55]. Получены доказатель-



ства того, что нейроны и астроциты продуцируют МКТ-белки, т.е. лактатный трансфер вовлечен и в церебральный метаболизм. Астроциты производят белок МКТ-4, переносчик лактата низкой аффинности, его функция — перенос лактата в процессе гликолиза. Нейроны продуцируют белок МКТ-2, переносчик лактата высокой аффинности. Согласно этой теории, астроциты продуцируют лактат, который потом захватывается нейронами и окисляется для питания мозга.

Лактат является главным метаболическим посредником в доставке церебрального энергетического субстрата. Предыдущие исследования проф. Брукса и соавт. (с использованием  $[6,6-2H_2]$  глюкозы и  $[3-^{13}C]$  лактата) у пациентов с ЧМТ (измеряли церебральный кровоток, артериовенозную разницу по кислороду, уровень метаболитов, распределение изотопов и  $^{13}CO_2$ ) показали, что через  $5,7 \pm 2,2$  суток происходит массивная, ранее неизвестная мобилизация лактата из запасов гликогена (мышцы, кожа и т.д.), и в то же время резко снижается потребление и утилизация глюкозы [55]. При отслеживании изотопа  $^{13}C$  авторы выяснили, что преобладание глюконеогенеза из лактата у больных с ЧМТ составило  $67,1 \pm 6,9\%$ , а у здоровых людей этот показатель составляет  $15,2 \pm 2,8\%$ . Даже при использовании в лечении ЧМТ современных протоколов интенсивной терапии у пациентов наблюдается переход в катаболический энергетический статус организма. В настоящее время обсуждается вопрос диагностики и мониторинга энергетического статуса во время проведения нутритивной поддержки и гликемического контроля. Также изучается влияние органических и неорганических лактатных солей, сложных эфиров. В нескольких исследованиях у пациентов с ЧМТ и нормальной печеночной и почечной функцией было доказано, что инфузия лактата, по сравнению с инфузией декстрозы с инсулином, приводит к нормогликемии.

У здорового человека степень продукции лактата упускается из виду, поскольку скорость утилизации равна скорости продукции. Однако поскольку в мозге происходит захват не только глюкозы, но и лактата, то уровень церебрального метаболизма по лактату зависит от баланса церебральной продукции/утилизации (преимущественно оксидация) (Glenn et al., 2015) [56]. Установлено, что в первые дни после ЧМТ происходит преобладание процессов захвата лактата, а не высвобождения. Уровень продукции лактата падает. Эта ошибка приводит к неправильной интерпретации данных. Захват глюкозы и гликолиз — компоненты нормального церебрального метаболизма, однако при травме изменяется уровень церебрального метаболизма глюкозы. Развивается «гипергликолиз». В отличие от мышц и печени в мозге крайне малое содержание гликогена (около  $0,3$  мкмоль/100 г ткани) [57]. При повреждении запасы церебрального гликогена быстро истощаются.

Депрессия функции мозга проявляется снижением уровня потребления церебрального кислорода, а также глюкозы. Гипергликолиз проявляется снижением нормального молярного отношения и

метаболического отношения (потребление кислорода/глюкозы), в норме 6/1. Снижение молярного отношения показывает, что основная роль в продукции церебрального лактата отводится гликолизу. Тем не менее клетки мозга зависят от углеводных запасов энергии. Нормальная (гомеостатическая) концентрация глюкозы —  $5$  мМ ( $100$  мг%), а лактата —  $< 1$  мМ. То есть уровень глюкозы в 10 раз выше других углеводных источников энергии. Значит, необходимо поддерживать эугликемию с первых дней в ОРИТ. Это коррелирует с данными о том, что пациенты с ЧМТ, получающие энтеральное и парентеральное питание, имеют лучший исход [58]. Без мониторинга метаболического и нутритивного статуса пациента введение нутриентов и инсулинотерапия могут привести к гипер- или гипогликемии.

Ткань головного мозга может захватывать лактат и использовать его как энергетический субстрат. Как было отмечено ранее, астроциты и нейроны содержат лактат-трансферные белки для его захвата. Также митохондрии в нейронах содержат и другие инструменты для оксидации лактата. Были изучены глюкозо-лактатные взаимоотношения при ЧМТ методом изотопной диагностики. Уровень церебрального метаболизма глюкозы был угнетен, а уровень церебрального метаболизма лактата (потребление/утилизация) был нормальным. Но оборот лактата был увеличен на  $90\%$ . Авторы отслежили накопление изотопа  $^{13}C$  в глюкозе, который был введен вместе с лактатом, а значит, и уровень лактатного глюконеогенеза и процент циркулирующей глюкозы, полученной от инфузии лактата. В норме этот показатель составляет  $15,2\%$ . При инфузии лактата у пациентов с ЧМТ этот показатель составил  $67,1\%$ . То есть больше чем  $2/3$  глюкозы было получено от инфузии лактата.

При ЧМТ соотношение продукции глюкозы в результате печеночного глюконеогенеза и гликогенолиза сильно отличается от здоровых людей в сторону глюконеогенеза ( $16$  и  $64\%$  соответственно). При ЧМТ эндогенный лактат является энергетическим субстратом для мозга, посредством глюконеогенеза (непрямое обеспечение) [56, 59]. А когда лактат напрямую захватывается мозгом, как у здоровых, так и у больных, это прямое обеспечение. В результате изотопного исследования были выяснены уровни потребления и продукции лактата, то есть соотношение церебрального метаболизма лактата. Выяснилось, что в то время как метаболизм глюкозы был угнетен, лактатный метаболизм оставался в норме, даже при тяжелой ЧМТ. Этот факт является основанием для углеводной нутритивной поддержки на основе лактата и других монокарбоксилатов.

На основании утилизации лактата, помеченного изотопом, и измеренной экскреции  $^{13}CO_2$  в яремной луковиче церебральный лактат окисляется на  $100\%$  (напрямую). В данном исследовании был измерен церебральный кровоток, концентрация глюкозы и лактата в артерии и яремной луковиче, определена доля утилизации по каждому виду углеводов. Результаты соотносятся с полученными ранее данными о церебральном метаболизме. У здоровых паци-

ентов захват глюкозы составляет 15–25 % от общей утилизации. Продукция глюкозы из печеночного гликогена составляет 76 % от общей углеводной потребности мозга, 15 % — от лактата в процессе глюконеогенеза (непрямой захват). Прямой церебральный захват лактата составляет 9 % от общей церебральной потребности. При ЧМТ и депрессии церебрального метаболизма глюкозы доля лактата из глюконеогенеза вырастает до 58 % обеспечения энергетических потребностей мозга, а прямой захват остается на 10 %. То есть лактат обеспечивает 68 % энергетической потребности мозга при ЧМТ против 25 % в норме.

В исследованиях Glenn et al. [59] ставится вопрос: возможна ли инфузия лактата как энергетического субстрата? При инфузии лактатных солей, сложных эфиров и других соединений на основе декстрозных растворов улучшается качество нутритивной поддержки пациентов с ЧМТ. Исследователи склоняются к мнению, что инфузия лактата и других монокарбоксилатов позволит печени и почкам поддерживать нормогликемию [60]. Проведены исследования эффективности инфузии лактата натрия на собаках, мышах и людях. Также исследовалась эффективность инфузии пирувата натрия после сердечно-легочной реанимации, в качестве нейропротектора [61]. Концентрация артериального пирувата и лактата после инфузии составляла 3,5 и 8 мМ соответственно. То есть инфузия пирувата может быть эффективным инструментом для коррекции уровней этих энергетических субстратов.

В качестве энергетического субстрата могут выступать не только глюкоза и лактат, но и пируват, ацетоацетат или бета-гидроксипируват. Как было отмечено выше, лактат проникает в клетку через митохондриальный ретикулум при помощи одного или нескольких трансферных белков, вступает в цикл Кребса в мозге [62], пируват также проникает в клетку при помощи белков МСТ1 и МСТ4 [63]. Отношение лактат/пируват в артериальной крови может изменяться от < 10 до > 300.

При инфузии лактата поддержание нормогликемии происходит при помощи печеночной ауторегуляции глюкозы крови. Лактат захватывается напрямую и окисляется как здоровым, так и поврежденным мозгом (причем захват не ограничен насыщением). Инфузия лактата не снижает уровень метаболизма глюкозы, а увеличивает общий церебральный углеводный захват. Такая «экономия» глюкозы крови может понадобиться для направления глюкозы на нейропротективный пентозофосфатный путь [64]. Инфузия лактата натрия в течение нескольких часов позволяет достичь нормального натриевого и кислотно-основного гомеостаза в контрольной группе и у пациентов с ЧМТ (при нормальной почечной и печеночной функции). Эффективность более длительной инфузии аргинина лактата, глицерола-3-лактата или N-ацетиллактата остается дискуссионной. На основании приведенных выше данных было доказано, что даже при применении современных протоколов лечения пациенты с ЧМТ находятся в состоянии катаболизма, с высоким

уровнем глюконеогенеза, а гликемия поддерживается за счет печени и почек. Необходимо проведение парентерального питания, а точнее, внутривенное введение нейроэнергетических субстратов параллельно с энтеральным питанием, чтобы полностью обеспечить потребности мозга и других тканей. Непрямая калориметрия — сложный и малодоступный способ оценки адекватности нутритивной поддержки. То же самое касается измерения уровня азота, альбумина, преальбумина. В качестве нового современного маркера энергетических потребностей предлагается измерять энергетический статус и оценивать процент преобладания глюконеогенеза.

Для ЧМТ существует понятие клиренса лактата как биомаркера тяжести травматического повреждения [65]. Без изотопного исследования клиренс рассчитывается по изменению метаболитов лактата по времени, и считается, что лактатацидоз — фактор плохого исхода. В данном исследовании вводили изотопы для оценки уровня клиренса лактата (мл/кг/мин). У пациентов с ЧМТ уровни продукции и утилизации лактата были повышены. А концентрация лактата в артериальной крови была в норме. Доказано, что в условиях депрессии церебрального метаболизма глюкозы включается механизм трансфера лактата (шунтирование) для обеспечения метаболических потребностей в условиях малого количества глюкозы, которая нужна для активности пентозофосфатного пути.

Инфузия лактата натрия — первый логичный шаг в нутритивной поддержке пациентов с ЧМТ [59]. Для оценки нутритивного и энергетического статуса пациента предлагается измерение уровня продукции и процента глюконеогенеза с помощью изотопного исследования. После оценки энергетического статуса возможно парентеральное введение монокарбоксилатов для поддержки и восстановления мозговых структур.

Подводя итог вышеизложенного, необходимо отметить, что проблема адекватной коррекции синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма у больных с острой церебральной недостаточностью различного генеза требует дальнейшего изучения [59]. Обеспечение энергетического метаболизма мозга, пораженного гипоксией различной этиологии, имеет дискуссионный аспект: гуморальная диагностика степени поражения мозга (уровень эндогенного лактата и его метаболизм) и нутритивная поддержка (энергетический субстрат и пластический материал). И если для применения аминокислот (пластического материала для синтеза белка) есть четкие рекомендации, то с энергетическим субстратом (глюкоза, лактат натрия, ксилит, фруктоза, жировые эмульсии) полной ясности нет. Очевидно, что необходимо избегать гипергликемии и использовать дополнительные источники энергии (Ксилат, Глюксил и др.). С учетом характерного для критических состояний гипoinsулинизма и нарушения толерантности к глюкозе является выгодным применение препаратов на основе ксилита, метаболизм которого проходит без участия инсулина.

## Список литературы

1. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition // *Clinical Nutrition*. — 2009. — Vol. 28, Issue 4. — P. 359-479.
2. ASPEN Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients // *JPEN*. — 2009. — Vol. 33.
3. Martinez-Riquelme A.E., Allison S.P. Insulin revisited // *Cl. Nutr. Febr.* — 2003. — Vol. 22, № 1. — P. 7.
4. Evans T.W. Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 19. — 1417.
5. Попова Т.С. Современные представления о метаболическом ответе на системное повреждение. Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма // *Нутритивная поддержка больных в критических состояниях*. — М.: М-Вести, 2002. — С. 12-47.
6. Рябов Г.А. Энергетический метаболизм при неотложных состояниях // *Искусственное питание в неотложной хирургии и травматологии* / Под ред. Ермолова А.С. — М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2001. — С. 21-82.
7. Унжаков В.В. Интенсивная терапия метаболических нарушений при тяжелой черепно-мозговой травме: Автореф. дис... д-ра мед. наук: спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / В.В. Унжаков. — СПб., 2009. — 44 с.
8. Тенедиева В.Д. Актуальные проблемы молекулярной медицины в нейрохирургии (лабораторная практика и перспективные научные исследования) // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2007. — № 9.
9. Pittas A.G., Siegel R.D., Lau D. Insulin therapy and in hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *JPEN*. — 2006. — 30 (2). — P. 164-172.
10. Усенко Л.В., Муслин В.П., Мосинцев Н.Ф., Мосинцев Н.Н. Способ нивелирования стресс-индуцированной гипергликемии при тяжелых критических состояниях // *Медицина неотложных состояний*. — 2013. — № 1 (48). — С. 103-114.
11. Pinto D.S., Kirtane A.J., Pride Y.B. Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST segment elevation myocardial infarction (CLARITY-TIMI 28 study) // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — V. 101(3). — P. 303-307.
12. Martinez-Riquelme A.E. Insulin revisited // *Cl. Nutr. Febr.* — 2003. — Vol. 22, № 1. — P. 7-15.
13. Sobotka L. Basics in clinical nutrition. — Prague: Galen, 2004. — 500 p.
14. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al. Stress hyperglycemia and increased risk of death after infarction with and without diabetes: a systematic overview // *Lancet*. — 2000. — 355. — 773-8.
15. L'Ecuyer P.B., Murphy D., Little J.R. et al. The epidemiology of chest and leg wound infections following cardiothoracic surgery // *Clin. Inf. Dis.* — 1996. — P. 424-9.
16. Rovilas A., Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury // *Neurosurgery*. — 2000. — V. 46 (2). — P. 335-342.
17. Takahashi Y., Shinonaga M., Nakajama F. Relationship between hyperglycemia following head injury and neurological outcome // *No To Shinkei*. — 2001. — V. 53(1). — P. 61-64.
18. Руднов В.С. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях // *Consilium Medicum*. — 2006. — № 7. — С. 13-15.
19. Виннічук С.М. Прогностичне значення стресової гіперглікемії після гострого ішемічного інсульту // *Український медичний часопис*. — 2003. — № 6 (38). — С. 79-84.
20. Kqansky N., Levy S., Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke // *Arch. Neurol.* — 2001. — V. 58 (8). — P. 1209-1212.
21. McCrimmon R.J., Ryan C.M., Frier B.M. Diabetes and cognitive dysfunction // *Lancet*. — 2012. — 379 (9833). — P. 291-2299.
22. Fan X., Ning M., Lo E. Early insulin glycaemic control combined with tPA thrombolysis reduces acute brain tissue damages in a focal embolic stroke model of diabetic rats // *Stroke*. — 2013. — 44 (1). — 255-259.
23. Yamazaki Y., Harada S., Tokuyama S. Post-ischemic hyperglycemia exacerbates the development of cerebral ischemic neuronal damage through the cerebral sodium-glucose transporter // *Brain research*. — 2012. — 1489. — 113-120.
24. McCrimmon R.J., Ryan C.M., Frier B.M. Diabetes and cognitive dysfunction // *Lancet*. — 2012. — 379 (9833). — 2291-2299.
25. Jeon C.Y., Furuya E.Y., Berman M.F., Larson E.L. The role of pre-operative and post-operative glucose control in surgical-site infections and mortality // *PLoS one*. — 2012. — 7 (9). — e45616.
26. Badawi O., Waite M.D., Fuhrman S.A., Zuckerman I.H. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality // *Critical care medicine*. — 2012. — 40 (12). — 3180-3188.
27. DeFronzo et al. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // *Am. J. Physiol.* — 1979. — 237 (3).
28. Zaunera A. et al. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients // *Metabolism Clinical and Experimental*. — 2007. — 56. — 1-5.
29. Hoffer L.J. Protein and energy provision in critical illness // *American Journal of Clinical Nutrition*. — 2003. — Vol. 78, № 5. — 906-911.
30. Sahir S. Rassam et al. Perioperative electrolyte and fluid balance // *Critical Care & Pain*. — 2005. — 5 (5). — 157-160.
31. Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G. et al. Intensive insulin therapy of medical intensive care patients // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 354. — 449-61.
32. Devos P. et al. Effects of intensive insulin therapy in critically ill patients on long-term outcome variables: data from the glucontrol study // *Cl. Nutr. Suppl.* — 2007. — Vol. 2, Suppl. 2. — 93 (P175).
33. Zauner A.L. et al. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients // *Metabolism Clinical and Experimental*. — 2007. — 56. — 1-5.
34. Schricker Th. et al. Strategies to attenuate the catabolic response to surgery and improve perioperative outcomes // *Can. J. Anesth.* — 2007. — 54, 6. — P. 414-419.
35. Пьер Сингера, Мэттэ М. Бергер, Грим Ван дер Берг. Методические рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма по применению парентерального питания в интенсивной терапии // *Clinical Nutrition*. — 2009. — 28. — С. 359-364.
36. Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y. et al. NICE-SUGAR study investigators, intensive versus conventional glucose control in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — 360. — 1283-97.
37. Griesdale D.E.G. et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data // *CMAJ*. — 2009. — 180 (8). — 821-7.
38. Glucontrol Study: Comparing the Effects of Two Glucose Control Regimens by Insulin in Intensive Care Unit Patient. — 2012.
39. Waitzberg D.L., Torrinhas R.S., Jacintho T.M. New parenteral lipid emulsions for clinical use // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2006. — 30. — 351-67.
40. Green D.M., O'Phelan K.H., Bassin S.L. Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients // *Neurocrit Care*. — 2010. — 13. — 299-306.
41. Escribanosa J.A., Meseguerb I.H., Garcia R.C. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Neurocritical patient // *Nutr. Hosp.* — 2011. — 26 (Supl. 2). — 72-75.
42. Лейдерман И.Н. Современная концепция нутритивной поддержки при критических состояниях. 5 ключевых проблем // *Интенсивная терапия*. — 2005. — № 1. — С. 15-20.
43. Hoffer L.J. Protein and energy provision in critical illness // *American Journal of Clinical Nutrition*. — 2003. — Vol. 78, № 5. — 906-911.
44. Клыпа Т.В., Орехова М.С., Забросаева Л.И. Гипергликемия критических состояний // *Сахарный диабет*. — 2015. — № 1. — С. 33-41.
45. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC — SELPE: Neurocritical patient. — Chapter 16 // *Nutr. Hosp.* — 2011. — № 26 (Supl. 2). — P. 72-7.
46. Черний Т.В., Стецик В.Ю., Черний В.И. Черепно-мозговая травма в аспекте доказательной медицины: обзор актуальных международных рекомендаций // *Медицина неотложных состояний*. — 2010. — № 5 (60). — С. 23-29.
47. Dupertuis Y.M. et al. Assessment of Ascorbic Acid Stability in Different Multilayered Parenteral Nutrition Bags: Critical Influence of the Bag Wall Material // *JPEN*. — 2005. — 29 (2). — 125.
48. Ferreyra M.E. et al. Lipid Peroxidation in Total Parenteral Nutrition Bags // *Nutr. in Cl. Pract.* — 2008. — Vol. 23, № 2. — 240 (78-671).
49. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / Под ред. И.Е. Хорошилова. — СПб. — 2000.
50. Справочник КОМПЕНДИУМ: лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. — 2006.
51. Цепколенко В.А., Зацерклянный А.М. Обоснование применения инфузионных форм препаратов аминокислот аминол и симпортин в практике врача эстетической медицины // *Научный симпозиум «Неинтенсивная инфузионная терапия во фтизиопульмонологии и других отраслях медицины»*. — Донецк, 2012.
52. Черний В.И., Горюнич Г.А., Андропова И.А., Торпан Е.Ю., Билюшанка В.А. Раннее неполное парентеральное питание в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва*. — 2005. — Т. 6, № 1 (д). — С. 99-102.

53. Черний В.І., Городник Г.А., Білошапка В.А., Герасименко А.С. Применение неполного парентерального питания в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы с использованием современного аминокислотного раствора аминокислот нео // Медицина неотложных состояний. — 2013. — Т. 48, № 1. — С. 52-58.
54. Xiang Wang, Yan Dong, Xi Han, Xiang-Qian Qi, Cheng-Guang Huang, Li-Jun Hou. Nutritional Support for Patients Sustaining Traumatic Brain Injury // PLOS ONE. — March 2013. — Vol. 8, Issue 3.
55. Педаченко Є.Г., Гук А.П., Каджая Н.В. та ін. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із невідкладною нейрохірургічною патологією (черепно-мозкова травма): Методичні рекомендації. — К., 2005. — 47 с.
56. Brooks G.A., Martin N.A. Cerebral metabolism following TBI: new discoveries with implications for treatment // Frontiers of Neurosci. — 2015. — Vol. 8. — 408.
57. Glenn T.C., Martin N.A., Hovda D.A., Vespa P., Johnson M.L., Horning M.A. et al. Lactate; brain fuel following traumatic brain injury // J. Neurotrauma. — 2015.
58. Oz G., Seauquist E.R., Kumar A., Criego A.B., Benedict L.E., Rao J.P. et al. Human brain glycogen content and metabolism: implications on its role in brain energy metabolism // Am. J. Physiol. Endocrinol. — 2007. — Metab. 292. — E946-E951.
59. Wang X., Dong Y., Han X., Qi X.Q., Huang C.G. and Hou L.J. Nutritional support for patients sustaining traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. — 2013.
60. Glenn T.C., Martin N.A., Mearthur D.L., Hovda D., Vespa P.M.M., Horning M.A. et al. Endogenous nutritive support following traumatic brain injury: peripheral lactate production for glucose supply via gluconeogenesis // J. Neurotrauma. — 2014.
61. Bouzat P., Sala N., Suys T., Zerlauth J.B., Marques-Vidal P., Feihl F. et al. Cerebral metabolic effects of exogenous lactate supplementation on the injured human brain // Intensive Care Med. — 2014. — 40. — 412-421.

62. Ryou M.G., Liu R., Ren M., Sun J., Mallet R.T. and Yang S.H. Pyruvate protects the brain against ischemia-reperfusion injury by activating the erythropoietin signaling pathway // Stroke. — 2012. — № 43. — P. 1101-1107.
63. Hashimoto T., Hussien R., Cho H.S., Kaufer D. and Brooks G.A. Evidence for the mitochondrial lactate oxidation complex in rat neurons: demonstration of an essential component of brain lactate shuttles // PLoS ONE. — 2013. — 3. — e29-15.
64. Divakaruni A.S., Wiley S.E., Rogers G.W., Andreyev A.Y., Petrosyan S., Loviscach M. et al. Thiazolidinediones are acute, specific inhibitors of the mitochondrial pyruvate carrier // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2013. — 110. — 5422-5427.
65. Dusick J.R., Glenn T.C., Lee. Increased pentose phosphate pathway flux after clinical traumatic brain injury: a [<sup>1</sup>,<sup>2</sup>-<sup>13</sup>C] glucose labeling study in humans // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2012. — 27. — 1593-1602.
66. Zhang Z. and Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis // Crit. Care Med. — 2014. — 42. — 2118-2125.
67. Tumul Chowdhury, Stephen Kowalski, Yaseen Arabi, Hari Hara Dash. General intensive care for patients with traumatic brain injury: an update // Saudi Journal of Anesthesia. — 2014. — Vol.8, Issue 2.
68. Intravenous Nursing New Zealand Incorporated Society. Provisional Infusion Therapy Standards of Practice / New Zealand. — 2012.
69. Парентеральное и энтеральное питание в интенсивной терапии: Практ. руководство / А.В. Беляев. — К.: КИМ, 2009. — 342 с.
70. Xiang Wang, Yan Dong, Xi Han. Nutritional Support for Patients Sustaining Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies // PLOS ONE. — 2013. — Vol. 8, Issue 3.

Отримано 10.04.15

Черний В.І.<sup>1</sup>, Куглер С.Є.<sup>1</sup>, Черний Т.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Донецький національний медичний університет ім. М. Горького<sup>2</sup>Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

### ОСОБЛИВОСТІ НУТРИТИВНОЇ ПІДТРИМКИ У КРИТИЧНИХ СТАНАХ, ОБУМОВЛЕНИХ ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

**Резюме.** Гіперметаболізм при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) обумовлений масивною гормональною відповіддю на стрес. У ряді робіт гіперглікемія при гострому ураженні мозку (без вказівки на наявність діабету) розглядається як фактор, що підсилює такі ушкоджуючі процеси: інтрацелюлярний ацидоз, акумуляція позаклітинного глутамату, формування набряку мозку, прорив гематоенцефалічного бар'єру, геморагічна трансформація інфаркту мозку. Переважання анаеробного гліколізу при ЧМТ призводить до зниження макроергічних фосфатів (концентрація фосфокреатину, АТФ) і збільшення АМФ. Розвивається лактацидоз із підвищенням лактату в тканині мозку і в спинномозковій рідині. Інтollerантність до глюкози при ЧМТ також сприяє порушенню її метаболізму. У пацієнтів із тяжкою ЧМТ рівень глюкози, що перевищує 11 ммоль/л, асоціюється з несприятливим результатом. Інтенсивний моніторинг рівня глюкози в крові та підтримка нормоглікемії може бути ефективним нейропротекторним втручанням. Незважаючи на порушення утилізації енергетичних і пластичних субстратів у гострому періоді, штучне харчування є одним із постулатів інтенсивної терапії. Рання нутритивна підтримка важлива для пацієнтів із ЧМТ, що пов'язане з розвитком у цих хворих синдрому гіперкатаболізму зі значною потребою в калоріях і протеїнах. Нейрореанімаційному контингенту хворих необхідний особливий тип нутритивної підтримки у зв'язку з інтенсифікацією катаболізму і тривалим голодуванням. Рекомендується ентеральне шлункове введення сумішей або змішане ентерально-парентеральне (якщо ентерально неможливо забезпечити більше 60 % потреби). Підбиваючи підсумок вищевикладеного, необхідно зазначити, що проблема адекватної корекції синдрому гіперметаболізму-гіперкатаболізму у хворих із гострою церебральною недостатністю різного генезу вимагає подальшого вивчення.

**Ключові слова:** інсульт, ЧМТ, гіперглікемія, парентеральне харчування.

Chernii V.I.<sup>1</sup>, Kugler S.Ye.<sup>1</sup>, Chernii T.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Donetsk National Medical University named after M. Horkyi<sup>2</sup>SRI «Scientific and Research Center of Preventive and Clinical Medicine» of State Administration of Affaires», Kyiv, Ukraine

### NUTRITIONAL SUPPORT IN CRITICAL CONDITION CAUSED BY ACUTE CEREBRAL INSUFFICIENCY

**Summary.** Hypermetabolism in traumatic brain injury (TBI) is caused by massive hormonal response to stress. Hyperglycemia in acute lesions of the brain (without the presence of diabetes) is considered as a factor that enhances the damaging processes like intracellular acidosis, accumulation of extracellular glutamate, the formation of cerebral edema, a breakthrough of blood-brain barrier, hemorrhagic transformation of cerebral infarction. The predominance of anaerobic glycolysis in TBI reduces the macroergic phosphate (phosphocreatine concentration of ATP) and increases AMP. Lactic acidosis with increased lactate in the brain tissue and cerebral spinal fluid develops. Glucose intolerance during TBI promotes to violation of its metabolism. In patients with severe TBI glucose level over than 11 mmol/l is associated with poor outcome. Intensive monitoring of blood glucose levels and maintaining normoglycemia can be effective neuroprotective intervention. Despite the violation of energy and plastic substrates utilization in acute period, artificial nutrition is one of the tenets of intensive care. Early nutritional support is important for patients with traumatic brain injury, which is associated with the development hypercatabolism syndrome with significant demand for calories and proteins in these patients. Neurointensive care patients need a special type of nutritional support in connection with the intensification of catabolism and prolonged fasting. Enteral or mixed enteral and parenteral administration of formulas (if enteral nutrition does not provide more than 60 % as needed) is recommended. Summarizing the mentioned above, it should be noted that the problem of adequate correction of hypermetabolism-hypercatabolism syndrome in patients with acute cerebral insufficiency of different genesis requires further study.

**Key words:** stroke, traumatic brain injury, hyperglycemia, parenteral nutrition.