

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПРОДУКТА ДЛЯ ЗОНДОВОГО ПИТАНИЯ С АРГИНИНОМ, ЦИНКОМ И АНТИОКСИДАНТАМИ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНЫМ ЗОНДОВЫМ ПИТАНИЕМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОЛЕЖНЕЙ: ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ С НИЗКИМ УРОВНЕМ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Невзорова Д.В.^{1,2}, Сидоров А.В.^{1,3}, Морев А.В.¹, Устинова А.И.^{1*}, Новикова Т.В.⁴

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Москва, Россия

³ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

⁴ Медицинский отдел Департамента специализированного питания компании «ООО «Нутриция» (Nutricia LLC), Москва, Россия

Резюме. Использование специализированных питательных смесей, способствующих заживлению ран, сокращает сроки лечения пролежней, однако такие данные в отношении зондового питания ограничены. **Материал и методы.** Проведена оценка эффективности специализированного продукта для зондового питания с аргинином, цинком и антиоксидантами (Нутризон Эдванст Кубизон, Нутриция) у госпитализированных пациентов с пролежнями в многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании в параллельных группах с участием 67 взрослых пациентов, перенесших инсульт или черепно-мозговую травму, со сформированными пролежнями 2–3-й стадии. Зондовое питание с использованием специализированного продукта (СпецП) сравнивалось со стандартным зондовым энтеральным питанием (СтдП).

Результаты. За 28 дней площадь пролежней в группе СпецП сократилась в среднем на 76,9%, а в группе СтдП — на 51,3%; разница составила 26% (95% доверительный интервал (ДИ) 5,9–45,3; $p = 0,013$). К концу исследования у большинства пациентов обеих групп было достигнуто уменьшение средней площади пролежней на 20% и более от исходной величины, при этом различие между группами было статистически не значимым (СпецП — 86,2%, СтдП — 69,2%; $p > 0,05$). Изменение общего балла и составляющих шкалы PUSH[®] за 28 дней было значимым внутри обеих групп ($p < 0,001$), однако между группами статистически не различалось. К концу исследования полное заживление пролежней произошло у 62% пациентов в группе СпецП и у 34,6% пациентов в группе СтдП (разница 27%, 95% ДИ 1,6–56,5; $p = 0,04$). Среднее время полного заживления пролежней сократилось на 3,2 дня (СпецП — 21,3 дня против СтдП — 24,4 дня, 95% ДИ 1,4–4,9; $p = 0,005$).

Заключение. Специализированное зондовое питание способствует более активному заживлению пролежней у госпитализированных пациентов по сравнению со стандартным зондовым питанием.

Ключевые слова: пролежень; шкала PUSH[®]; нутритивная поддержка; специализированное зондовое питание; аргинин; инсульт; черепно-мозговая травма

Для цитирования: Невзорова Д.В., Сидоров А.В., Морев А.В., Устинова А.И., Новикова Т.В. Клиническая эффективность специализированного продукта для зондового питания с аргинином, цинком и антиоксидантами по сравнению со стандартным зондовым питанием в комплексном лечении пролежней: открытое рандомизированное исследование в параллельных группах с низким уровнем вмешательства в реальной практике. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(5):62–72. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-62-72

Для корреспонденции: Устинова А.И., e-mail: anst.ustinova@gmail.com

Конфликт интересов. Сидоров А.В., Морев А.В. и Устинова А.И. заявляют об отсутствии конфликта интересов на момент проведения исследования. Невзорова Д.В. получала вознаграждение за выступления на симпозиумах от компании «Данон СНГ». Новикова Т.В. является сотрудником компании «ООО «Нутриция».

Финансирование. Данное исследование было проведено при поддержке ООО «Нутриция» (Nutricia LLC). Благодарность. Авторы благодарят Фионну Пейдж за поддержку в ходе написания и редактирования, которая была оказана компанией «Данон Трейдинг Медикал Б.В.» (Danone Trading Medical B.V.)

Информация об авторах

Невзорова Д.В., <https://orcid.org/0000-0001-8821-2195>; e-mail: gyn_nevzorova@mail.ru

Сидоров А.В., <https://orcid.org/0000-0002-1111-2441>; e-mail: alekssidorov@yandex.ru

Морев А.В., e-mail: nov62017@mail.ru

Устинова А.И., <https://orcid.org/0000-0002-3845-9496>; e-mail: anst.ustinova@gmail.com

Новикова Т.В., <https://orcid.org/0000-0003-2732-3873>; e-mail: tatyana.novikova@danone.com

CLINICAL EFFICACY OF SPECIALIZED ENTERAL TUBE FEED WITH ARGININE, ZINC AND ANTIOXIDANTS COMPARED WITH STANDARD ENTERAL FEEDS IN COMPLEX PRESSURE ULCERS TREATMENT: AN OPEN-LABEL, REAL-WORLD PRACTICE, LOW INTERVENTIONAL RANDOMIZED PARALLEL-GROUP TRIAL

Nevzorova D.V.^{1,2}, Sidorov A.V.^{1,3}, Morev A.V.¹, Ustinova A.I.¹, Novikova T.V.⁴¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia² N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia³ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia⁴ Medical Department of the Department of Specialized Nutrition of Nutricia LLC, Moscow, Russia**Abstract**

Specialised nutritional supplements that promote wound healing shorten the duration of pressure ulcer (PU) healing, but such data are limited in tube-fed patients.

Material and methods. The effectiveness of a specialized enteral tube feed with arginine, zinc and antioxidants (Nutrison Advanced Cubison) in hospitalized patients with PUs was assessed in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group study involving 67 adult patients with stroke or traumatic brain injury with stage 2–3 pressure ulcers. Tube feed using a specialized product (SpP) was compared with standard enteral tube feed (StdP).

Results. Over 28 days, the PU area in the SpP group decreased by an average of 76.9% while in the StdP group by 51.3%; the difference was 26% (95% CI from 5.9% to 45.3%; $p = 0.013$). By the end of the trial, a decrease in the average PU area by 20% and more from the initial size occurred in most patients in both groups, while the difference between the groups was statistically insignificant (SpP 86.2% vs StdP 69.2%; $p > 0.05$). The change in total score and components of PUSH[®] score over 28 days was significant for intragroup changes in both groups ($p < 0.001$), but intergroup change was statistically insignificant. By the end of the study, complete healing of the PU occurred in 62% of patients in the SpP group compared with 34.6% of patients in the StdP group (difference 27%, 95% CI from 1.6% to 56.5%; $p = 0.04$). The mean time for complete PU healing was reduced by 3.2 days (SpP 21.3 days vs StdP 24.4 days, 95% CI 1.4 to 4.9; $p = 0.005$).

Conclusion. Specialised enteral tube feed stimulates PU healing in hospitalised patients compared with a standard tube feed.

Key words: pressure ulcer; PUSH[®] score; nutritional support; specialised enteral tube feed; arginine; stroke; traumatic brain injury

For citation: Nevzorova D.V., Sidorov A.V., Morev A.V., Ustinova A.I., Novikova T.V. Clinical efficacy of specialized enteral tube feed with arginine, zinc and antioxidants compared with standard enteral feeds in complex pressure ulcers treatment: an open-label, real-world practice, low interventional randomized parallel-group trial. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(5):62–72. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-62-72

For correspondence: Ustinova A.I., e-mail: anst.ustinova@gmail.com

Conflict of interest. Sidorov A.V., Morev A.V. and Ustinova A.I. declare no conflict of interest at the time of the study. Nevzorova D.V. received remuneration for speaking at symposiums from Danone CIS. Novikova T.V. is an employee of Nutricia LLC.

Funding. This study was conducted with the support of Nutricia LLC.

Acknowledgements. The authors would like to thank Fionna Page for her writing and editing support provided by Danone Trading Medical B.V. (Danone Trading Medical B.V.)

Information about authors

Nevzorova D.V., <https://orcid.org/0000-0001-8821-2195>; e-mail: gyn_nevzorova@mail.ru

Sidorov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-1111-2441>; e-mail: alekssidorov@yandex.ru

Morev A.V., e-mail: nov62017@mail.ru

Ustinova A.I., <https://orcid.org/0000-0002-3845-9496>; e-mail: anst.ustinova@gmail.com

Novikova T.V., <https://orcid.org/0000-0003-2732-3873>; e-mail: tatyana.novikova@danone.com

Received 14.10.2024
Accepted 22.10.2024

Сокращения: ДПП — дополнительное пероральное питание; РКИ — рандомизированные клинические исследования; СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание; PUSH — Pressure Ulcer Scale for Healing (шкала заживления пролежней).

Введение. Неполноценное питание и нутритивная недостаточность являются факторами риска развития и плохого заживления пролежней у лежачих

пациентов [1]. Частота возникновения пролежней у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии высока [2, 3] и является одной из самых высоких среди госпитализированных пациентов [4]. Рекомендуется проводить оценку нутритивного статуса у пациентов с пролежнями или с риском их развития, и в случае выявления нутритивной недостаточности или высокой вероятности ее развития разрабатывать индивидуальный план лечебного питания [1].

Макро- и микронутриенты имеют основополагающее значение для заживления ран: белки

компенсируют потери протеинов с раневым экссудатом и обеспечивают организм субстратом для синтеза белка; цинк как кофактор металлопротеиназ необходим для трансформации проколлагена в тропоколлаген; витамин С способствует созреванию коллагена за счет гидроксирования пролина и лизина; селен выступает кофактором антиоксидантных ферментов и ферментов синтеза нуклеиновых кислот [5–8]. Аргинин, помимо субстратной роли в синтезе белка, в том числе коллагена, является источником образования в эндотелии оксида азота (II), обладающего вазодилатирующим, антимикробным, иммуностропным и ангиогенным эффектами, которые в совокупности способствуют регенераторным процессам [9, 10]. Рекомендуются высококалорийная, богатая белком, аргинином, цинком и антиоксидантами нутритивная поддержка для взрослых пациентов с пролежнями 2-й стадии или риском их развития в случае дефицита питания [1, 24]. Также рекомендуется добавлять аргинин в энтеральное питание для полиморбидных пациентов с пролежнями [11].

Описательный обзор 11 исследований (7 из которых рандомизированные клинические исследования (РКИ)) продемонстрировал пользу от применения обогащенного аргинином и микронутриентами дополнительного перорального питания (ДПП) у пациентов с пролежнями 2-4-й стадий в больницах, домах престарелых, учреждениях длительного ухода и в случае ухода на дому [12]. В крупном РКИ (число наблюдений — 200) было обнаружено, что 8-недельное применение специализированного ДПП, обогащенного белком, аргинином, цинком и антиоксидантами (Кубитан, «Нутриция») по 200 мл дважды в день сокращает среднюю площадь пролежни на 61% (95% доверительный интервал (ДИ) от 54,3 до 67,5) по сравнению с 45,2% результатом (95% ДИ от 38,4 до 52,0), достигавшимся в группе изокалорического изонитрогенного контроля [13]. Кроме того, была показана экономическая эффективность применения специализированного продукта [14]. Небольшое рандомизированное контролируемое исследование с участием 28 пожилых людей с пролежнями 2-4-й стадий в учреждениях длительного ухода показало, что применение специализированного перорального питания (Кубитан, «Нутриция») по 200 мл дважды в день или специализированного зондового питания (Нутризон Эдванст Кубизон, «Нутриция») по 1 л в день по сравнению со стандартной диетой или стандартным зондовым питанием способствовало ускоренному заживлению пролежни [15]. Однако полученные результаты требуют подтверждения в более крупных исследованиях, а также в других клинических ситуациях, например, у пациентов с острой патологией.

Цель исследования — оценка эффективности использования специализированного высокобелкового энтерального питания для заживления ран, обогащенного аргинином, цинком, витамином С и селеном, у госпитализированных пациентов с пролежнями по сравнению со стандартным зондовым питанием в составе комплексной терапии пролежни.

Материал и методы. Проведено многоцентровое, проспективное, рандомизированное, открытое, с низким уровнем вмешательства исследование в параллельных группах, в четырех центрах Российской Федерации. Исследование проводилось в соответствии со стандартами лечения, принятыми в Российской Федерации и для профилактики и лечения пролежни использовались традиционные методы. Данное исследование носило наблюдательный (наблюдательный) характер и во многом приближалось к реальной клинической практике. Исследование одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Москва) и зарегистрировано под номерами НРН.34.001 (narnis.ru) и NCT05461911 (clinicaltrials.gov). Исследование выполнялось в соответствии с законодательством Российской Федерации и Хельсинкской декларацией этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека. От пациентов или их законных представителей было получено добровольное письменное информированное согласие.

Критерии включения: пациенты в возрасте 25–75 лет, госпитализированные в связи с острым нарушением мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмой, получающие зондовое питание и имеющие пролежни 2-3-й стадий.

Критерии невключения: гемодинамическая нестабильность (с учетом частоты сердечных сокращений, артериального давления, сердечного выброса, потребности в вазопрессорах); тяжелое нарушение функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин); умеренная или тяжелая печеночная недостаточность (класс В или С по Чайлд-Пью); злокачественное новообразование; гиперчувствительность к любым компонентам исследуемого продукта; одновременное участие в другом клиническом исследовании; неуверенность исследователя в желании или способности пациента соблюдать требования протокола; любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые по мнению исследователя могли препятствовать участию пациента в исследовании.

Участие в исследовании заканчивалось, если пациент переходил на пероральное питание, или досрочно, если ухудшение состояния пациента требовало перехода на парентеральное питание, перевода пациента в другую медицинскую организацию, а также в случае развития осложнений, связанных с исследуемым продуктом, отказа от участия по соображениям безопасности, отзыва согласия или в связи со смертью пациента.

Пациенты были рандомизированы на две группы терапии в день обнаружения у них пролежни 2-3-й стадии. В исследуемой группе пациенты получали специализированный продукт для зондового питания, разработанный для диетотерапии хронических ран и пролежни (Нутризон Эдванст Кубизон, «Нутриция», Нидерланды) (СпецП). В контрольной группе использовался стандартный продукт (СтдП) для зондового питания, доступный в данной

Таблица 1

Шкала PUSH® (версия 3.0) для балльной оценки заживления пролежня

Площадь пролежня, см ²	0 0	1 < 0,3	2 0,3–0,6	3 0,7–1,0	4 1,1–2,0	5 2,1–3,0	Баллы субшкалы
		6 3,1–4,0	7 4,1–8,0	8 8,1–12,0	9 12,1–24,0	10 > 24,0	
Количество экссудата	0 нет	1 небольшое	2 умеренное	3 обильное			Баллы субшкалы
Тип ткани	0 рана закрыта	1 эпителий	2 грануляции	3 струп	4 некроз		Баллы субшкалы
							Общий балл

Table 1

PUSH® (version 3.0) for measuring pressure ulcer healing

Area of PU, cm ²	0 0	1 < 0.3	2 0.3–0.6	3 0.7–1.0	4 1.1–2.0	5 2.1–3.0	Subscale scores
		6 3.1–4.0	7 4.1–8.0	8 8.1–12.0	9 12.1–24.0	10 > 24.0	
Amount of exudate	0 none	1 small	2 moderate	3 copious			Subscale scores
Tissue type	0 wound closed	1 epithelium	2 granulation	3 scab	4 necrosis		Subscale scores
							Overall score

медицинской организации. Рандомизация осуществлялась по сквозному алгоритму с использованием вихревого генератора случайных чисел «вихрь Мерсенна» (распределение 1:1 с блочной рандомизацией). Информация о распределении пациента становилась известна врачу и пациенту. Слепой метод оказался невозможным из-за различий в маркировке смесей.

В 100 мл СпецП содержалось 5,5 г белка (21,7% энергетической ценности), 0,85 г аргинина, 38 мг витамина С и 2 мг цинка. Объем СпецП не превышал 1,5 л/сут и лимитировался суточной дозой аргинина 13 г на основании данных литературы [23] из-за опасений по поводу возможного развития желудочно-кишечных расстройств и нестабильности гемодинамики у пациентов в отделении интенсивной терапии. В тех случаях, когда объема 1,5 л СпецП было недостаточно для удовлетворения потребности в питании согласно рекомендациям по нутритивной поддержке больных с пролежнями [1] (суточная норма потребления 30–35 ккал/кг/сут и 1,2–1,5 г белка/кг массы тела/сутки), пациент дополнительно получал СтдП для покрытия потребности в энергии и белке.

СтдП представлял собой обычный продукт для зондового питания, содержащий стандартное количество аргинина, витаминов и минералов для обеспечения расчетной общей суточной нормы потребления 30–35 ккал/кг/день и 1,2–1,5 г белка/кг массы тела/день в соответствии с рекомендациями по нутритивной поддержке [1]. Пищевая ценность зондового питания в обеих группах была одинаковой. Пациенты получали зондовое питание через назогастральный зонд.

Протоколом исследования предусмотрены три визита — скрининговый и два очных визита исследования (В0-В1-В2). Скрининг и визит 1 проводились в день выявления у пациента пролежня 2-3-й стадии после рассмотрения других критериев включения.

На визите 1 проводилась рандомизация пациента в группу и назначение соответствующего продукта для зондового питания. Визит 2 проводился после заживления пролежня, но не позднее 28 дней с момента включения пациента в исследование.

На визите 1 собирались демографические, антропометрические и медицинские данные, включая дату начала энтерального зондового питания, дату обнаружения пролежня и дату инфицирования пролежня (если применимо). Кроме того, на визите 1 и далее ежедневно оценивалось состояние пролежня по Шкале заживления пролежней PUSH® (Pressure Ulcer Scale for Healing) (версия 3.0), разработанной Национальной консультативной группой по пролежням (National Pressure Ulcer Advisory Panel), ныне National Pressure Injury Advisory Panel, США, объединяющей три параметра, оцениваемых в баллах: площадь пролежня, количество экссудата и преобладающий тип ткани в ране (табл.1). Максимально возможное суммарное количество баллов по шкале PUSH® составляет 17 и соответствует наилучшему результату; снижение суммарного балла при динамической оценке отражает степень заживления пролежня [1, 22].

На визите 1 и 2 оценивалось относительное содержание лимфоцитов, концентрация альбумина и С-реактивного белка (СРБ) в крови. На визите 2 регистрировались дата заживления пролежня, дата разрешения раневой инфекции (если применимо), дата прекращения зондового питания или дата смерти пациента. В течение всего исследования отслеживались нежелательные явления.

Конечные точки

Первичные конечные точки: — изменение площади пролежней к концу наблюдения; — доля пациентов с уменьшением площади пролежней на 20% или более к концу наблюдения; — изменение балла каждой из субшкал PUSH® к концу наблюдения.

Вторичные конечные точки: — продолжительность лечения пролежней; — частота и продолжительность инфекционных осложнений пролежней; — изменение содержания лимфоцитов крови, концентрации альбумина и СРБ к концу наблюдения.

Статистический анализ. Поскольку исследование проводилось с низким уровнем вмешательства, количественная оценка гипотезы о возможном влиянии СпецП на заживление пролежней в исследуемой популяции не проводилась, поэтому формальный расчет размера выборки не производился. Эмпирически предполагалось, что наблюдение за 60 пациентами, включенными в исследование, по 30 пациентов в каждой группе, позволит получить объем необходимых данных, достаточный для надежного статистического анализа результатов.

Анализ первичных и вторичных конечных точек проводился на основании полного набора данных (популяция ИТТ, intention-to-treat). Все непрерывные переменные обобщены с использованием методов описательной статистики и представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD); для различия средних рассчитаны границы 95% ДИ. Категориальные переменные

представлены в виде процентных значений частоты. Замещение и восстановление пропущенных данных не предусмотрено. Нормальность распределения данных проверялась в тесте Колмогорова-Смирнова/Лиллифорса. Для тестирования значимости различий нормально распределенных данных использованы разновидности дисперсионного анализа. В случае иных типов распределения использован тест Уилкоксона для зависимых выборок и тест Манна-Уитни — для независимых. Для тестирования значимости различий категориальных данных использованы тест хи-квадрат или точный тест Фишера. Статистический анализ проводился с использованием NCSS 2022 (NCSS, LLC; Кейсвилл, Юта, США). Критическое р-значение и доверительные интервалы рассчитывались как двусторонние. В исследовании предполагался уровень статистической значимости 0,05 (двусторонний критерий, все р-значения округлялись до трех знаков после запятой).

Результаты. Исходные характеристики пациентов. В исследовании, проводившемся с июня по декабрь 2021 г., приняли участие 67 пациентов. Из-за ухудшения течения основных и сопутствующих заболеваний умерли 12 пациентов; таким образом,

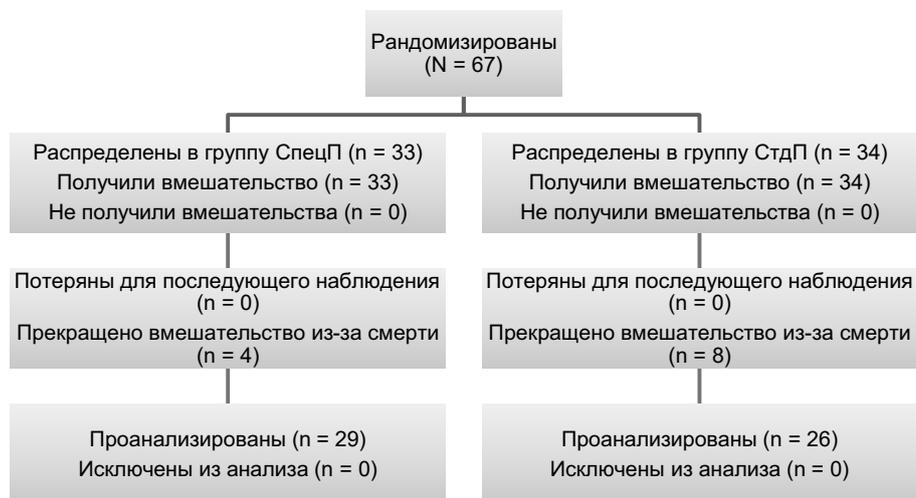


Рис. 1. Поточковая диаграмма исследования

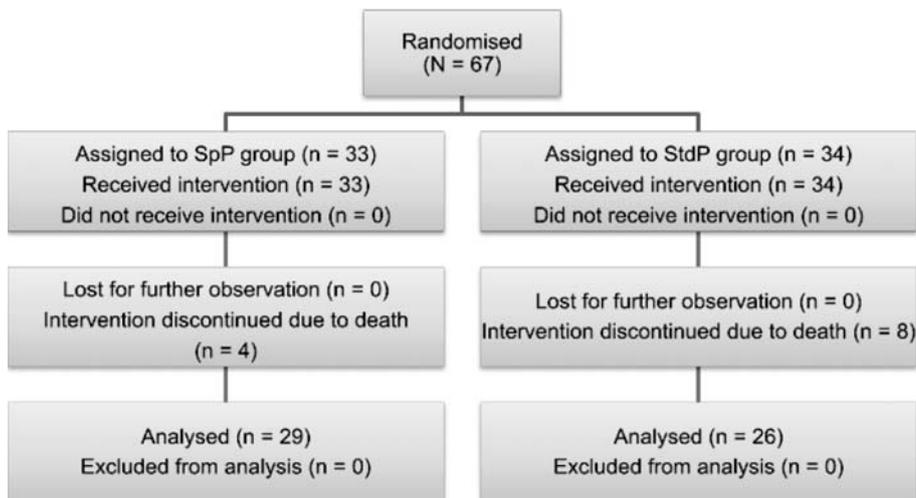


Fig. 1. Research flow chart

Таблица 2

Исходные характеристики пациентов

Параметр	СпецП (n = 29)	СтдП (n = 26)
Мужчины : женщины	7 : 22	8 : 18
Возраст, годы	59,9 ± 13,9	60,8 ± 14,7
Масса тела (кг)	87,9 ± 14,5	80,3 ± 18,6
Рост (м)	169,0 ± 7,1	166,7 ± 7,0
Локализация пролежней:		
крестец	14	19
ягодицы	4	2
переносица	9*	1
иная	2	4
Баллы по шкале PUSH:		
общий	11,0 ± 2,0	10,9 ± 3,2
площадь пролежней	6,2 ± 2,1	6,4 ± 2,2
количество экссудата	1,8 ± 0,8	1,5 ± 1,1
преобладающий тип ткани	3,0 ± 0,6	3,0 ± 0,6
Положительный результат теста на COVID-19	14	9
Основной диагноз:		
острое нарушение мозгового кровообращения	21	21
черепно-мозговая травма	8	5

Примечание: СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание. Данные в виде общего количества или M ± SD; *p = 0,011 между группами (критерий хи-квадрат).

Table 1

Patient baseline characteristics

Variable	SpP (n = 29)	StdP (n = 26)
men : women	7 : 22	8 : 18
age (years)	59.9 ± 13.9	60.8 ± 14.7
body weight (kg)	87.9 ± 14.5	80.3 ± 18.6
height (m)	169.0 ± 7.1	166.7 ± 7.0
PU location:		
sacrum	14	19
gluteal region	4	2
bridge of the nose	9*	1
other	2	4
PUSH score for PU (points):		
total	11.0 ± 2.0	10.9 ± 3.2
area of PU	6.2 ± 2.1	6.4 ± 2.2
exudate amount	1.8 ± 0.8	1.5 ± 1.1
predominant tissue type	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.6
COVID-19 positive	14	9
Main diagnosis:		
acute cerebrovascular accident (ACVA)	21	21
traumatic brain injury (TBI)	8	5

Note: SpP: specialised enteral tube feeding product; StdP: standard enteral tube feeding product. Data as total counts or M ± SD; *p = 0.011 between groups (chi-square test).

для анализа были доступны данные 55 пациентов (рис. 1). По мнению исследователей, ни один из случаев смерти не был напрямую или косвенно связан с использованием исследуемого продукта.

Исходно статистически значимых различий между группами пациентов по полу, возрасту, росту и массе тела не наблюдалось (табл. 2). Значимых различий в баллах по шкале PUSH[®] между группами

также не наблюдалось. Единственное различие заключалось в более частой локализации пролежней на переносице в группе СпецП (p = 0,01). Переносица была второй после крестца областью по частоте образования пролежней: у 58% пациентов пролежни локализовались в области крестца (n = 32), у 18% — на переносице (n = 10), у 11% — в ягодичной области (n = 6) и у 13% — в иных местах (пятка, лопатка, грудь). Пролежни на переносице возникали у пациентов с положительным результатом теста на COVID-19, в большинстве случаев с пневмонией, при длительном использовании кислородных масок, особенно при вентиляции легких в положении лежа на животе. Результаты тестов на COVID-19 оказались положительными у 58% (n = 32) участников исследования. По структуре основного заболевания группы были схожи; в совокупности 89% всех пациентов (n = 49) были набраны из отделений интенсивной терапии, 11% — из отделений паллиативной медицинской помощи (n = 6).

Конечные точки. Первичные конечные точки.

Изменение площади пролежней к концу наблюдения сократилась на 76,9% в группе СпецП и на 51,3% — в группе СтдП; таким образом, разница составила 26% в пользу СпецП (95% ДИ от 5,9% до 45,3%; p = 0,013, критерий хи-квадрат) (рис. 2).

Доля пациентов, у которых площадь пролежней уменьшилась на 20% и более к концу наблюдения. Площадь пролежней сократилась, как минимум, на 20% у 25 из 29 участников в группе СпецП (86,2%) и у 18 из 26 участников в группе СтдП (69,2%); различие между группами не достигало статистической значимости (двусторонний точный критерий Фишера, p > 0,05).

Отдельно оценивалась доля пациентов, у которых к концу наблюдения фиксировалось полное заживление пролежней. Таких пациентов было 18 из 29 в группе СпецП (62,1%) и 9 из 26 в группе СтдП (34,6%), разница составила 27% (95% ДИ от 1,6% до 56,5%; p = 0,04).

Изменение балла каждой из субшкал PUSH[®] к концу наблюдения. Средняя площадь пролежней в баллах по шкале PUSH[®] между визитами 1 и 2 значимо уменьшалась в обеих группах с тенденцией к более быстрой положительной динамике на фоне применения СпецП, тем не менее значимых межгрупповых различий в средних баллах площади пролежней к окончанию исследования, как и в разнице средних между визитами, не достигалось (табл. 3).

Аналогичным образом в обеих группах за период наблюдения отмечалась значимая положительная динамика балльной оценки количества экссудата и степени эпителизации раны, однако между группами различия оставались статистически незначимыми. В целом, степень заживления пролежней в группах, оцененная по изменению суммарного балла по шкале PUSH[®], отражена в табл. 4. Она была несколько более заметной в группе СпецП, однако межгрупповые различия не были статистически значимыми.

Изменение площади пролежней в баллах по шкале PUSH[®] за период наблюдения

Группа	n	Визит 1	Визит 2	Разница	p*
СпецП	29	6,2 ± 2,1	3,0 ± 3,9	3,2 ± 2,2	< 0,001
СтдП	26	6,4 ± 2,2	4,0 ± 3,7	2,5 ± 2,6	< 0,001

Примечание: СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание; *p — критерий Уилкоксона.

Table 3

Change in the area of pressure ulcers in PUSH[®] score during the observation period

Treatment group	n	Visit 1	Visit 2	Changes	p*
SpP	29	6.2 ± 2.1	3.0 ± 3.9	3.2 ± 2.2	< 0.001
StdP	26	6.4 ± 2.2	4.0 ± 3.7	2.5 ± 2.6	< 0.001

Note: SpP: specialised enteral tube feeding product; StdP: standard enteral tube feeding product, *p — Wilcoxon test.

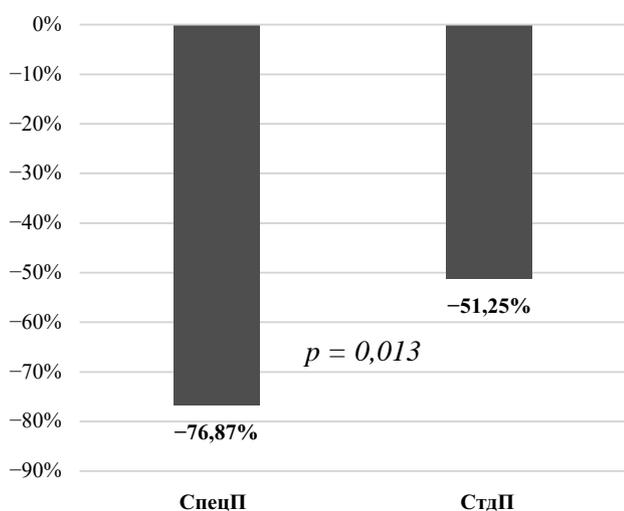


Рис. 2. Изменение средней площади пролежней в группах к концу наблюдения.

Примечание: СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание

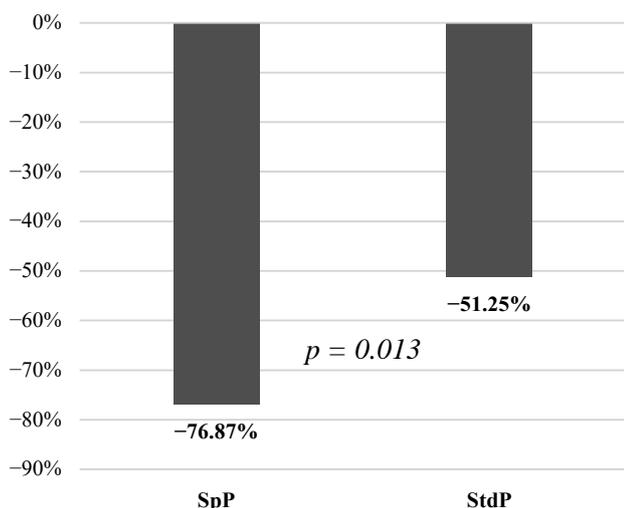


Fig. 2. Change in the average area of pressure ulcers in the groups by the end of the observation

Note: SpP: specialised enteral tube feeding product; StdP: standard enteral tube feeding product.

Вторичные конечные точки. Продолжительность лечения пролежней.

Оценка продолжительности лечения пролежней проводилась у достигших первичной конечной точки пациентов. Для сокращения площади пролежней, как минимум, на 20% у 25 из 29 пациентов, получавших СпецП, требовалось в среднем 16,0 ± 6,8 дней. Такой же результат на стандартном зондовом питании (СтдП) достигался у 18 из 26 пациентов в среднем за 20 ± 5,4 дней; разница между группами была статистически значима и составила 4,2 дня (95% ДИ от 0,9 до 7,6; *p* = 0,01) (рис. 3А). Аналогично, полное заживление пролежней у 18 пациентов в группе СпецП произошло в среднем за 21,3 ± 2,9 дня, а у 9 пациентов в группе СтдП — за 24,4 ± 1,6 дня; разница составила 3,2 дня (95% ДИ: от 1,4 до 4,9; *p* = 0,005) (рис. 3Б).

Частота и продолжительность инфекционных осложнений пролежней. За время исследования было отмечено только два случая инфицирования пролежней, оба произошли в группе СтдП. Статистическая значимость различий между группами по частоте инфекционных осложнений пролежней не была подтверждена.

Изменение содержания лимфоцитов крови, концентрации альбумина и СРБ к концу наблюдения. В обеих группах между визитами 1 и 2 отмечался статистически значимый и схожий прирост относительного содержания лимфоцитов крови на 6,7–7,3%, а также снижение концентрации СРБ плазмы на 63,3–74,4 г/л (табл. 5). Концентрация альбумина плазмы крови также значимо увеличивалась к концу исследования в обеих группах, однако только на фоне применения СпецП это увеличение было статистически значимым (в среднем на 4,7 ± 7,5 г/л).

Обсуждение. Согласно данным мировой статистики по меньшей мере каждый десятый госпитализированный взрослый пациент подвержен риску развития пролежней [16]. У пациентов в отделениях интенсивной терапии распространенность пролежней может быть еще выше [17]. Эффективная профилактика и терапия пролежней способствует, помимо прочего, снижению частоты инфекционных осложнений и смертности пациентов, сокращению продолжительности пребывания в стационаре, и, соответственно, экономии бюджета здравоохранения.

Таблица 4

Изменение суммарного балла по шкале PUSH®

Группа	n	Визит 1	Визит 2	Разница	p*
СпецП	29	11,0 ± 2,0	4,0 ± 5,2	7,0 ± 3,6	< 0,001
СтдП	26	10,9 ± 3,2	5,7 ± 5,0	5,2 ± 4,3	< 0,001

Примечание: СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание, *p — критерий Уилкоксона.

Table 4

Change in PUSH® Total Score

Treatment group	n	Visit 1	Visit 2	Changes	p*
SpP	29	11.0 ± 2.0	4.0 ± 5.2	7.0 ± 3.6	< 0.001
StdP	26	10.9 ± 3.2	5.7 ± 5.0	5.2 ± 4.3	< 0.001

Note: SpP — specialized enteral tube feeding product, StdP: standard enteral tube feeding product, *p — Wilcoxon test.

Например, анализ затраты–эффективность использования специализированных пероральных смесей для ран продемонстрировал экономический эффект в виде сокращения расходов на местное лечение пролежней у пациентов домов долгосрочного ухода и снижение нагрузки на региональную систему здравоохранения [14]. Таких данных практически нет в отношении госпитализированных пациентов ввиду ограниченного количества рандомизированных контролируемых исследований. Несмотря на это, эксперты Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендуют отдавать предпочтение высококалорийным, высокобелковым, обогащенным аргинином, цинком и антиоксидантами пероральным добавкам или энтеральным смесям у взрослых с пролежнями 2-й стадии или выше, страдающих от недостаточности питания

или подвергающихся риску ее возникновения, вместо стандартных рецептов у полиморбидных госпитализированных пациентов с целью ускорения заживления пролежней [1,11]. Настоящее исследование преследовало цель восполнения дефицита доказательных данных по применению специализированных пищевых смесей для лечения пролежней у госпитализированных пациентов, нуждающихся в зондовом питании.

Мы показали, что применение зондового питания с высоким содержанием белка, аргинина, цинка, витамина С и селена вместо стандартного зондового питания у госпитализированных лежачих пациентов с пролежнями 2-3-й стадий способствует заживлению пролежней и является в целом безопасным. Особый интерес среди полученных результатов представляет полное заживление пролежней

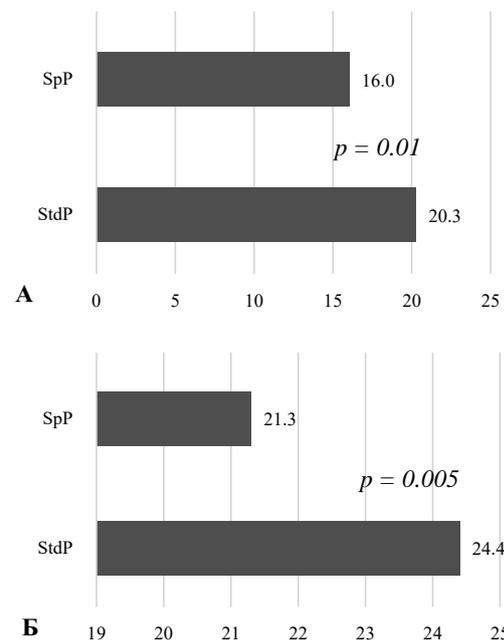
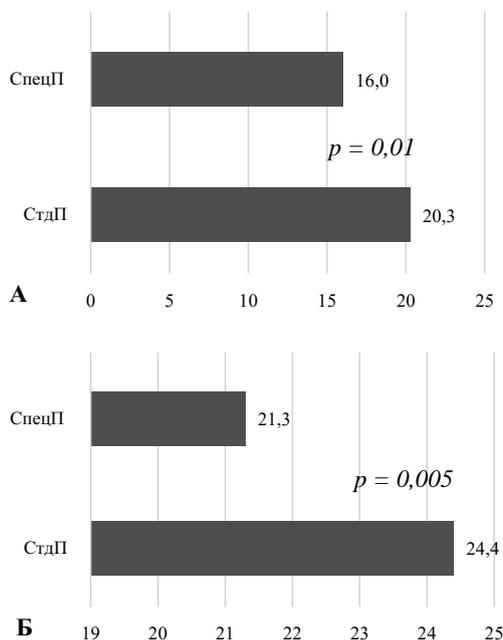


Рис. 3. Средняя продолжительность лечения (в днях): А — до уменьшения площади пролежней минимум на 20%; Б — до полного заживления пролежней
Примечание: СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание.

Figure 3. Average duration of treatment (days): A — until the area of pressure ulcers decreased by at least 20%; B — until complete healing of pressure ulcers
Note: SpP: specialised enteral tube feeding product; StdP: standard enteral tube feeding product.

Изменение показателей крови

Группа	n	Визит 1	Визит 2	Разница	p*
<i>Лимфоциты (%)</i>					
СпецП	29	10,9 ± 8,3	18,2 ± 8,9	7,3 ± 13,4	0,006
СтдП	26	8,5 ± 5,4	15,2 ± 8,1	6,7 ± 9,2	0,001
<i>Альбумин (г/л)</i>					
СпецП	29	32,3 ± 5,2	36,9 ± 6,4	4,7 ± 7,5	0,002
СтдП	26	34,0 ± 10,0	36,5 ± 9,1	2,5 ± 7,7	0,100
<i>C-реактивный белок (г/л)</i>					
СпецП	28	80,3 ± 51,5	16,9 ± 30,0	63,3 ± 49,2	< 0,0001
СтдП	26	94,7 ± 57,2	20,3 ± 17,0	74,4 ± 63,4	< 0,0001

Примечание: СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание, *p — критерий Уилкоксона.

Table 5

Change in blood parameters

Treatment group	n	Visit 1	Visit 2	Changes	p*
<i>Lymphocyte count (%)</i>					
SpP	29	10.9 ± 8.3	18.2 ± 8.9	7.3 ± 13.4	0.006
StdP	26	8.5 ± 5.4	15.2 ± 8.1	6.7 ± 9.2	0.001
<i>Albumin (g/L)</i>					
SpP	29	32.3 ± 5.2	36.9 ± 6.4	4.7 ± 7.5	0.002
StdP	26	34.0 ± 10.0	36.5 ± 9.1	2.5 ± 7.7	0.100
<i>C-reactive protein (g/L)</i>					
SpP	28	80.3 ± 51.5	16.9 ± 30.0	63.3 ± 49.2	< 0.0001
StdP	26	94.7 ± 57.2	20.3 ± 17.0	74.4 ± 63.4	< 0.0001

Note: SpP — specialized enteral tube feeding product, StdP: standard enteral tube feeding product, *p — Wilcoxon test.

в течение 28 дней у уязвимых тяжелобольных пациентов (у 62,1% в исследуемой группе против 34,6% в контрольной; $p = 0,04$). При этом специализированный продукт способствовал не только увеличению доли заживших пролежней, но и сокращению сроков заживления в среднем на 3,2 дня по сравнению со стандартной смесью. Насколько нам известно, данное исследование впервые продемонстрировало преимущества специализированного зондового питания у госпитализированных пациентов. Предыдущее небольшое РКИ ($n = 30$) у пожилых людей с пролежнями 2-4-й стадий показало, что применение специализированного перорального или зондового питания по сравнению со стандартной диетой или стандартным зондовым питанием способствует ускорению заживления пролежней, однако участники данного исследования — постояльцы домов длительного ухода — не имели острых заболеваний, а зондовое питание получали только чуть более половины из них (18 человек) [15]. Результаты нашего исследования подтверждают данные ряда интервенционных исследований, в которых было показано благоприятное влияние специализированного ДПП, содержащего 3–9 г аргинина, на заживление пролежней 2-4-й стадий у пациентов различных медицинских учреждений [12]. Несмотря на то, что изменение среднего суммарного балла по шкале PUSH[®], равно как и изменение площади пролежней, в нашем исследовании не различались между группами, сроки частичного заживления (уменьшения площади пролежней) при применении СпецП сократились по сравнению с контрольной группой на 4,2 дня

($p = 0,01$), а сроки полного заживления — на 3,2 дня ($p = 0,005$).

В настоящем исследовании не получено значимых различий в частоте инфицирования пролежней между группами ввиду малой частоты данных осложнений (всего 2, оба случая в контрольной группе). В одном из более ранних РКИ ($N = 200$), в котором оценивали специализированное для терапии пролежней пероральное питание аналогичного состава у взрослых пациентов с нутритивной недостаточностью, также не удалось установить статистически значимых различий в частоте инфекционных осложнений пролежней [13].

Что касается гематологических показателей, в исследуемой и контрольной группах наблюдалась сходная положительная динамика относительно содержания лимфоцитов, концентрации C-реактивного белка (СРБ) и альбумина плазмы. Однако только в исследуемой группе прирост концентрации альбумина к концу наблюдения был статистически значимым по отношению к исходному уровню. Следует заметить, что в исследовании van R.D. Anholt и соавт. использование специализированного ДПП у пациентов с пролежнями без нутритивной недостаточности, находившихся на лечении в медицинских учреждениях различного типа в четырех странах, также не выявило значимых различий в концентрации СРБ и других гематологических показателях по сравнению с контрольной группой [18]. Наблюдавшаяся более отчетливая динамика концентрации альбумина на фоне применения СпецП в нашем исследовании требует дальнейшего изучения.

Несмотря на то, что проведенное исследование свидетельствует о пользе специализированного зондового питания у пациентов, получающих интенсивную терапию, существует ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации и толковании полученных результатов. Известно, что дефицит питания связан с рядом неблагоприятных исходов у пациентов, получающих интенсивную терапию [19]. Поскольку исходный нутритивный статус у участников настоящего исследования не фиксировался, мы не можем исключить его влияния на результат лечения и заживление пролежней. С другой стороны, в двух предыдущих исследованиях было показано благоприятное влияние специализированного перорального питания на заживление пролежней как у пациентов с нутритивной недостаточностью [13], так и без нее [18].

Существуют данные о том, что пациенты в критических состояниях подвержены риску развития микронутриентной недостаточности [20], которая, в свою очередь, оказывает неблагоприятное влияние на клинические исходы, что может дополнительно свидетельствовать в пользу применения специализированных питательных смесей у пациентов с пролежнями в отделениях интенсивной терапии. Однако в связи с трудностями измерения и интерпретации микронутриентного статуса, особенно у пациентов с сопутствующим воспалением [20], в данном исследовании не оценивалось изменение плазменной концентрации селена, цинка и витамина С, включенных в состав СпецП.

Еще одним ограничением является отсутствие информации о предполагаемых потребностях пациентов в энергии и пищевых веществах и о том, насколько они были удовлетворены в обеих группах. Результаты реальной практики, подтвержденные в клинических исследованиях [21], указывают на то, что до 90% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии могут недополучать необходимый объем зондового питания, что также способно повлиять на эффективность терапии в обеих группах. Полная информация о составе и объеме стандартного зондового питания, которое получали пациенты контрольной группы, помогла бы подтвердить, что наблюдаемые результаты были обусловлены исключительно различиями в рецептурах СпецП и СтдП.

Несмотря на относительно небольшую продолжительность исследования (максимум 28 дней), было продемонстрировано положительное влияние специализированного зондового питания на заживление пролежней. В двух других исследованиях, оценивавших эффект специализированных пероральных смесей, положительный эффект на заживление пролежней достигался за больший срок — 8 недель [13, 18]. Большая продолжительность исследования позволила бы нам провести более полную оценку пациентов с не зажившими к 28-му дню пролежнями (37,9 и 65,4% участников в исследуемой и контрольной группе, соответственно).

Наконец, результаты данного небольшого прагматического исследования требуют подтверждения

в ходе дальнейших исследований. Следует рассмотреть возможность проведения двойных слепых РКИ, обладающих достаточной мощностью для сравнения эффектов специализированного для лечения ран (пролежней) и стандартного зондового питания у пациентов с различными клиническими состояниями.

Заключение. Данное исследование, проведенное с участием пациентов преимущественно из отделений интенсивной терапии, показало, что применение специализированного зондового питания, обогащенного аргинином, цинком, витамином С и селеном, будучи частью комплексной терапии пролежней, способствовало их лучшему заживлению по сравнению со стандартным зондовым питанием. Полученные результаты требуют подтверждения на большей выборке пациентов, а также у пациентов с другими клиническими состояниями.

Утверждение этических норм и согласие на участие: исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и утверждено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований, выписка из протокола № 10 заседания Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований от 11 июня 2021 г. (редакция протокола 1.0). От всех испытуемых, участвовавших в исследовании, было получено информированное согласие.

Конфликт интересов. Сидоров А.В., Морев А.В. и Устинова А.И. заявляют об отсутствии конфликта интересов на момент проведения исследования. Невзорова Д.В. получала вознаграждение за выступления на симпозиумах от компании «Данон СНГ». Новикова Т.В. является сотрудником компании «ООО «Нутриция».

Финансирование. Данное исследование было проведено при поддержке ООО «Нутриция» (Nutricia LLC).

Благодарность. Авторы благодарят Фионну Пейдж за поддержку в ходе написания и редактирования, которая была оказана компанией «Данон Трейдинг Медикал Б.В.» (Danone Trading Medical B.V.)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. European Pressure Ulcer Advisory Panel; National Pressure Injury Advisory Panel; and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. *Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Clinical Practice Guideline. The International Guideline.*; EPUAP/NPIAP/PPPIA, 2019.
2. Chaboyer W.P., Thalib L., Harbeck E.L., Coyer F.M., Blot S., Bull C. F., Nogueira P. C., & Lin F.F. Incidence and Prevalence of Pressure Injuries in Adult Intensive Care Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine*. 2018;46(11):e1074–e1081. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003366>
3. Lin F.F., Liu Y., Wu Z., Li J., Ding Y., Li C., Jiang Z., Yang J., Wang K., Gao J., Li X., Xia X., Liu H., Li X., Chen X., Yang L., Fang X., Zhao R., Chen J., Labeau S., ... on behalf of the DecubICUs Study China Team, the DecubICUs Study Team, and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Trials Group Collaborators. Pressure injury prevalence and risk factors

- in Chinese adult intensive care units: A multi-centre prospective point prevalence study. *International wound journal*. 2022; 19(3):493–506. <https://doi.org/10.1111/iwj.13648>
4. Coyer F., Miles S., Gosley S., Fulbrook P., Sketcher-Baker K., Cook J. L., & Whitmore J. Pressure injury prevalence in intensive care versus non-intensive care patients: A state-wide comparison. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*. 2017;30(5):244–250. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2016.12.003>
 5. Harris C. L., & Fraser C. Malnutrition in the institutionalized elderly: the effects on wound healing. *Ostomy/wound management*. 2004;50(10):54–63.
 6. Scholl D., & Langkamp-Henken B. Nutrient recommendations for wound healing. *Journal of intravenous nursing : the official publication of the Intravenous Nurses Society*. 2001;24(2):124–132.
 7. Patel G.K. The role of nutrition in the management of lower extremity wounds. *The international journal of lower extremity wounds*. 2005;4(1):12–22. <https://doi.org/10.1177/1534734605274574>
 8. Meyer N.A., Muller M.J., & Herndon D.N. Nutrient support of the healing wound. *New horizons (Baltimore, Md.)*. 1994;2(2):202–214.
 9. Witte M.B., & Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2003;11(6):419–423. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2003.11605.x>
 10. Stechmiller J.K. Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2010;25(1):61–68. <https://doi.org/10.1177/0884533609358997>
 11. Gomes F., Schuetz P., Bounoure L., Austin P., Ballesteros-Pomar M., Cederholm T., Fletcher J., Laviano A., Norman K., Poulia K.A., Ravasco P., Schneider S.M., Stanga Z., Weekes C.E., & Bischoff S.C. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2018;37(1):336–353. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.025>
 12. Neyens J.C.L., Cereda E., Meijer E.P., Lindholm C., Schols J.M.G.A. Arginine-enriched oral nutritional supplementation in the treatment of pressure ulcers: A literature review. *Wound Medicine*. 2017;16:46–51. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2016.07.002>
 13. Cereda E., Klersy C., Seriola M., Crespi A., D'Andrea F., & OligoElement Sore Trial Study Group. A nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2015;162(3):167–174. <https://doi.org/10.7326/M14-0696>
 14. Cereda E., Klersy C., Andreola M., Pisati R., Schols J. M., Caccialanza R., D'Andrea F., & OligoElement Sore Trial (OEST) Study Group. Cost-effectiveness of a disease-specific oral nutritional support for pressure ulcer healing. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(1):246–252. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.012>
 15. Cereda E., Gini A., Pedrolli C., & Vanotti A. Disease-specific, versus standard, nutritional support for the treatment of pressure ulcers in institutionalized older adults: a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(8):1395–1402. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02351.x>
 16. Li Z., Lin F., Thalib L., Chaboyer W. Global prevalence and incidence of pressure injuries in hospitalised adult patients: A systematic review and meta-analysis. *International journal of nursing studies*. 2020;105:103546. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103546>
 17. Labeau S.O., Afonso E., Benbenishty J., Blackwood B., Boulanger C., Brett S.J., Calvino-Gunther S., Chaboyer W., Coyer F., Deschepper M., et al. Prevalence, associated factors and outcomes of pressure injuries in adult intensive care unit patients: the DecubICUs study. *Intensive care medicine*. 2021;47:160–169. doi: 10.1007/s00134-020-06234-9
 18. van Anholt R.D., Sobotka L., Meijer E.P., Heyman H., Groen H.W., Topinková E., van Leen M., & Schols J.M. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 2010;26(9):867–872. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.05.009>
 19. Lew C.C.H., Yandell R., Fraser R.J.L., Chua A.P., Chong M.F.F., & Miller, M. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review [Formula: see text]. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2017;41(5):744–758. <https://doi.org/10.1177/0148607115625638>
 20. Berger M.M., Shenkin A., Schweinlin A., Amrein K., Augsburg M., Biesalski H.K., Bischoff S.C., Casaer M.P., Gundogan K., Lepp H.L., de Man A.M.E., Muscogiuri G., Pietka M., Pironi L., Rezzi S., & Cuerda C. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2022;41(6):1357–1424. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.015>
 21. Bendavid I., Singer P., Theilla M., Themessl-Huber M., Sulz I., Mouhieddine M., Schuh C., Mora B., & Hiesmayr M. Nutrition-Day ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(4):1122–1129. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.012>
 22. PUSH Tool Version 3.0: 9/15/98. Available per: <https://www.sralab.org/sites/default/files/2017-06/push3.pdf> (access 19/01/2023).
 23. Collier S.R., Casey D.P., & Kanaley J.A. Growth hormone responses to varying doses of oral arginine. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2005;15(2):136–139. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2004.12.004>
 24. Невзорова Д.В. Методические рекомендации по нутритивной поддержке и регидратации взрослых, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Паллиум: паллиативная и хосписная помощь. 2022; 4(17): 12–14. [Nevzorova D.V. Guidelines for nutritional support and rehydration of adults in need of palliative care. Pallium: palliative and hospice care. 2022;4(17):12–14 (In Russ.)] <https://pallium.pro-hospice.ru/>