

На правах рукописи

СЕРГЕЕВА

Анастасия Михайловна

**ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ
ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО И БЕЛКОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С НЕРВНОЙ АНОРЕКСИЕЙ**

3.1.18— внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

Научный руководитель:

Луфт Валерий Матвеевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Костюченко Людмила Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории нутрициологии ГБУ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова»

Кучер Максим Анатольевич - доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » _____ 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.050.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д.6-8, тел.: 8(812)338-71-04, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и на сайте www.1spbgmu.ru

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Заслуженный врач РСО-Алания

доктор медицинских наук,

профессор



Марченко Валерий Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Нервная анорексия является актуальной проблемой клинической медицины, что обусловлено не только продолжающимся увеличением распространенности и расширением возрастных границ этого заболевания, но и низкой эффективностью лечения данной категории больных (Захарова Л.И., 2019; Мазаева Н.А., 2019; Барыльник Ю.Б. и соавт., 2016; Пырьева Е.А. и соавт., 2015; Steinhausen Н.С., 2009; Hoek Н.W., 2006). Среди психических заболеваний при НА отмечается наиболее высокая смертность, составляющая по данным различных авторов 5-16,7% (Захарова Л.И., 2019; Arcelus J. et al., 2011; Jagielska G., Kasperska I., 2017; Keski-Rahkonen A. et al., 2007; Steinhausen Н.С., 2002, 2009).

Одним из основных клинических проявлений НА является выраженное, нередко угрожающее жизни пациентов, алиментарное истощение (гипотрофия), которое сопровождается различными висцеральными нарушениями и является основной причиной летального исхода у 32% таких больных (Захарова Л.И., 2019; Arcelus J. et al., 2011; Jagielska G., Kasperska I., 2017; Keski-Rahkonen A. et al., 2007; Steinhausen Н.С., 2002, 2009). Именно в этой связи важнейшим компонентом лечения и реабилитации пациентов с НА является оптимальная нутритивно-метаболическая терапия (НМТ), направленная на восстановление трофологического статуса (ТС) больных. При этом следует отметить, что до настоящего времени остаются дискуссионными вопросы о рациональной восстановительной реалиментации этих больных с учётом высокого риска развития у них рефидинг-синдрома (Лаптева Е.Н., 1998; Сергеев В.Н. и соавт., 2014; Mehler S. et al., 2010; L. Sobotka et al., 2019)

Степень разработанности темы исследования

По данным литературы до настоящего времени остаются дискуссионными вопросы реалиментации данной категории пациентов относительно оптимального энергетического и особенно белкового их обеспечения в зависимости от степени выраженности имеющейся гипотрофии и риска развития рефидинг-синдрома. В этой связи определение рационального объёма энергетического и белкового обеспечения этих больных, а также разработка и внедрение соответствующего протокола (алгоритма) тактики их восстановительной нутритивно-метаболической терапии с использованием современных возможностей клинического питания будет способствовать улучшению результатов их лечения и реабилитации. Указанные факты послужили основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Усовершенствование подходов к реалиментационной коррекции трофологического статуса пациентов с нервной анорексией.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность различных вариантов нарушенного пищевого поведения, а также клинических проявлений недостаточности питания у больных с НА в зависимости от стадии имеющегося заболевания.

2. Выявить распространенность и выраженность имеющихся соматических нарушений при данном заболевании.

3. Определить фактические потребности данной категории больных в энергетическом и белковом обеспечении в зависимости от выраженности гипотрофии.

4. Разработать и апробировать алгоритм (протокол) рационального энергетического и белкового обеспечения пациентов с НА в процессе их реалиментации с учётом риска развития рефидинг-синдрома.

5. Оценить динамику основных показателей трофологического статуса больных с НА в процессе их восстановительной реалиментации.

Научная новизна исследования

- Впервые дана комплексная оценка трофологического статуса больных с анализом компонентного состава тела на различных стадиях проявления НА.

- Предложена новая, более удобная в практическом отношении, классификация стадий течения НА, основанная на особенностях пищевого поведения и выраженности гипотрофии пациентов.

- Определены фактические потребности пациентов с НА в энергетическом и белковом обеспечении в зависимости от выраженности гипотрофии, а также оптимальное структурное соотношение азот/небелковые ккалории.

- Разработан и апробирован алгоритм выбора тактики реалиментационной нутритивно-метаболической терапии данной категории больных основанный на сочетанном применении различных видов нутриционной поддержки и современных питательных смесей с учётом риска развития рефидинг-синдрома.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показано, что недостаточность питания у большинства больных с НА развивается преимущественно по ограничительному варианту и обусловлена преобладающим энергетическим дефицитом, приводящим, прежде всего, к развитию алиментарного маразма. По мере усугубления степени выраженности гипотрофии возрастает частота развития маразматического квашиоркора, при котором наряду со сниженными антропометрическими показателями имеет место истощение висцерального пула белков, а также дизэлектролитемия.

Предложена новая, более удобная в практическом отношении, классификация течения НА, основанная на особенностях пищевого поведения пациентов и выраженности имеющейся гипотрофии.

Определены фактические энергетические траты, среднесуточные потери азота, а также наиболее оптимальное структурное соотношение азота и энергии у больных с НА при гипотрофии различной степени выраженности.

Разработан и апробирован алгоритм выбора тактики восстановительной реалиментационной терапии этих пациентов с учётом риска развития рефидинг-синдрома. Уточнены показания и противопоказания для назначения этим больным различных видов нутриционной поддержки: сипинг, зондовое (в том числе ночное) или смешанное, включая парентеральное, питание, а также определены показания для наложения гастростомы.

Методология и методы исследования

Основой настоящего исследования послужила методология научного познания с последовательным использованием доказательств. Были использованы общий подход (сравнительно-сопоставительный) и частные: клинический, лабораторный, инструментальный и статистический методы.

На первом этапе работы анализировались данные отечественных и зарубежных публикаций, посвященных данной изучаемой проблеме.

На втором этапе было проведено проспективное сравнительное исследование, в которое были включена 81 пациентка с НА в возрасте от 18 до 55 лет, проходившая лечение в соматопсихиатрическом отделении Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от основных клинических проявлений нарушенного пищевого поведения и степени выраженности гипотрофии. Изучались антропометрические, лабораторные и импедансометрические показатели, характеризующие трофологический статус. Проводилось комплексное обследование больных для оценки их соматического состояния. Для оценки имеющихся у них энергетических трат выполнялась непрямая калориметрия. Потребности в белковом обеспечении определялись по содержанию в суточной моче мочевины и последующим перерасчётом на суточные потери азота.

Реалиментация больных осуществлялась с учетом риска развития рефидинг-синдрома и использованием различных вариантов нутриционной поддержки в зависимости от клинической ситуации (частичный или полный сипинг, зондовое, а также смешанное, включая дополнительное парентеральное, питание).

Третий этап включал в себя оценку и анализ полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных, их статистическую обработку и обобщение результатов.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ «SPSS STATISTICS» (версия 23). Статистический анализ количественных показателей включал оценку соответствия их распределений закону Гаусса (критерий Колмогорова–Смирнова), вычисление описательных характеристик. Для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли в определенных группах и подгруппах. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрического метода χ^2 и одновыборочного биномиального критерия. Статистические данные количественных показателей, распределение которых соответствовало нормальному, представлены, как $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – ошибка средней величины. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывались медиана с интерквартильным размахом и записывалось в виде $Me [25\%;75\%]$. Количественные параметры сравнивались при помощи параметрических методов (Т-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ) и непараметрических критериев Манна-Уитни, Краскелла-Уоллеса. Для выявления взаимосвязей между исследуемыми показателями рассчитывали коэффициенты как линейной, так и ранговой корреляции. Наглядность исходных данных и полученных результатов анализа была продемонстрирована с помощью графических возможностей используемой системы и программы Microsoft Excel. Критерием статистической значимости полученных результатов считалась общепринятая в медицине величина $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с НА в структуре имеющегося расстройства пищевого поведения преобладают больные с ограничительным типом поведения. На ранних стадиях течения заболевания (1-2 ст.) имеющаяся у пациентов гипотрофия развивается, как правило, по типу маразма. На поздних стадиях заболевания (3-4 ст.) у значительной части больных недостаточность питания протекает по типу маразматического квашиоркора.

2. Среди соматических проявлений гипотрофии наиболее часто наблюдаются нарушения со стороны эндокринной, пищеварительной и сердечно-сосудистой системы.

3. Базальные энергетические траты пациентов при всех стадиях течения НА остаются на достаточно высоком уровне, превышая таковые у лиц с эйтрофией. Для поддержания устойчивого положительного энергетического баланса, позволяющего рассчитывать на возрастающую прибавку МТ от 0,5 до 1

кг в неделю, требуется от 58 ккал/кг ФМТ при 1 ст. НА и до 70-73 ккал/кг ФМТ при 2-3-4 ст. заболевания.

4. Потребность в белковом обеспечении пациентов с НА в режиме стойко положительного (анаболического) азотистого баланса возрастает по мере прогрессирования гипотрофии и составляет в расчёте на фактическую МТ от 1,95-2,07 г/кг при 1-3 ст. до 2,39 г/кг в сутки при 4 ст.

5. Разработанный и реализуемый алгоритм нутритивно-метаболической терапии больных с НА, основанный на сочетанном применении различных видов нутриционной поддержки и современных энтеральных питательных смесей, позволяет достигать ближайшей целевой задачи по восстановлению массы тела у большинства пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным числом проспективных наблюдений, соблюдением критериев исключения и включения в исследование, формированием групп с необходимым количеством больных, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных данных. Выводы и рекомендации подкреплены достоверными данными, представленными в приведенных рисунках и таблицах.

Основные результаты работы доложены на 16–20 межрегиональных научно-практических конференциях с международным участием «Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний» (Санкт-Петербург, 2016–2020 гг.), II съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада (Санкт-Петербург, 2017 г.), 22-ом Международном конгрессе Национальной Ассоциации клинического питания (Москва, 2018), 40-ом Конгрессе ESPEN (Congress on Clinical Nutrition & Metabolism (Мадрид, 2018 г.).

Протокол нутритивно-метаболической терапии НА внедрен в клиническую практику отделения соматопсихиатрии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе и Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы №3 им. И.И. Скворцова-Степанова.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Издано методическое пособие «Нутритивно-метаболическая терапия больных при нервной анорексии» (2019 г.)

Личный вклад автора

Вклад автора в диссертационное исследование выражается в аналитическом обзоре литературы по изучаемой проблеме, личном участии в отборе и курации больных, оценке эффективности проводимой нутритивно-метаболической терапии, систематизации и обработке клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также их анализе и статистической обработке.

На первом этапе научной работы личный вклад автора заключался в аналитическом обзоре литературы по изучаемой проблеме. На втором этапе исследования - в отборе пациентов, их врачебном осмотре, назначении и проведении инструментальных и лабораторных методов исследования, определения схемы нутритивно-метаболической терапии. Лично автором были проведены такие инструментальные методы исследования, как непрямая калориметрия, измерение биоимпедансометрическим методом состава тела, а также функциональные пробы. На третьем этапе - в оценке полученных данных лабораторных и инструментальных методов исследования, их статистической обработке. Осуществлялась подготовка результатов исследования для представления на конференциях и к публикациям.

Объем и структура диссертации

Диссертация содержит введение, 6 глав, выводы, практические рекомендации и список литературы (145 источников, в том числе 46 отечественных и 99 зарубежных источников), 3 приложения. Диссертационная работа изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 таблицей и 13 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное открытое исследование, в которое были включены 81 пациентка в возрасте 18-55 лет с нервной анорексией (НА) и индексом массы тела (ИМТ) менее 18,5 кг/м², проходившие лечение на базе отделения соматопсихиатрии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. В исследование не входили пациенты старше 55 лет, с хроническими декомпенсированными заболеваниями, наркоманией и ВИЧ-инфицированные на стадии СПИДа. Все пациентки получали назначенную врачом-психиатром психокорректирующую терапию.

Нервная анорексия как основное психиатрическое заболевание была диагностирована у 2/3 больных (54 чел./66,7%), синдром НА в структуре других психических расстройств наблюдался у трети из них (27 чел./33,3%), что влияло на выбор психокорректирующей терапии при соблюдении единых

подходов к нутритивно-метаболической терапии (НМТ). Наибольшее количество пациенток с НА находились в возрасте от 18 до 30 лет (50 чел. - 61,7 %). Больные в возрасте от 30 до 40 лет составили 17 чел. (21%) и старше 40 лет – 14 чел. (17,3%). Средняя длительность заболевания была $6,27 \pm 0,78$ лет.

С учетом особенностей имеющегося у этих больных проявлений расстройства пищевого поведения и выраженности гипотрофии нами были выделены 4 стадии развития НА. Пациентки с 1 ст. (эйфоричекая – ИМТ = 16,5 – 18,5 кг/м²) составили 21 чел, 2 ст. (анорексибулимическая - ИМТ = 14,5 – 16,49 кг/м²) – 25 чел., 3 ст. (астеноанорексическая – ИМТ = 12,5 – 14,49 кг/м²) – 16 чел и 4 ст. (астенокахексическая – ИМТ < 12,5 кг/м²) - 19 чел.

По имеющемуся нарушению пищевого поведения преобладали больные с ограничительным вариантом анорексии (55 чел. - 67,9%), у 9 чел. (11,1%) отмечался очистительный и у 17 чел (21,0%) смешанный тип НА.

При поступлении больных и в последующем еженедельно проводилась комплексная оценка таких соматометрических показателей как динамика массы тела и ИМТ, окружности плеча, окружности мышц плеча и толщины кожно-жировой складки над трицепсом. Калиперметрическим и импедансометрическим методами проводилось определение компонентного состава тела. Изучались общеклинические и биохимические показатели крови. Величина основного обмена определялась методом непрямой калориметрии, а действительный расход энергии и рекомендуемое энергетическое обеспечение больных расчётным методом с учётом их двигательной активности и прогнозируемой прибавки массы тела (МТ) 0,5-1 кг в неделю. Потребности больных с НА в белковом обеспечении определялись по суточным потерям азота (через потери мочевины с мочой) с поправкой + 2 г для достижения стойко положительного азотистого баланса. Всем пациенткам выполнялось такие инструментальные методы исследования как ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек и мочевыводящих путей, ФГДС (у 17 чел. с биопсией слизистой оболочки желудка, 12-перстной и тощей кишки). С целью изучения функциональных параметров проводилась кистевая динамометрия, ортостатическая проба, а также пробы Штанге и Генчи. Для оценки жизненной ёмкости лёгких пациенток проводилась спирометрия.

Всем больным при поступлении назначалась НМТ в постепенно возрастающем объеме с учётом риска развития рефидинг-синдрома. Наряду с базисным диетическим питанием больных в соответствии с разработанным нами алгоритмом применялись такие методы клинического питания как частичный или полный сипинг, зондовое (в том числе ночное) и смешанное (энтеральное и парентеральное) питание. Длительность наблюдения соответствовала продолжительности пребывания пациенток в стационаре. В

ходе исследования была дана оценка эффективности проводимой реалиментационной НМТ больных.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные соматометрические показатели обследованных больных в зависимости от стадии развития НА представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Соматометрические показатели больных

Показатель	Ст. 1	Ст. 2	Ст. 3	Ст. 4	p
Р, см, Ме [25%; 75%]	169,00 [161,00; 173,00]	165,00 [161,50; 171,00]	164,00 [161,00; 169,75]	168,0 [161,0; 172,0]	0,615
МТ, кг, М±m	47,62±0,91	42,98±0,84	36,23±0,82	31,5±0,91	<0,001
Исх.МТ, М±m	57,41±2,29	54,53±1,76	57,40±2,94	53,06±1,75	0,737
ИдМТ, кг, М±m	62,2±1,36	61,26±1,4	59,79±1,64	62,45±1,36	0,623
% от ИдМТ, Ме [25%; 75%]	77,80 [74,93; 80,09]	70,54 [65,99; 72,97]	60,82 [58,37; 62,54]	52,63 [46,78; 53,57]	<0,001
ИМТ, кг/м ² , Ме [25%; 75%]	16,89 [16,65; 17,58]	15,48 [15,17; 15,79]	13,11 [12,72; 14,02]	10,41 [11,62; 12,34]	<0,001
ОП, см, М±m	21,27±0,57	19,23±0,42	17,40±0,48	15,11±0,29	<0,001
КЖСТ, мм, Ме [25%; 75%]	4,00 [2,00; 8,00]	2,00 [2,00; 5,00]	2,00 [2,00; 2,00]	2,00 [2,00; 2,00]	<0,001
ОМП, см, М±m	19,41±0,57	18,15±0,43	16,48±0,54	14,59±0,33	<0,001
Площадь мышц плеча, см ² , Ме [25%; 75%]	23,94 [17,74; 30,78]	19,98 [15,53; 22,60]	14,83 [9,94; 20,36]	9,94 [8,07; 12,30]	<0,001
Общая мышечная масса тела, кг, Ме [25%; 75%]	16,38 [13,30; 19,57]	13,87 [11,92; 15,80]	12,81 [10,30; 14,52]	8,89 [8,36; 10,58]	<0,001
Жировая масса, кг, Ме [25%; 75%]	9,29 [7,26; 10,35]	6,49 [3,85; 8,67]	4,97 [3,39; 6,29]	2,77 [2,42; 4,15]	<0,001

Данные таблицы 1 свидетельствуют об очевидных статистически значимых различиях между указанными группами больных. Все соматометрические показатели прогрессивно уменьшались от 1-ой к 4-ой ст. НА. Содержание в организме ОММТ при 4 ст. было в 1,8 раза меньше, а КЖСТ в 2,0 раза чем при 1 ст. заболевания.

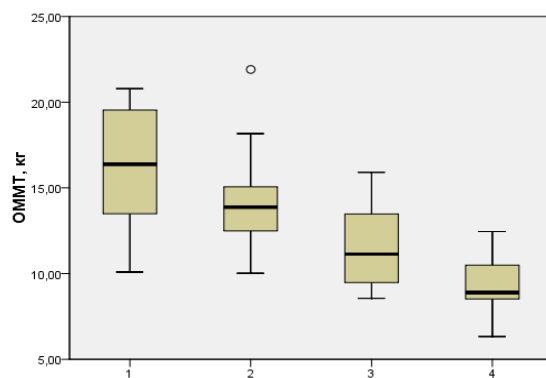


Рисунок 1 - Общая мышечная масса тела (кг) в зависимости от стадии заболевания

Согласно результатам биоимпедансометрии (таблица 2), по мере прогрессирования выраженности гипотрофии статистически значимо уменьшалась жировая масса тела ($p < 0,01$) и нарастал дефицит активной клеточной массы ($p < 0,001$).

Таблица 2 - Результаты биоимпедансометрии

Показатель, $M \pm m$	Группа 1 (1-2 ст. НА) n=46	Группа 2 (3-4 ст. НА) n=35	p
Безжировая масса тела, %	83,59±1,13	88,05±1,05	0,006
Общая вода, %	60,97±0,77	64,49±0,80	0,003
Активная клеточная масса, %	54,88±0,44	58,89±0,64	<0,001
Активная клеточная масса, кг	24,25±0,56	20,45±0,51	<0,001
Жировая масса тела, %	16,71±1,05	12,06±1,01	0,002
Дефицит активной клеточной массы, %	-17,60±1,42	-27,78±1,28	<0,001
Идеальная активная клеточная масса, кг	29,42±0,47	28,26±0,49	0,096

В субъективной соматической симптоматике находящихся под наблюдением больных с НА наиболее часто (особенно при 3-4 ст.) наблюдались аменорея, общая слабость, запоры, чувство тяжести в эпигастрии после приема пищи, ортостатические головокружения (рисунок 2).

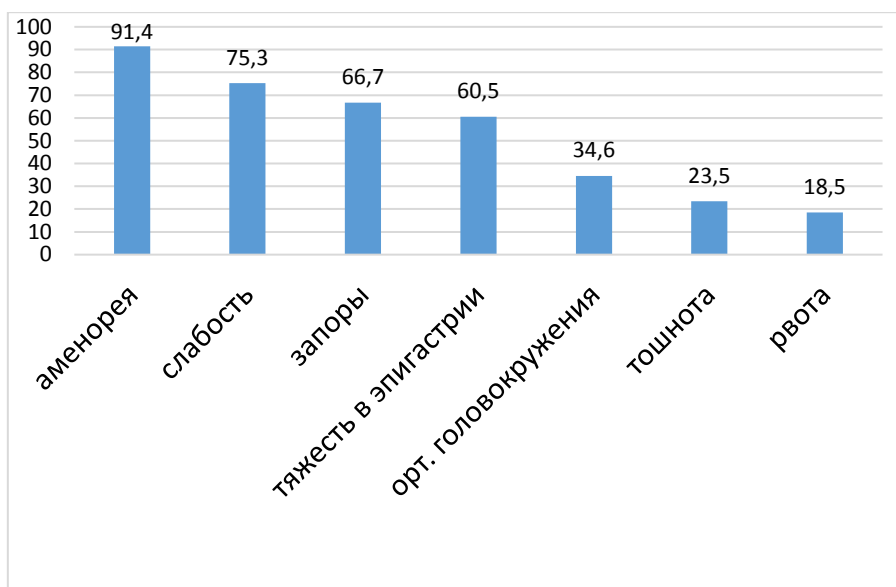


Рисунок 2 - Распространенность наиболее часто встречающейся клинической симптоматики, %

При анализе частоты имеющихся соматических нарушений наиболее часто выявлялась дискинезии толстой кишки с явлениями констипации (61 чел.-75,3%), частота которой возрастала по мере усугубления выраженности гипотрофии. У 2/3 больных наблюдалась миокардиодистрофия (55 чел-67,9%). Хронический гастрит по данным ФГДС выявлялся почти у половины обследованных пациенток (39 чел. - 48%). Инфицирование *Helicobacter Pylori* было обнаружено только у 8 больных (9,87%). Умеренно выраженная анемия имела место у 24 чел. (29,6%). Частота выявляемой гипопротеинемии и гипоальбуминемии составляла 9,5% и 4,8% при 1 ст. с постепенным нарастанием до 63,2% и 21,1% соответственно при 4 ст. НА. Гиперферментемия отмечалась у 24 чел. (29,6%) и только у 3 пациенток таковая совпадала с УЗИ признаками жирового гепатоза, что позволяло диагностировать стеатогепатит. Среди электролитных расстройств наиболее часто наблюдалась гипокалиемия (19,7%), реже такие нарушения, как гипонатриемия (14,8%) и умеренная гипофосфатемия (7,4%).

Потребности в энергетическом обеспечении

Всем больным для определения базального (основной обмен) уровня энергетических трат проводилась непрямая калориметрия, средние показатели которой в пересчете на фактическую МТ в группах сравнения были выше общепринятых при эйтрофическом состоянии показателей (20 ккал/кг/сут) и практически не отличались.

В последующем у этих больных, которым назначался свободный двигательный режим, величину ОО увеличивали на 30%, что отражало имеющийся у них действительный расход энергии (ДРЭ). Для стойко положительного энергетического баланса, позволяющего рассчитывать на

прибавку МТ от 0.5 до 1 кг в неделю необходимо дополнительное энергетическое обеспечение не менее 6000 ккал/нед или + 850 ккал/день. Данные о величине базального и действительного расхода энергии, а также рекомендуемое энергетическое обеспечение (РЭО) больных в зависимости от ст. заболевания представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели основного обмена, действительного расхода энергии и рекомендуемого энергетического обеспечения

Стадия НА	Основной обмен, М±m		Действительный расход энергии, М±m		Рекомендуемое энергетическое обеспечение, М±m	
	Ккал/сут	Ккал/кг/сут	Ккал/сут	Ккал/кг/сут	Ккал/сут	Ккал/кг/сут
1	1425,00± 81,54	30,87± 1,18	1875,50± 98,31	40,13± 1,53	2728,50± 97,31	58,51± 1,71
2	1600,36± 68,36	38,23± 1,74	2078,00± 95,95	49,69± 2,26	2928±95,95	70,11± 2,35
3	1402,30± 106,63	38,17± 2,54	1822,46± 138,62	49,63± 3,30	2672,99± 138,62	73,05±3,2
4	1135,47± 57,60	35,03± 2,04	1476,11± 74,88	45,54± 2,65	2326,11± 74,88	72,01± 3,35
p	0,001	0,039	<0,001	0,002	<0,001	0,021

Полученные данные свидетельствуют о повышенном уровне базального обмена при всех стадиях НА. При этом для поддержания устойчивого энергетического баланса, позволяющего рассчитывать на возрастающую прибавку МТ от 0,5 до 1 кг в неделю требуется от 58 ккал/кг ФМТ при 1 ст. НА (начальная гипотрофия – ИМТ=16,5-18,5 кг/м²) до 70-73 ккал/кг ФМТ при 2-3-4 ст. заболевания.

Потребности в белковом обеспечении

Для определения оптимальной потребности пациентов с НА в белковом обеспечении нами изучены потери азота, которые определялись по экскреции мочевины с мочой за сутки и рассчитывались по формуле:

$$\text{Азот, г/сут} = (M, \text{ ммоль/л,} \times 0,033 \times \text{СД, л}) + 4, \text{ где}$$

M – мочевина; 0,033 – коэффициент пересчёта мочевины в г; СД – суточный диурез; 4 – внеуринарные потери азота

Средние суточные потери и фактическая потребность в азоте и белке на уровне нулевого азотистого баланса в зависимости от стадии НА представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Средние суточные потери азота

Потери азота, М±m	Стадия НА				p
	1	2	3	4	
Общие, г/сут	13,09±1,39	11,87±1,22	9,77±0,92	9,81± 0,77	0,202
В расчете на ФМТ, г/кг/сут	0,27±0,03	0,28±0,03	0,27±0,03	0,31± 0,03	0,599

Согласно полученным данным, потери азота были наибольшими при 1 ст. заболевания и уменьшались по мере редукции массы тела, составляя 9,77 - 9,81 г/сут при 3-4 ст. заболевания (больные с выраженной и критической гипотрофией). При этом различия между стадиями не были статистически значимыми.

Для обеспечения стойко положительного азотистого баланса к имеющимся фактическим потерям азота необходимо добавить ещё 2 г азота (12,5 г белка). Рекомендуемое белковое обеспечение больных с НА в режиме стойко положительного азотистого баланса представлено в таблице 5.

Таблица 5 - Потребность в азоте и белке для обеспечения стойко положительного азотистого баланса (+ 2 г азота)

Показатели, М±m	Стадия НА				p
	1	2	3	4	
Азот, г/кг/сут ФМТ	0,31±0,03	0,33±0,03	0,33±0,03	0,38±0,03	0,352
Белок, г/кг/сут ФМТ	1,95±0,18	2,05±0,17	2,07±0,17	2,39±0,18	0,352
Азот, г/кг/сут ИдМТ	0,24±0,02	0,23±0,02	0,20±0,02	0,19±0,01	0,216
Белок, г/кг/сут ИдМТ	1,50±0,14	1,44±0,12	1,27±0,11	1,19±0,09	0,216

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой потребности в белковом обеспечении больных с НА. Для поддержания стойко положительного азотистого баланса необходимого (от 1,95 до 2,39 г/кг/сут ФМТ). Наибольшая потребность в белке имеет место при критической гипотрофии (4 ст. НА – ИМТ <12,5 кг/м²). При пересчёте на идеальную МТ потребность в белке составила от 1,19 при критической до 1,5 г/кг/сут при начальной гипотрофии.

Особенности и эффективность реалиментации больных с НА

Перед началом выбора реалиментационной тактики у всех больных в соответствии с критериями NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) оценивался риск развития РФС.

Распределение больных с НА по наличию у них риска развития РФС в зависимости от ст. заболевания представлено на рисунке 3.

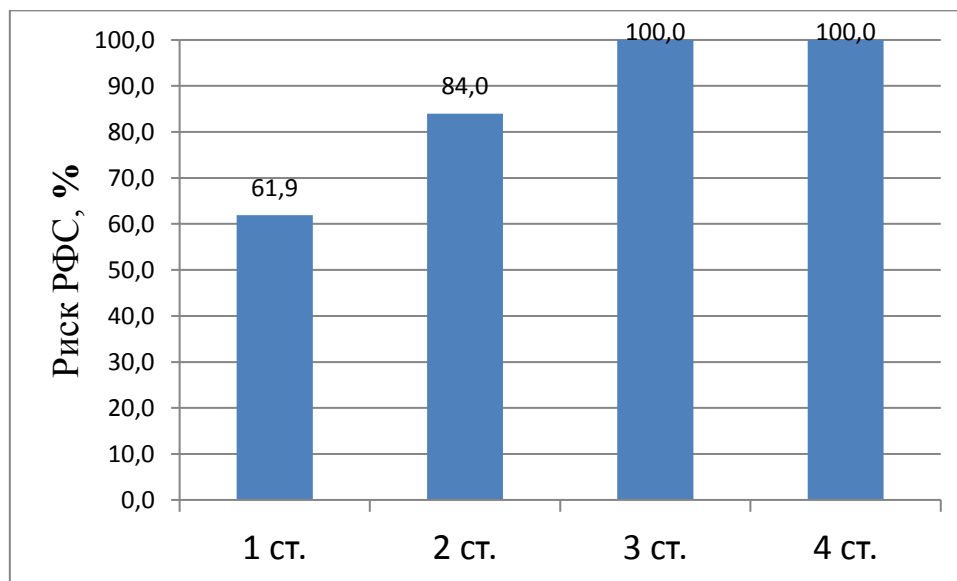


Рисунок 3 - Распределение больных с НА по наличию риска развития РФС, %

Данные рисунка 3 свидетельствуют о высокой распространенности у больных с НА повышенного риска развития РФС (всего 69 чел-85,2%), что особенно актуально для пациентов с выраженной и критической гипотрофией.

В целях оптимизации реалиментационной тактики нами был разработан алгоритм нутритивно-метаболической терапии больных с НА представлен на рисунке 4.

При наличии высокого риска РФС алиментация больных начиналась с назначения щадящего лечебного рациона в привычном для них на догоспитальном этапе объеме с последующим (на 3-4 день) дополнительным назначением методом перорального сипинга сбалансированных изначально изокалорических изонитрогенных ЭПС в медленно возрастающем объеме (+200 ккал/день) с последующим переходом при адекватном метаболическом ответе организма на возрастающее субстратное обеспечение на дополнительное потребление гиперкалорических гипернитрогенных ЭПС. Планируемое субстратное обеспечение (не менее 80% от потребности) у этой категории больных достигалось, как правило, через 7-10 дней. Белковое обеспечение пациенток осуществлялось с учетом среднесуточных потерь азота и проводилось таким образом, чтобы они находились в положительном азотистом балансе.

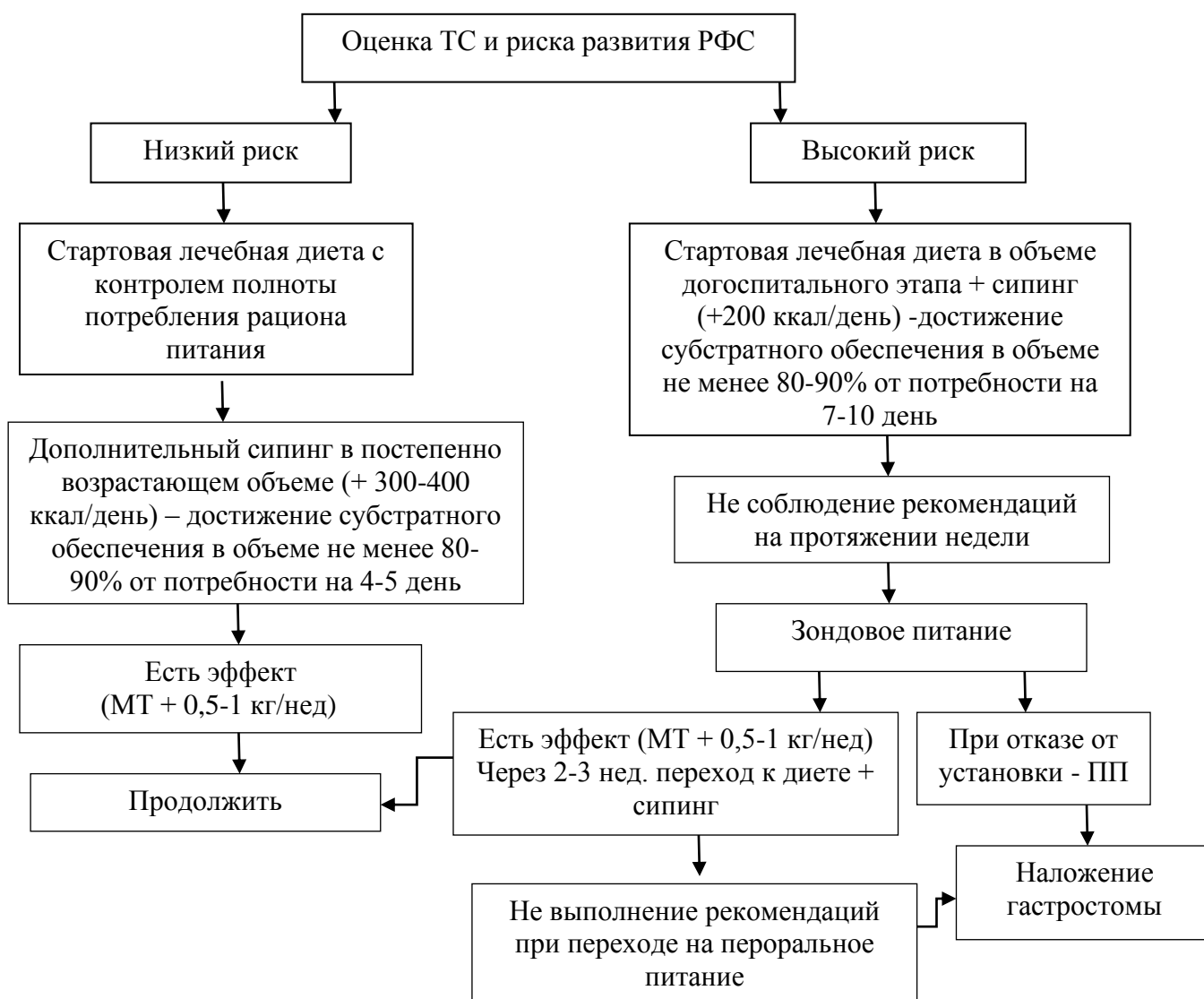


Рисунок 4 – Алгоритм НМТ больных с НА

В течение 7 дней эти же пациентки для минимизации риска развития реалиментационной гипофосфатемии получали внутривенные инфузии 20% жировой эмульсии (липофундин) в объеме 100 мл, в которую добавлялся комплекс жирорастворимых витаминов (виталипид). На протяжении первой недели осуществлялись инфузии малой поляризующей смеси с повышенным содержанием хлорида калия и добавлением магния, а также комплекса водорастворимых витаминов (солувит) и микроэлементов (аддамель). Дополнительно в повышенной дозировке (100 мг/день) назначался тиамин.

Большинству пациенток в виде отдельного дополнительного приема назначались методом сипинга изначально изокалорические, а в последующем гиперкалорические ЭПС (66 чел. - 81,5%). Зондовое питание получали 10 (12,3%) пациенток. Четырем больным (4,9%) с критической гипотрофией в связи с невозможностью достижения к 10 суткам необходимого энергетического и белкового обеспечения назначалось дополнительное

парентеральное питание с использованием сбалансированных контейнеров «Три в одном», содержащих растворы синтетических аминокислот, жировой эмульсии и глюкозы. Гастростомия была выполнена четырьмя больными.

В процессе реалиментации больных естественным образом из них выделилось 2 группы: 1-ая – соблюдающие предписанные рекомендации (50 чел-61,7%) и 2-ая – отказавшиеся по субъективным причинам от выполнения назначенной реалиментационной терапии (31 чел. – 38,3%). Динамика соматометрических и некоторых лабораторных показателей ТС больных, соблюдавших рекомендации представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Динамика показателей, характеризующих ТС больных

Показатели, М±m	Группа 1 (1-2 ст.) n=23	Группа 2 (3-4 ст.) n=27	P
МТ, кг	1,61±0,32	6,21±0,94	<0,001
ОП, см	0,22±0,13	1,9±0,38	0,001
КЖСТ, мм	0,22±0,22	1,31±0,56	0,307
ОМП, см	0,12±0,12	1,63±0,33	0,001
ОММТ, кг	0,22±0,19	2,25±0,47	0,002
ИМТ, кг/м ²	0,54±0,11	2,28±0,35	<0,001
Прибавка МТ в неделю	0,42±0,11	0,79±0,15	0,004
Лимфоциты x 10 ⁹	0,42±0,24	0,31±0,13	0,649
Общий белок, г/л	1,4±2,02	3,41±2,09	0,178
Альбумин, г/л	2,40±0,61	4,32±1,28	0,647

Таблица 6 демонстрирует положительную динамику изученных соматометрических показателей, которые были статистически более значимыми ($p < 0,05$) у пациенток при 3-4 ст. заболевания (МТ, ОП, ИМТ, ОМП, ОММТ), что было обусловлено большей длительностью их госпитализации.

Полученные данные свидетельствуют, что для достижения положительной динамики ТС у данной категории пациентов их восстановительное питание должно осуществляться в режиме гипералиментации, что представляло большие трудности более чем у трети больных (31 чел. - 38,3%), которые вследствие сохраняющегося неприятия набора МТ отказывались от соблюдения предписанных рекомендаций в необходимом объеме.

При оценке корреляционной взаимосвязи динамики МТ выявлена высокая статистически значимая корреляция с динамикой безжировой МТ (кг), измеренную биоимпедансным методом ($r=0,747$, $p<0,001$) и увеличением общей мышечной массы тела ($r=0,549$, $p<0,001$). Также выявлена прямая корреляция между длительностью госпитализации и прибавкой общей мышечной массы тела ($r=0,507$, $p<0,001$).

ВЫВОДЫ

1. При нервной анорексии преобладают больные с ограничительным типом расстройства пищевого поведения (67,9%), смешанный тип наблюдается у 21%, а очистительный у 11,1% больных.
2. На ранних стадиях нервной анорексии (эйфорическая и анорексибулимическая) имеющаяся у пациентов гипотрофия развивается, как правило, по типу маразма (80-90,5%), а на поздних стадиях заболевания (астеноанорексическая и астенокахексическая) у значительной части больных недостаточность питания протекает по типу маразматического квашиоркора (43,7-63,2%). По мере прогрессирования выраженности гипотрофии статистически значимо уменьшается жировая масса тела ($p < 0,01$) и закономерно нарастает дефицит общей мышечной и активной клеточной массы тела ($p < 0,001$).
3. Среди сопутствующих гипотрофии соматических нарушений у больных с НА наиболее часто наблюдались аменорея (91,4%), дискинезия толстой кишки с явлениями констипации (75,3%), миокардиодистрофия (67,9%) и хронический гастрит (48%), снижение ЖЕЛ (34,6%), анемия (29,6%), гиперферментемия (29,6%), гипокалиемия (19,8%). Умеренная гипофосфатемия, которая может свидетельствовать о высоком риске развития, либо о латентном проявлении РФС, относительно часто (21,1%) отмечалась у больных с критической гипотрофией (ИМТ $< 12,5$ кг/м²).
4. Необходимое энергетическое обеспечение данной категории пациентов с учетом обычного двигательного режима и стойко положительного энергетического баланса, позволяющего рассчитывать на прибавку МТ от 0,5 до 1 кг в неделю должно составлять. от 58,5 ккал/кг при 1 ст. до 70-73 ккал/кг в сутки при 2-4 ст. нервной анорексии.
5. Потребность в белковом обеспечении пациентов с НА в режиме стойко положительного (анаболического) азотистого баланса возрастает по мере прогрессирования гипотрофии и составляет в расчёте на фактическую МТ от 1,95-2,07 г/кг при 1-3 ст. до 2,39 г/кг в сутки при 4 ст. заболевания. Для обеспечения максимального использования потребляемого белка по пластическому предназначению требуется от 165 до 196 небелковых килокалорий.
6. Предлагаемый алгоритм нутритивно-метаболической терапии больных с НА, основанный на сочетанном применении различных видов нутриционной поддержки и современных питательных смесей, при выполнении предписанных рекомендаций по реалиментационной терапии позволяет достигать ближайшей целевой задачи по восстановлению трофологического статуса практически у всех пациентов

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При назначении активной реалиментационной терапии больным с НА следует оценить риск развития у них рефидинг-синдрома, наиболее опасным осложнением которого является дизэлектролитемия (гипокалиемия, гипофосфатемия, гипомагниемия), что требует обязательного мониторинга указанных электролитов.

2. При реалиментации данной категории пациентов у подавляющего большинства возможно и показано дифференцированное применение в качестве дополнительного высокобиологически ценного источника питания, сбалансированных энтеральных питательных смесей, потребляемых методом сипинга.

3. При невозможности должного субстратного обеспечения больных с НА (менее 50% от потребности на протяжении недели) следует рассмотреть возможность назначения им зондового питания, а при потребности проведения последнего более 3-4 недель наложения гастростомы. При отказе пациентов от установки зонда или наложения гастростомы) и имеющейся критической гипотрофии, угрожающей их жизни, показано назначение дополнительного, а при необходимости и полного парентерального питания.

4. Необходимое энергетическое обеспечение пациентов с НА в режиме стойко положительного энергетического баланса, обеспечивающего достижение прибавки массы тела 0,5-1 кг в неделю, должно составлять не менее 60 ккал/кг фактической или 40 ккал/кг идеальной МТ в сутки.

5. Для достижения положительного (анаболического) азотистого баланса рекомендуемое белковое обеспечение должно составлять 2,0-2,4 г/кг фактической или 1,2-1,5 г/кг идеальной массы тела в сутки.

6. Субстратное обеспечение подобных больных следует осуществлять в постепенно возрастающем объеме с достижением целевых значений по энергии и белку в зависимости от исходно выраженной гипотрофии на 5-10 сутки под контролем метаболического ответа организма на вводимые субстраты.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется перспективными дальнейшие исследования, направленные на разработку поэтапного комплекса реабилитационных мероприятий пациентов с НА (лечебная физкультура, физиотерапевтические методы лечения в сочетании с НМТ). Необходимо дальнейшее совершенствование подходов к НМТ этих больных с позиций не только

гипералиментационного энергетического и белкового обеспечения, но и путем целенаправленной коррекции имеющейся дисфункции клеточного этапа эндогенной трофической цепи. Также представляет интерес уточнение критериев перевода пациентов со стационарного на амбулаторный этап лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Сергеева, А.М. Рефидинг-синдром и его профилактика у больных нервной анорексией / А.М. Сергеева, В.М. Луфт, Е.Ю. Тявокина, А.В. Лапицкий // Consilium Medicum. – 2021. – Т.23. - №2. – С.144-147.**
2. **Сергеева, А.М. К вопросу об оптимизации энергетического и белкового обеспечения больных с нервной анорексией / А.М. Сергеева, В.М. Луфт, Е.Ю. Тявокина, А.В. Лапицкий // Consilium Medicum. – 2020. – Т.22. - №6. – С. 28–31.**
3. Basics in clinical nutrition / M. Adolph, C. Aeberhard, S.P. Allison [et al.]; editor in chief L. Sobotka. – Prague: Galen, 2019. – P. 536 -541.
4. Луфт, В.М. Нутритивно-метаболическая терапия больных при нервной анорексии / В.М. Луфт, А.М. Сергеева, Е.Ю. Тявокина, А.В. Лапицкий, Н.Н. Балдина // Методическое пособие / под ред. проф. Луфта В.М. - СПб - Art-Express. – 2019, 52 с.
5. Проблемные вопросы нутритивно-метаболической терапии больных при неврогенной анорексии / А.М. Сергеева, В.М. Луфт, Е.Ю. Тявокина, А.В. Лапицкий // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Беломорский симпозиум VIII». – Архангельск. – 2019. – с. 50 – 51.
6. Sergeeva A.M. Energy and protein needs of patients with anorexia neuroza (NA) / .M.Sergeeva // Abstracts of the 40th ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism. - J. Clinical Nutrition. – 2018. – №37. – P. 103.
7. Informativeness of the calculation of basal metabolic rate (BMR) in patients with anorexia neuroza (NA) / А.М. Сергеева, V.M. Luft, E.Yu. Tyavokina, A.V. Lapitsky // Abstracts of the 40th ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism. – J. Clinical Nutrition. – 2018. – №37. – P. 103.
8. Сергеева, А.М. Состояние миоэлектрической активности ЖКТ больных с неврогенной анорексией / А.М. Сергеева, В.М. Луфт, Е.Ю. Тявокина, А.В. Лапицкий // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – СПб. – 2017. - т. 4. – С. 28.

9. Сергеева, А.М. Рефидинг-синдром при неврогенной анорексии / А.М. Сергеева, В.М. Луфт, Е.Ю. Тявокина, А.В. Лапицкий // Сборник материалов международной научно-практической конференции «II съезд анестезиологов-реаниматологов Северо-запада с участием медицинских сестер анестезисток». – СПб. – 2017. – С. 368.

10. Трофологический статус, энергетические и белковые потребности пациентов с неврогенной анорексией / А.М. Сергеева, В.М. Луфт, Е.Ю. Тявокина, А.В. Лапицкий // Сборник материалов международной научно-практической конференции «II съезд анестезиологов-реаниматологов Северо-запада с участием медицинских сестер анестезисток». – СПб. – 2017. – С. 369.

11. Сергеева, А.М. Рефидинг-синдром при неврогенной анорексии / А.М. Сергеева // Сборник материалов VII Международного молодежного медицинского конгресса "Санкт-Петербургские научные чтения-2017". – СПб. – 2017. – С. 310.

12. Сергеева, А.М. Отдаленные результаты лечения пациентов с неврогенной анорексией / А.М. Сергеева // Сборник материалов VII Международного молодежного медицинского конгресса "Санкт-Петербургские научные чтения-2017". – СПб. – 2017. – С.310-311.

Список принятых сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартаминотрансфераза
БЖМ – безжировая масса тела
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИдМТ – идеальная масса тела
Исх.МТ – исходная масса тела
ИМТ – индекс массы тела
Ккал - килокалория
КЖСТ - кожно-жировая складка над трицепсом
МТ - масса тела
НА – нервная анорексия
НМТ – нутритивно-метаболическая терапия
ОММТ – общая мышечная масса тела
ОМП – окружность мышц плеча
ОО – основной обмен
ОП – окружность плеча
ПП – парентеральное питание
РФС – рефидинг-синдром
РЭО – рекомендуемое энергетическое обеспечение
ТС – трофологический статус
ФМТ – фактическая масса тела
ЭКГ - электрокардиограмма
ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence