

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

ГАДЖИЕВА
Наталья Шарабудиновна

**Основные закономерности развития нарушений белкового
и энергетического обмена у больных с острой церебральной
недостаточностью сосудистого генеза**

14.00.37. – Анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
И.Н. Лейдерман

Екатеринбург - 2007

Оглавление

Список сокращений	4
Введение.....	5
Актуальность проблемы.....	5
Цель работы.....	5
Задачи исследования.....	6
Научная новизна	6
Практическая значимость.....	7
Глава 1. Современные представления об изменениях белково-энергетического обмена и нутритивного статуса при тяжёлой острой церебральной недостаточности сосудистого генеза.....	12
1.1 Понятие о синдроме острой церебральной недостаточности.....	12
1.2 Современные представления об изменениях белкового и энергетического метаболизма при критических состояниях в нейрореанимации.....	19
1.3 Нутритивный дефицит при острых нарушениях мозгового кровообращения	30
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	38
2.1 Описание исследования.....	38
2.2 Клиническая характеристика больных.....	39
2.3 Характеристика методов исследования.....	40
2.4 Методы интенсивной терапии у больных с ОЦН.....	42
2.5 Основные принципы и методы проведения нутритивной поддержки в исследуемых группах	46
2.6 Методы вариационно- статистической обработки материала.....	54
Глава 3. Особенности развития нарушений белково-энергетического обмена при острой церебральной недостаточности сосудистого генеза	

3.1 Синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма при острой	
церебральной недостаточности сосудистого генеза.....	56
3.2. Особенности энергетического обмена при острой	
церебральной недостаточности.....	71
Глава 4. Новые методы нутритивной поддержки у больных	
с острой церебральной недостаточностью.....	78
4.1. Раннее энтеральное питание низкоуглеводными диетами	
как метод коррекции стрессовой гипергликемии у нейрореанимаци-	
онных больных	78
4.2. Контроль и коррекция диарейного синдрома при проведении	
нутритивной поддержки у больных с острой тяжёлой церебральной	
недостаточностью сосудистого генеза.....	97
Глава 5. Динамический метаболический мониторинг как основа	
проведения нутритивной поддержки при острой церебральной	
недостаточности.....	102
Заключение.....	108
Выводы.....	111
Практические рекомендации.....	113
Список литературы.....	114

Список сокращений

GSC	– Шкала ком Глазго
ГКБ	– Городская клиническая больница
ДВС	– синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДИ	– доверительный интервал
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЛ	– интерлейкин
ОЦН	– Острая церебральная недостаточность
ОНМК	- Острое нарушение мозгового кровообращения
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОАР	– отделение анестезиологии-реанимации
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПДКВ	– положительное давление в конце выдоха
СПИ	– скорость проведения импульса
ССВО	– синдром системного воспалительного ответа
ФНО	– фактор некроза опухоли
ТКУЗДГ	– Транскраниальная ультразвуковая доплерография

Введение

Актуальность:

Инсульт – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. В экономически развитых странах инсульт занимает 2 или 3 место в структуре заболеваемости и смертности. В результате инвалидизации трудоспособного населения, затрат на длительное лечение и реабилитацию, инсульт наносит обществу огромный экономический ущерб. Заболеваемость цереброваскулярными заболеваниями в РФ составляет 390 на 100 тыс. населения. (Е.И.Гусев, 1998). Ежегодно в Соединенных Штатах регистрируется примерно 750 тыс. случаев инсульта, который занимает 3 место в структуре смертности после сердечно-сосудистой и онкологической. Несмотря на то, что решающее значение в снижении смертности и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит первичной профилактике, существенный эффект в этом отношении даёт оптимизация системы помощи больным ОНМК, введение лечебных и диагностических стандартов. По данным Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения создание современной системы помощи больным с инсультом позволит снизить летальность в течение первого месяца заболевания до уровня 20% и обеспечить независимость в повседневной жизни через 3 месяца начала заболевания не менее 70% выживших пациентов. (А.А.Старченко, 2002).

Белково-энергетическая недостаточность и связанные с ней осложнения и летальные исходы были широко признаны важнейшей составляющей любого тяжёлого состояния или травматического повреждения только в начале 60-х годов прошлого века. Современные методы энтерального и парентерального питания явились результатом прогресса, достигнутого в понимании и коррекции метаболических расстройств у пациентов с тяжёлой патологией, и мы предполагаем, что можно сократить летальность пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения путём снижения фатальных осложнений, возникающих на фоне белково – энергетического дефицита.

Нутриционный дефицит при синдроме острой церебральной недостаточности по зарубежным данным [Gariballa J, 2002] в развитых европейских странах достигает в неврологических отделениях до 40%, у нейрохирургических больных – более 60%. Отечественные исследования также представляют данные о развитии белково – энергетической недостаточности второй – третьей степени у больных с тяжёлыми геморрагическими инсультами, которые были зафиксированы уже с 4-5-го дня заболевания и сохранялись более 10 – 12 суток [Иванина Т. А, 2001].

Сложность данного вопроса состоит в том, что при наличии разноплановой информации о белковом и энергетическом дефиците у больных с церебральным поражением, в настоящее время нет понимания истинной частоты развития тяжелого госпитального истощения, не разработаны универсальные методы ранней диагностики, профилактики и адекватной коррекции гиперметаболизма-гиперкатаболизма у больных с инсультом. В связи с этим актуальным является исследование возможных механизмов развития и прогрессирования синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма в патогенезе тяжёлой острой церебральной недостаточности. По нашему мнению, разработка и внедрение единых принципов ведения больных с нутритивной недостаточностью при инсультах позволят существенно оптимизировать систему лечебных мероприятий.

Цель работы:

На основании динамического анализа клинико-лабораторной картины формирования расстройств белкового и энергетического обмена разработать новые методы диагностики и нутритивной коррекции синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма у больных с острой церебральной недостаточностью сосудистого генеза.

Задачи исследования:

1. Исследовать основные закономерности развития расстройств белкового и энергетического обмена у больных с синдромом острой церебральной недостаточности с первичным поражением центральной нервной системы.
2. Сформулировать особенности течения белкового гиперкатаболизма и энергетического гиперметаболизма при острой церебральной недостаточности у больных с различной степенью тяжести поражения центральной нервной системы.
3. Разработать систему прикроватного динамического метаболического мониторинга, позволяющего оперативно оценивать тяжесть гиперкатаболизма-гиперметаболизма и потребности больного в источниках энергии и пластического материала.
4. Оценить клиническую эффективность разработанной системы метаболического динамического мониторинга у больных с тяжелой церебральной недостаточностью.
5. Провести оценку эффективности новых методов раннего энтерального питания, повышающих эффективность ранней нутритивной поддержки при ОЦН и направленных на коррекцию стрессовой гипергликемии и снижение частоты диарейного синдрома.

Научная новизна:

1. Впервые доказано наличие белкового гиперкатаболизма- энергетического гиперметаболизма при острой тяжёлой церебральной недостаточности сосудистого генеза.
2. Выявлена тесная взаимосвязь между тяжестью расстройств белкового обмена и глубиной нарушений сознания, оцениваемых с помощью шкалы ком Глазго, при тяжелых острых нарушениях мозгового кровообращения.

3. Наличие дислокационного синдрома и внутримозговой гематомы не усиливает явления гиперкатаболизма-гиперметаболизма. Напротив, более выраженный катаболизм белка наблюдается у пациентов на продленной искусственной вентиляции легких.
4. Впервые доказано, что раннее энтеральное питание низкоуглеводными энтеральными диетами типа Диабет позволяет проводить эффективную коррекцию стрессовой гипергликемии при острой церебральной недостаточности с первичным поражением ЦНС.
5. Впервые представлены данные о том, что для контроля и коррекции диарейного синдрома у нейрореанимационных больных необходимо использовать алгоритм, основанный на дифференциальной диагностике причин диареи, контроле технологии энтерального зондового питания и применении диет обогащенных пищевыми волокнами.
6. Впервые доказано, что динамическая оценка расстройств белкового и энергетического метаболизма при тяжёлой острой церебральной недостаточности позволяет достоверно снизить частоту развития нейротрофических осложнений, таких как госпитальная пневмония и пролежни.

Практическая значимость

1. Оценка расстройств белкового и энергетического обмена при ОЦН позволяет более корректно оценивать тяжесть первичного повреждения центральной нервной системы при острых нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу.
2. Динамический метаболический мониторинг оперативно показывает изменения выраженности гиперкатаболизма и гиперметаболизма у пациентов с острым тяжёлым церебральным поражением, что позволяет проводить своевременную коррекцию программы нутритивной поддержки и снизить частоту госпитальных пневмоний на 22 % и пролежней на 15 %.

3. Раннее энтеральное зондовое питание низкоуглеводными смесями типа «Диабет» позволяет снизить частоту гипергликемии у больных с ОЦН и сократить расход инсулина на 38 % у пациентов со стрессовой гипергликемией.

4. Разработанный «алгоритм действий врача при развитии диареи у больного в критическом состоянии» с использованием энтеральных полисубстратных смесей, обогащённых пищевыми волокнами (смеси типа Файбер) в нутритивной поддержке нейрореанимационных больных снижают частоту госпитальной диареи до 13%.

Внедрение результатов работы в практику:

Разработанные методы метаболического динамического мониторинга и нутритивной коррекции белково-энергетической недостаточности при острой церебральной недостаточности с первичным поражением ЦНС внедрены в повседневную практику отделений реанимации и интенсивной терапии города Екатеринбурга: МУ ГКБ №40, СОКБ №1, МУ ГКБ №14, ОГУЗ СООД, Клинического института мозга СУНЦ РАМН.

Апробация работы:

Материалы исследования докладывались на Шестом Международном конгрессе «Парентеральное и энтеральное питание», (Москва, 2002), на Седьмом Международном конгрессе «Парентеральное и энтеральное питание», (Москва, 2003), на Восьмом Международном конгрессе «Парентеральное и энтеральное питание», (Москва, 2004), на межрегиональной конференции «Анестезия и интенсивная терапия критических состояний на догоспитальном и госпитальном этапе», (Пермь, 2004), на Девятом Международном конгрессе «Парентеральное и энтеральное питание», (Москва, 2005), на Четвертой межрегиональной конференции Урало-Сибирской ассоциации специалистов клинического питания (Пермь, 2005), на Втором съезде нейрореаниматологов «Шеферовские чтения» (Екатеринбург, 2006).

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 2 в центральной и международной печати, издано 1 методическое письмо.

Объем и структура работы:

Содержание диссертации изложено на 131 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, заключения, выводов, указателя использованной литературы, включающего 52 источников на русском языке и 126 иностранных источников. Работа иллюстрирована 36 таблицей и 11 рисунками.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Развитие синдрома острой церебральной недостаточности сопровождается формированием белково-энергетического дефицита. Интенсивность белкового катаболизма и рост потребности в энергии больше выражены при тяжелом повреждении ЦНС.
2. Динамический метаболический мониторинг оперативно и полноценно отражает изменения выраженности гиперкатаболизма и гиперметаболизма у пациентов с поражением ЦНС и структур, ответственных за регуляцию обмена веществ.
3. Проведение нутритивной поддержки в соответствии с данными динамического метаболического мониторинга позволяет повысить эффективность интенсивной терапии и снизить частоту нейротрофических осложнений.
4. Эффективная коррекция стрессовой гипергликемии при ОЦН достигается с помощью раннего энтерального питания низкоуглеводными энтеральными смесями типа Диабет.
5. Для снижения частоты госпитальной диареи у больных нейрореанимационного профиля, получающих зондовое энтеральное питание, необходимо использовать пошаговый алгоритм, оценивающий возможные этиологи-

ческие факторы, нарушение технологии энтерального питания и включающий у всех длительно лежащих пациентов в рацион зондового питания диет, обогащенных пребиотиками.

Глава 1. Современные представления об изменениях белково-энергетического обмена и нутритивного статуса при острой тяжёлой церебральной недостаточности.

1.1 Понятие о синдроме острой церебральной недостаточности .

Острая церебральная недостаточность представляет собой симптомокомплекс различных нарушений количественного и качественного уровня сознания, координированной активности афферентных и эфферентных систем центральной нервной системы, ведущих к временному или стойкому нарушению биологического и/или социального статуса больного [40]. Причинами церебральной недостаточности являются:

1. Первичное поражение центральной нервной системы, которое привело к обширному поражению вещества мозга, вызывающее отёк, значительное повышение внутричерепного давления:

- травма
- локальное нарушение кровообращения (инсульт)
- кровоизлияние
- инфекция (энцефалит, менингит)
- опухоль

2. Вторичное поражение нервной системы на фоне моно или полисистемного поражения, приводящего к энцефалопатии по типу:

- гипоксии – ишемии (снижение церебрального перфузионного давления)
- токсико – метаболической (экзо- или эндотоксикоз, водно – электролитные нарушения, эндокринные нарушения)
- мультифакторной (результат сочетания нескольких патогенетических механизмов, например, септический шок)[40].

Анализ структуры реанимационной патологии в ОРИТ Свердловской области показал [4], что синдром острой церебральной недостаточности стоит

на третьем месте после послеоперационного синдрома и синдрома сердечно – сосудистой недостаточности.

Инсульт является третьей по частоте причиной смерти в мире. Ежегодно от инсульта умирают около 5 млн человек, а более 15 млн переносят нефатальный инсульт. 25% умирают в течении первого месяца и около 40% - в первый год. Общее число больных с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе в мире превышает 50 млн [15,20,38]. В США за год фиксируется инсульт у 150 тысяч человек, треть из них погибает [108]. В странах Восточной Европы, включая Россию, смертность также остаётся очень высокой [20,38]. Острые нарушения мозгового кровообращения и в России являются важнейшей медико – социальной проблемой. Заболеваемость инсультом составляет 2,5–3 случая на 1000 населения в год, смертность – 1 случай на 1000 населения в год. Летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35%, увеличиваясь на 12-15% к концу первого года после перенесённого инсульта. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех причин инвалидизации и составляет 3,2 на 10000 населения. К труду возвращается 20% лиц, перенёсших инсульт, треть из болеющих инсультом – люди трудоспособного возраста. Таким образом, в России инсульт ежегодно развивается у 400 – 450 тысяч человек, примерно 200 тысяч из них погибает. В стране проживает более 1 миллиона человек, перенёсших инсульт, причём 80% из них являются инвалидами[38].

К инсульту относятся острые нарушения мозгового кровообращения, характеризующиеся внезапным (в течении минут, реже – часов) появлением очаговой неврологической симптоматики (двигательных, речевых, чувствительных, координаторных, зрительных и др. нарушений) и/или обще-мозговых нарушений(изменения сознания, головная боль, рвота и др.), которые сохраняются более 24 часов или приводят к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие причины цереброваскулярного

происхождения. Инсульт может быть геморрагическим и ишемическим (инфаркт мозга)[6,15,16,36,38,59].

Геморрагическим инсультом называют интракраниальное кровоизлияние. Самые распространённые варианты геморрагического инсульта – внутримозговое кровоизлияние, обусловленное артериальной гипертонией или амилоидной ангиопатией, и субарахноидальное кровоизлияние, обусловленное разрывом мешотчатой аневризмы или артериовенозной мальформации. Различают кровоизлияния по типу гематомы и по типу пропитывания. Кровоизлияния в большие полушария делятся на латеральные (кнаружи от внутренней капсулы), медиальные (внутри от внутренней капсулы) и смешанные. Инсульт развивается в момент максимального эмоционального или физического напряжения. Больной падает, чаще с угнетением сознания до глубокого оглушения или сопора. Появляются общемозговые (рвота, головная боль) и очаговые симптомы (контралатеральный гемипарез, гемигипестезия, парез зрения в сторону, противоположную очагу, афазия и др.), а также вегетативные нарушения. Иногда возможен менингеальный симптомокомплекс [6,16,15,36,38].

При кровоизлиянии в ствол мозга развиваются альтернирующие синдромы, нистагм, бульварный синдром, мозжечковые выпадения, двусторонние патологические рефлексy, при поражении моста - паралич зрения в сторону очага. Горметония и децеребрационная ригидность характерны для кровоизлияний в полушария и верхние области ствола, гипо- и атония - для нижних отделов ствола. Отмечается лейкоцитоз, сдвиг лейкоформулы влево, в ЦСЖ - примесь крови, в тяжёлых случаях грубое угнетение сознания с патологическим типом дыхания, фебрильная, неуправляемая гипертермия.

При внутрижелудочковом кровоизлиянии отмечаютcя: внезапное расстройство сознания по типу сопора и комы, нарушение дыхания по типу Чейн-Стокса (или хрипящее и шумное), повышение температуры тела до фебрильно-

го уровня, тремор, озноб, обильное потоотделение, преобладание общемозговой симптоматики, горметония [30,38].

В. В. Лебедев и соавт.(1996г.) приводят классификацию тяжести состояния больных с субарахноидальным кровоизлиянием в остром периоде по Hant – Hess(1968г.)[38]:

1 степень тяжести – бессимптомное течение, возможна слабо выраженная головная боль или ригидность мышц затылка,

2 степень тяжести – головная боль умеренная или слабовыраженная, менингеальный синдром выражен, очаговая неврологическая симптоматика отсутствует за исключением возможного поражения глазодвигательных нервов,

3 степень тяжести – менингеальный синдром выражен, сознание расстроено до оглушения, очаговая симптоматика умеренно выражена,

4 степень тяжести – менингеальный синдром выражен, сознание расстроено до сопора, очаговая симптоматика выражена, имеются признаки нарушения витальных функций,

5 степень тяжести – кома различной глубины, акинетический мутизм, децеребрационная ригидность.

Ишемические инсульты могут иметь кардиоэмболический генез, атеротромболический генез, могут иметь гемодинамическое происхождение и происходить по типу гемореологической микроокклюзии. В реанимационные отделения и палаты интенсивной терапии госпитализируются пациенты с тяжёлым церебральным поражением (Единая междисциплинарная классификация, 1985г) с угнетением сознания от глубокого оглушения до комы, с судорожным синдромом, с грубым двигательным дефицитом, глазодвигательными нарушениями, бульбарным синдромом, декортикационной или децеребрационной ригидностью, нарушением витальных функций организма [40,5].

После первичного церебрального поражения в течение инсульта большое значение имеет развитие осложнений [16,38].

Классификация осложнений инсульта (Виленский В.С., 2000) выделяет несколько категорий возможных расстройств[38].

I. Первая категория - осложнения, непосредственно обусловленные грубым обширным повреждением структур мозга.

1. При обширных полушарных кровоизлияниях и инфарктах мозга:

- перифокальный отек;
- блокада ликворопроводящих путей;
- дислокация и вклинение в вырезку намета мозжечка или в большое затылочное отверстие;
- острая окклюзионная гидроцефалия;
- вторичный стволовой синдром. Эти взаимосвязанные патологические процессы развиваются в самый ближайший срок после возникновения наиболее тяжелых форм острых нарушений мозгового кровообращения и в подавляющем большинстве случаев являются непосредственной причиной рано наступающей смерти.

2. Осложнения при массивных субарахноидальных кровоизлияниях:

- церебральный ангиоспазм с формированием отсроченных инфарктов мозга;
- вторичные субарахноидальные кровоизлияния.

3. Геморрагическая трансформация инфарктов.

4. Обезвоживание организма, рано возникающее из-за невозможности самостоятельно восполнять необходимый объем жидкости из-за угнетения сознания и/или нарушения глотания.

5. Эпилептический синдром.

6. Психомоторное возбуждение.

7. Гипертермия.

8. Гипергликемия.

9. Рвота и упорная икота.

10. Гнойные поражения конъюнктивы и роговицы.

11. Алиментарный дефицит.

II. Вторая категория включает осложнения, развивающиеся в относительно поздние сроки с момента развития инсульта:

1. Соматические осложнения, обусловленные обездвиженностью больных, вегетативной дисфункцией и инфекцией:

- пневмония;
- трофические поражения кожи и подкожной клетчатки;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
- инфекция мочевыводящих путей;
- желудочно-кишечные кровотечения (острые пептические язвы);
- острый инфаркт миокарда;
- артропатии и болевые синдромы. Перечисленные патологические процессы,

относящиеся к данной форме осложнений, развиваются наиболее часто. Их профилактика и лечение имеют первостепенное практическое значение.

2. Осложнения, обусловленные нарушениями гемостаза:

- гиперкоагуляция;
- активация фибринолиза;
- блокада фибринолитической реакции;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

3. Повторный инсульт.

4. Декомпенсация функций сердечно-сосудистой системы.

5. Невротические проявления.

6. Осложнения вследствие назначений некоторых лекарственных препаратов:

- антикоагулянты;
- тромболитические препараты;
- антифибринолитические препараты;

- кортикостероидные гормоны.

Ряд авторов выдвигают концепцию болезни повреждённого мозга [37,38,44], в основе которой лежит «патология ЦНС как единого системообразующего комплекса, интегрирующего адаптивный процесс на основе иерархического функционального синергизма включенных в него по необходимости целостного организма». Именно то, что неспецифично для конкретного заболевания, составляет специфическую структуру общего приспособительного механизма, закреплённого в эволюционном опыте животного. Такой филогенетически сформировавшийся единый механизм известен сегодня как общий адаптационный синдром Г.Селье, который развивается при непосредственном системоорганизующем участии ЦНС [159]. В первой фазе общего адаптационного синдрома любого генеза симпатическая эфферентация реализуется в виде тетрады: гипервентиляции, тахикардии, увеличении МОК и артериальной гипертензии [29]. Доказательством приоритета ЦНС в организации срочной адаптации могут служить результаты экспериментальной симпатической денервации, когда экспериментальная десимпатизация нарушает течение общего адаптационного синдрома [76]. В организации общего адаптационного синдрома главенствующая роль принадлежит гипоталамо – гипофизарно – надпочечниковой системе. К «патологическим» типам адаптации А. Н. Хлуновский и А. А. Старченко относят диэнцефально – катаболический и диэнцефально – ареактивный синдромы [37,44]. Диэнцефально – катаболический синдром реализуется на организменном уровне в виде лавинообразной крайне напряжённой гиперэргической реакции. Этот специфический тип течения появляется, когда очаг повреждения локализуется вблизи вегетативных центров подбугорья. Особенно часто диэнцефально–катаболический синдром встречается при базально–стволовых поражениях. Раздражение адренергических отделов ЦНС механическими манипуляциями, кровью, попадающей в систему желудочков мозга и цистерны основания, формирует стойкие доми-

нантные очаги перевозбуждения, паттерны биоэлектрической активности которых, распространяясь на периферию, к эффекторным структурам, обуславливают избыточность подавляющего большинства физиологических реакций, в том числе, «потребление огромного количества драгоценной энергии».

Дизэнцефально–ареактивный синдром в клинике встречается относительно редко после вмешательств в области дна третьего желудка и операций на гипофизе. Для клинической картины этого синдрома характерно замедленное пробуждение после общей анестезии, в послеоперационном периоде « мерцающее» сознание, устойчивая тенденция к артериальной гипотонии, пойкилотермия, парез кишечника. К разряду дизэнцефально – ареактивного синдрома авторы предлагают относить и так называемое «вегетативное состояние», развивающееся у больных в позднем периоде после обширных повреждений головного мозга [37,44]. Концепция повреждённого мозга с дизэнцефальными синдромами нашла отражение в отечественной литературе, тогда как подобной формулировки в авторитетных зарубежных изданиях не встречается, но активно изучаются вопросы гиперметаболического состояния при церебральной недостаточности.

1.2. Современные представления об изменениях белкового и энергетического метаболизма при критических состояниях.

Белково-энергетическая недостаточность и связанные с ней осложнения и летальные исходы были широко признаны важнейшей составляющей тяжёлого состояния или травматического повреждения только в начале 60-х годов прошлого века. Современные методы энтерального и парентерального питания явились результатом прогресса, достигнутого в понимании и коррекции метаболических расстройств у пациентов с тяжёлой патологией. Сегодня нутритивная поддержка является обязательной составляющей лечебного процесса, позволяющей с помощью относительно физиологичных

воздействий корректировать сложнейшие метаболические расстройства и поддерживать в течение длительного времени жизнедеятельность организма в условиях критического состояния [21, 22, 27,51].

Основоположником современной теории о метаболических реакциях на повреждение любой этиологии считается шотландский хирург Д. Катберсон [32,77]. Впервые клинические проявления метаболического ответа на стрессовый фактор (травматическое повреждение ткани) были описаны им в 1932 году и сгруппированы в две последовательные фазы: EBB - приходится на первые 12-24 часа и характеризуется снижением кислородного транспорта, гипотермией и вазоконстрикцией и FLOW (с двух суток до 14-21 дня) – и характеризуется активацией симпато-адреналовой системы, гипердинамией, высоким потреблением кислородом, мышечным протеолизом. Д. Катберсон описал группу пациентов, перенесших тяжёлую травму, у которых были отмечены повышенные потери азота с суточной мочой. Отрицательный азотистый баланс был максимальным, начиная со второго по восьмой день после получения травмы или выполнения операции на костях, и продолжался течение месяца. Это важнейшее открытие повлияло на всё дальнейшее развитие представлений о метаболическом ответе на системное повреждение. Вклад фазы EBB в процессы распада относительно мал и большей частью обусловлен нейроэндокринным ответом. Этот гормональный стресс, связанный со сниженной тканевой перфузией и оксигенацией, выбросом в системный кровоток свободных радикалов и цитокинов, запускают фазу FLOW, при развитии которой анорексия, астения, лихорадка и гуморальный медиатор и комплексно приводят к существенному росту потерь азота [78,79].

Было показано, что в фазу EBB происходит снижение уровня сывороточного инсулина, а в фазе FLOW его подъём, параллельный пику потерь азота. Азот теряется из тканей кишечника и скелетной мускулатуры, а печень интенсифицирует эти процессы за счёт высокой скорости синтеза глю-

козы и протеинов острой фазы воспаления. Для этого периода наиболее характерно развитие феномена «инсулинорезистентности». В дальнейшем были получены данные, подробно описывающие расстройства обмена глюкозы при критических состояниях. В целом, захват глюкозы у больных в критических состояниях повышен, но данный механизм имеет место в тех тканях, которые не зависимо от инсулина потребляют глюкозу, таких как нервная система и клетки крови [127,129]. Наиболее тяжелые варианты стрессовой гипергликемии [103,173] характерны для пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания. Также известно, что под воздействием гормонов (катехоламинов, кортизола, глюкагона и фактора роста), провоспалительных цитокинов и сигналов нервной системы происходит повреждение функции рецепторов к инсулину на поверхности клеток [101,127]. В частности, выброс ИЛ-6 ингибирует процессы фосфорилирования тирозина в рецепторе инсулина и подавляет передачу сигнала, а также способствует разрушению субстрата на инсулиновом рецепторе [92]. Более того, как эндогенные так и экзогенные катехоламины напрямую подавляют секрецию инсулина клетками поджелудочной железы. Ряд катехоламинов, в частности, ангиотензин-2 обладает прямым антиинсулиновым воздействием. Гипергликемия может повышать активацию нейтрофилов и их взаимодействие с эндотелием после ишемии\реперфузии [82]. Также известно, что гипергликемия способна вызвать и усиливать явления протеолиза даже на фоне гиперинсулинемии, что было продемонстрировано на добровольцах.

Подробно описано воздействие гипергликемии на метаболические пути в митохондриях, что приводит к развитию оксидативного стресса и повышению продукции продуктов перекисного окисления [82] (Рисунок 1). Свободные радикалы запускают выброс эндогенного оксида азота, что вызывает электрическую нестабильность мембран миокардиоцитов и нарушает тонус периферических сосудов[109].

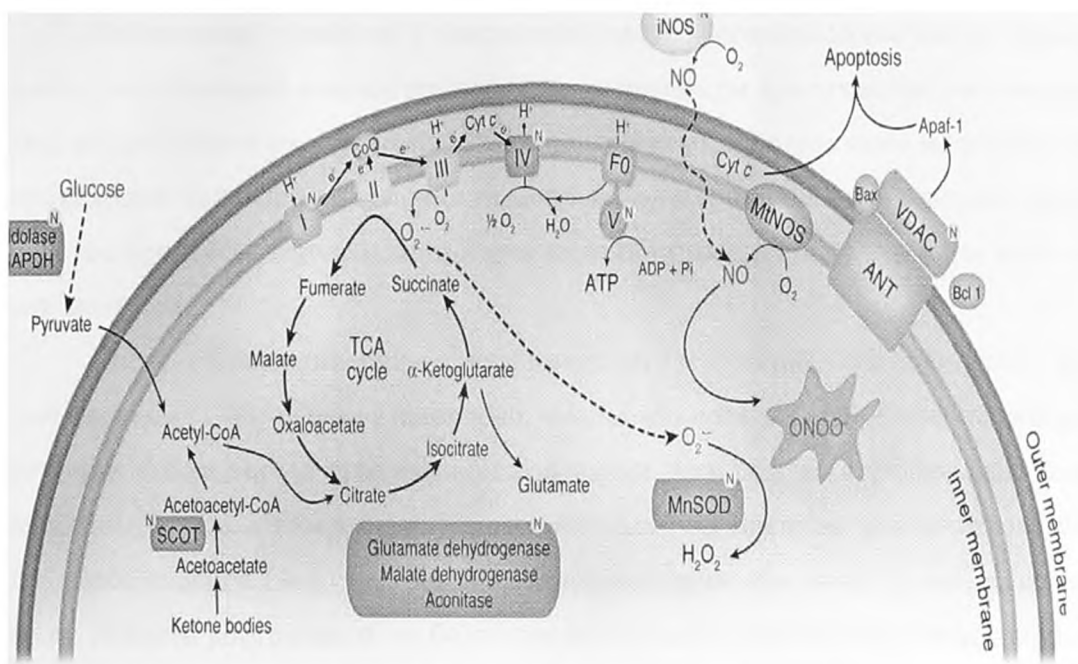


Рисунок 1. Схематическое представление о продукции энергии в митохондриях и механизме выработки пероксинитрита из оксида азота в условиях инсулино-резистентности и гипергликемии.

- ТСА- цикл трикарбоновых кислот;
- CoQ - коэнзим Q;
- Cyt c- цитохром c;
- mtNOS –митохондриальная NO синтетаза;
- ANT, аденин нуклеотид транслоказа;
- SCOT, сукцинил-КоА:3-кислая КоА-трансфераза.
- ONOO⁻–пероксинитрит;
- F₀, фракция митохондриальной АТФ синтетазы, которая отвечает за перенос протонов через мембраны
- VDAC- электро-зависимые каналы для анионов
- IRS-1- субстрат инсулинового рецептора
- MnSOD- марганцевая супероксиддисмутаза;
- PEPCK- фосфоенолпируват карбокиназа; [82].

Избыточный гликолиз и окислительное фосфорилирование может приводить к еще большей выработке пероксинитрита при критических состояниях. Под воздействием оксида азота и его производных на структуры митохондрии происходит подавление активности цепочки электронов в митохондриях, нарушаются процессы детоксикации перекисей, повышается выраженность процессов апоптоза.

После проведения ряда клинических исследований («Лейденское исследование» [172] было установлено, что возникновение и сохранение гипергликемии у больного в критическом состоянии, который не страдает сахарным диабетом, тесно взаимосвязано с достоверным ухудшением клинического исхода заболевания. По сути, такой простой критерий, как сахар крови, указывает на тяжесть состояния и на большую вероятность неблагоприятного исхода. Более того, было доказано (в исследование вошло 1548 реанимационных больных), что те пациенты, у которых сахар крови был выше 6,1 ммоль/л (все они не болели диабетом!) более 2-3 суток от начала заболевания дольше находились в реанимации и стационаре, дольше находились на ИВЛ, у них чаще развивались инфекции, они достоверно чаще погибали [107,172]. С одной стороны, использование интенсивной инсулинотерапии, которую предлагают авторы «Лейденского исследования», у больных со стрессовой гипергликемией представляется достаточно опасным именно в группе нейрореанимационных больных в связи с высоким риском развития и сложностями своевременной диагностики гипогликемических состояний. С другой стороны, данные некоторых моноцентровых нерандомизированных исследований указывают на перспективность оценки эффективности низкоуглеводных энтеральных диет (типа Диабет) для коррекции уровня сахара крови при тяжелой черепно-мозговой травме и инсульте [176].

Дальнейшими работами установлен ряд закономерностей между открытиями Д. Катберсоном и Ф. Муром реакциями мышечного протеолиза, внутрипечёночным синтезом энергосубстратов, раневыми процессами и реакцией сис-

темного воспалительного ответа, что и составляет основу современных представлений о гиперметаболическом синдроме и патогенезе быстро прогрессирующей нутритивной недостаточности [96,151].

Нейроэндокринный ответ на системное повреждение реализуется посредством включения всех звеньев гипоталамо-гипофизарной системы и эфферентного звена автономной нервной системы. В целом травма или оперативное вмешательство вызывают повышенное высвобождение всех гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы за исключением гонадотропинов и тиреоидных гормонов.

Уровень гормонов, первично контролируемых автономной нервной системой, также повышается в ответ на системное повреждение. К основным причинам, вызывающим развитие нейроэндокринных реакций, относятся:

- колебания объёма циркулирующей крови;
- изменение концентрации ионов водорода, а также парциального напряжения кислорода и углекислоты в крови;
- болевое либо эмоциональные воздействия;
- нарушения восприимчивости к питательному субстрату;
- изменения температуры в средах организма;
- инвазия инфекционного агента [98,121,152].

Таламус, мозжечок, гипоталамус, гипофиз и кора надпочечников являются структурами, обрабатывающими сигналы, поступающие с рецепторов афферентной составляющей, и создающими специфический нейроэндокринный профиль для отдельной стрессовой ситуации. Эфферентная составляющая, в свою очередь, состоит из таких компонентов, как сам нейроэндокринный ответ, вторичная медиаторная реакция и внутриклеточный ответ [17, 110].

Субстанции, обеспечивающие нейроэндокринный ответ, подразделяются на контролируемые гипоталамо-гипофизарной системой и контролируемые автономной нервной системой. Секреция кортизола, тироксида, гормона роста и вазопрессина контролируется гипоталамо-гипофизарной системой, а инсулина,

глюкагона и катехоламинов – автономной нервной системой. Катехоламины (адреналин, норадреналин) стимулируют внутрипечёночный гликогенолиз и глюконеогенез, в жировой ткани повышают скорость липолиза. В скелетной мускулатуре по их воздействию повышается выраженность процесса гликогенолиза и ингибируется инсулин – опосредованный захват глюкозы. В результате этих комплексных воздействий адреналин приводит к развитию стресс индуцированной гипергликемии за счёт повышения скорости внутрипечёночного глюконеогенеза и снижения захвата глюкозы периферическими тканями.

Эндокринная составляющая системной катаболической реакции не должна рассматриваться отдельно от медиаторных воздействий и изменений внутриклеточного обмена. Только комплексное представление о патогенезе гиперметаболического синдрома способно приоткрыть истинные звенья патологически изменённого обмена энергии и субстратов на фоне системной воспалительной реакции.

Д. Джереми очистил и выделил гуморальный фактор, вызывавший как некроз опухоли, так и развитие кахексии у экспериментальных животных [32,132]. Этот фактор был назван «кахектином» - фактором некроза опухоли. Независимо от Д. Джереми коллективом учёных была открыта группа интерлейкинов: интерлейкин-1 (IL-1), ключевой медиатор внутрипечёночного острофазового ответа и эндогенной пироген и интерлейкин-6 (IL-6) – важнейший медиатор фазы ЕВВ, стимулирующий выброс гепатоцитами белков острой фазы и являющейся прямым коррелятом выживаемости и летальности при критических состояниях [125,128,148,152].

В работах последних двух десятилетий подчёркивается, что принципиально важную роль в развитии системных расстройств метаболизма играют медиаторные системы, и в первую очередь цитокины. Иницирующий фактор, запускающий выброс медиаторов системного воспаления, может быть разным по происхождению: инфекция, травма, кровопотери, ожоги, ишемия, и в том числе – острые нарушения мозгового кровообращения. Перечисленные воздействия

переводят полиморфно-ядерные нуклеары (нейтрофилы, базофилы, гранулоциты) и эндотелиоциты в состояние «кислородного взрыва». Результатом данной трансформации является мощный хаотичный выброс в кровоток огромного количества субстанций, обладающих разнонаправленными эффектами и являющихся медиаторами развития полиорганной дисфункции [17,18].

В настоящее время известно уже около 200 таких медиаторов. Наиболее выраженные метаболические эффекты у IL-6 и у фактора некроза опухоли.

Основной чертой всей совокупности изложенных изменений обмена веществ является сочетание гиперпотребности организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии с толерантностью тканей к этим же субстратам [22, 79, 121, 148].

Сегодня общепризнанным фактом является главенствующая роль реакции системного воспалительного ответа в формировании критического состояния любой этиологии. Эволюция взглядов на метаболизм стрессовых реакций позволила сформировать новые представления о комплексных изменениях в обмене энергии, липидов, протеинов, углеводов, возникающих при синдроме системного воспалительного ответа. Метаболические характеристики данного синдрома сегодня объединяют в единый синдром гиперкатаболизма – гиперметаболизма («аутоканнибализма») [25,72,73]. Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма – это неспецифическая системная ответная реакция организма на повреждение любой этиологии, характеризующаяся дисрегуляторными изменениями в системе «анаболизм-катаболизм», резким увеличением потребностей в донаторах энергии и пластического материала, ростом реальной энергопотребности и параллельным развитием патологической толерантности тканей организма к обычным нутриентам. Синдром гиперметаболизма – неотъемлемая составляющая критических состояний. Результатом формирования синдрома является развитие резистентной к стандартной нутритивной терапии выраженной белковой энергетической недостаточности.

Данные о проявлениях гиперметаболизма включают большое количество клинико-лабораторных показателей. Это – лихорадка, лейкоцитоз, тахикардия, тахипноэ. Характерные также признаки диффузных легочных инфильтратов, снижение легочного комплайенса, появление прогрессирующей артериальной гипоксемии, увеличение минутного объема вентиляции. Гиперметаболизм сопровождается увеличением сердечного выброса, снижением общего периферического сосудистого сопротивления гипергликемии, гиперлактатемией, ростом потребления кислорода и экскреции азота с мочой более 20-25 гр. в сутки. Отмечается повышение уровней креатинина и билирубина сыворотки крови, развивается преренальная азотемия. У пациентов с гиперметаболизмом прогрессивно возрастает потребность в вolemической и иннотропной поддержке для обеспечения адекватной тканевой перфузии. Расстройство функций нервной системы проявляется в виде различных энцефалопатии (дисметаболических, эндотоксических, постгипоксических), периферической моторной и сенсорной нейропатии. Возникновение стрессовых язв, осложнённых кровотечением, диареи и парезы кишечника характерны при вовлечении в патологический процесс ЖКТ. Достаточно часто гиперметаболизм сопровождается коагулопатией, тромбоцитопенией, ДВС-синдрома [22, 25, 53, 57,170].

Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ в два раза и более по сравнению с основным обменом, что сопровождается значительным увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией CO_2 , что может потребовать увеличения минутной вентиляции до 15-20 литров в минуту [147,152]. Измерение потребления O_2 потенциально полезно, так как отражает общую доставку O_2 тканям и способность клеток утилизировать доставляемый O_2 . Запасы кислорода в организме человека незначительны. Подавляющее его количество находится в связанном состоянии с гемоглобином эритроцитов и для здорового мужчины весом 70 кг составляет примерно 1 литр. У здорового доставка кислорода составляет в среднем 1000мл/мин потребление – 250

мл/мин, что в результате определяет коэффициент экстракции кислорода 25% [174].

Энергетические потребности и поглощение кислорода взаимосвязаны в соответствии с формулой:

$$\text{энергопотребность (ккал/мин)} = 4.83 \times \text{потребление } \text{O}_2 \text{ (л/мин)}$$

$$\text{Или: калорий/сутки} = V\text{O}_2 (\text{мл/мин}) \times 7$$

Например, взрослый человек весом 70 кг в среднем потребляет 250 мл кислорода в минуту, отсюда: $\text{BEE} = 250 \times 7 = 1750 \text{ ккал/сут}$ [141].

В аэробных условиях $\dot{V}\text{O}_2$ определяет метаболическую активность тканей. Количество O_2 , необходимое для продукции 1 ккал для углеводов составляет 207мл, жиров – 213мл, белка – 223мл. В критическом состоянии много численные факторы оказывают разнонаправленное влияние на величину $\dot{V}\text{O}_2$. Факторы увеличивающие $\dot{V}\text{O}_2$ - это воспаление, сепсис, лихорадка, озноб, судороги, возбуждение, боль, адренэргические препараты, отлучение от вентилятора. Факторы уменьшающие $\dot{V}\text{O}_2$ - это седация, аналгезия, миорелаксанты, шок, гиповолемия, гипотермия, ИВЛ, антипиретики, голодание, гипоалиментация. В результате воздействия перечисленных факторов величина $\dot{V}\text{O}_2$ может изменяться быстро и существенно [174]. Мониторинг $\dot{V}\text{O}_2$ способен своевременно выявить быстрый потребления кислорода у пациентов с дистресс-синдромом или ишемией миокарда при выполнении процедуры отлучения от вентилятора [64]. Измерение элиминации двуокиси кислорода позволяет получить информацию о состоянии физиологических процессов в системе дыхания и, в комбинации с потреблением O_2 – о потреблении энергии и метаболизме [174]. В аэробных условиях при выработке 1 ккал энергии выделяется 207мл углекислоты для углеводов, 151мл для жиров, 181мл для белка. Общее количество двуокиси углерода в организме здорового мужчины весом 70 кг составляет 120л. в состоянии покоя элиминация углекислоты лёгкими отражает скорость её продукции в тканях и составляет примерно 200 мл/мин. Данная величина меняется при изменении параметров вентиляции, перфузии или кислотно-основного состояния. Эн-

теральное или парентеральное питание в настоящее время дискретно назначается врачом, и поступление энергии может не совпадать с потребностями пациента. Кроме того, в результате травмы или заболевания потребности в энергии могут возрасти [69]. Существующие методы определения потребности в калориях основаны на измерении или расчёте по формулам или номограммам потребления энергии [175]. Измерение энергопотребности требуется более часто, чем вычисление по формулам линейной регрессии и клинически весьма необходимо в случаях резкого повышения энергопотребностей, при таких состояниях, например, как большие ожоги [64, 175]. Принципы прямой калориметрии были разработаны в прошлом столетии. Она основана на том факте, что при сгорании продуктов выделяется тепловая энергия, которая может быть измерена. С другой стороны, известно, что процесс горения сопровождается потреблением кислорода и выделением углекислого газа. Benedict и Atwater в начале 20 столетия первыми поняли, что для определения энергозатрат у человека можно использовать измерение потребления кислорода, выделение углекислоты и азотистого баланса. Данный метод был назван непрямой калориметрией, а применяемые для этой цели приборы –непрямыми калориметрами [174]. ЕЕ может быть вычислена по результатам измерения газообмена, при наличии двух принципиальных допущений – выработка энергии происходит аэробным путём и пациент находится в клинически стабильном состоянии [174]. На каждый грамм продукции азота расходуется 100 – 150 кал энергии, поэтому энергопотребление также может быть определено путем измерения суточного баланса азота с использованием суточной мочевины мочи и мочевины крови [175]. Наиболее точным методом является вычисление по формуле Weir :

$EE(ккал/день) = (5.503 \times \dot{V}_{O_2}) + (1.763 \times \dot{V}_{CO_2}) - (1.99 \times UNN)$, где UNN - это азот мочевины мочи [175].

Однако, следует отметить низкую доступность методики непрямой калориметрии для практического здравоохранения, что диктует необходимость ис-

пользования более простых, но не менее информативных методов оценки изменений скорости метаболизма энергии у реанимационных больных.

Следствием прогрессирующего течения синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма является белково-энергетическая недостаточность с последующим истощением – кахексией. Нутритивная недостаточность является отягощаемым фактором в течение любого заболевания. Имеются данные о кумулятивном эффекте метаболической задолженности. Так, при ретроспективном анализе недостаточности питания с дефицитом меньше 10 ккал/кг/сутки смертельные исходы наблюдались у 26% пациентов, с дефицитом более 10 ккал/кг/сутки – у 75% больных. У выживших пациентов отрицательный энергетический баланс сказывается и на функциональном состоянии: больные с полностью обеспеченными энергопотребностями меньше находились в РАО и на ИВЛ, быстрее выписывались из клиники и возвращались к обычному образу жизни [133].

1.3 Нутритивный дефицит при острой церебральной недостаточности.

Нутриционный дефицит при церебральной недостаточности по зарубежным данным в развитых европейских странах достигает в неврологических отделениях до 40%, у нейрохирургических больных – более 60% , дисфагические нарушения у больных с острыми инсультами наблюдаются от 29 до 81% случаев [16,21,56]. Развитие гиперметаболического состояния при острой церебральной недостаточности объясняется выбросом высоких концентраций катаболических гормонов и противовоспалительных цитокинов в системный кровоток в ответ на переносимую головным мозгом гипоксию. Например, было показано, что сывороточные уровни норадреналина в семь раз превышают нормальные значения. Такие же сдвиги происходят и в концентрациях контррегулирующих гормонов – глюкагона и кортизола [125]. Работами испанских исследователей было обнаружено, что показатель азотистого баланса негативно коррелирует с уровнями адреналина и норадреналина в моче и плазменными концентрациями

глюкагона [97]. Сывороточные уровни цитокинов, особенно ФНО, интерлейкина 1 и интерлейкина 6 также были существенно повышены [125].

По данным Детройтского Госпиталя Неотложной Помощи [177] более 20% больных с тяжёлой ЧМТ (3-8 баллов по шкале Глазго) демонстрировали отрицательный азотистый баланс более 30 грамм в сутки в течение первых 7-10 дней после травмы.

Отечественные исследования также представляют данные о белково – энергетической недостаточности второй – третьей степени у больных с тяжёлыми геморрагическими инсультами, которые были зафиксированы с 4-5-го дня заболевания и сохранялись свыше 10 – 12 суток [33]. Проблема нутритивной недостаточности у больных с тяжёлыми церебральными поражениями является одной из значимых, что обусловлено:

1. массовостью распространения, в том числе среди лиц молодого и среднего возраста;
2. появлением инфекционных и трофических расстройств, в том числе и в виде нейротрофических нарушений – пневмоний, пролежней, полинейропатий.
3. высокой летальностью и инвалидизацией больных, тяжестью последствий со стойкой или продолжительной временной утратой трудоспособности, что экономически чрезвычайно обременительно для семьи, общества и государства в целом [16,38].

Значительное количество неврологических пациентов, которые лечатся в блоке интенсивной терапии специализированного стационара или многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии, нуждаются в эффективной нутритивной поддержке. Причиной необходимости нутритивного сопровождения из – за церебрального дефицита чаще всего являются:

- угнетение сознания от оглушения до глубокой комы в острый период ОНМК,
- выраженность общемозговой и/или менингеальной симптоматики,

- включение избыточной диэнцефальной активности,
- изменения сознания (психомоторное возбуждение, изменение интеллектуального и психического статуса при повреждении некоторых областей головного мозга – лобная психика, правополушарное поражение с анозогнозией, нервная анорексия, деменция),
- нарушения глотания (бульбарные, псевдобульбарные нарушения)
- в случаях тяжёлого повреждения головного мозга нередко наблюдаются стрессорные или нейротрофические расстройства желудочно – кишечного тракта в виде желудочного стаза и кишечного пареза,
- возникновения стрессовых эрозий желудка или язв с кровотечением.

К сожалению, исследования нутритивного статуса при ОНМК встречаются достаточно редко. Тем ни менее, некоторые исследования нутритивного статуса у больных с инсультами показали прямую зависимость между смертностью и степенью белковой недостаточности, взаимосвязь между нутритивным статусом и функциональным исходом. Так, при анализе состояния пациентов поступивших в Лейстерскую главную больницу (Великобритания) с инсультами выяснена прямая зависимость с концентрацией альбумина и исходом заболевания [116]. Было исследовано 509 больных, поступивших с июня 1994 по октябрь 1995 года. Пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями (мальабсорбция, гастроэктомия, преморбидная нутритивная недостаточность, легочная, почечная, печёночная, сердечно – сосудистая недостаточность, сепсис, онкология) были исключены из исследования. Нутритивный статус больных оценивался в течение 48 часов после поступления, а также после второй и четвёртой недели. Нутритивный статус каждого пациента определялся на основе антропометрического и лабораторного анализов. Также были зафиксированы длительность госпитализации, время и место выписки, смерть в течении 3-х месяцев и подтверждённые инфекционные заболевания, включающие инфекцию органов грудной клетки, инфекцию мочевыводящих путей и сепсис, требующие постоянного употребления антибиотиков. В ходе исследования бы-

ло выяснено, что концентрация альбумина является значительной нутритивной переменной, показывающей соотношение с количеством инфекционных заболеваний: 165 пациентов с высоким содержанием альбумина (> 35 г/л) имели 71 инфекционное осложнение, а 38 пациентов с низкой концентрацией альбумина (< 34 г/л) – 47 инфекционных заболеваний. Также наблюдалась тесная взаимосвязь между содержанием альбумина при поступлении и после второй недели и функциональным состоянием пациента – чем ниже концентрация альбумина, тем вероятнее пациент будет нуждаться в посторонней помощи после выписки из больницы. Анализ выживаемости пациентов, перенёсших инсульт, показал прямую зависимость между белковой недостаточностью, зафиксированной во время наблюдения (при поступлении, после второй и четвёртой недели госпитализации). Выяснилось, что те, у кого концентрация альбумина была выше 35 г/л, имели 1,7% смертности, с концентрацией альбумина меньше 34 г/л – 25% смертности, и с содержанием альбумина меньше 20 г/л – 62% смертности! Исследователями выдвигается причиной длительной гипоальбуминемии у пациентов перенёсших инсульт катаболическое состояние и нейроэндокринный ответ, которые вероятно следуют за острым инсультом. Не исключается преобладание синтеза остро фазовых белков над сывороточным альбумином, что в свою очередь может привести к некоторым особенностям профилирования белков плазмы, наблюдаемой как ответная реакция после повреждения. Так как общеизвестно, что недоедание негативно влияет на синтез белка, то данное предположение является наиболее вероятным, что питание самый важный фактор в регулировании синтеза альбумина у человека [116].

В этом исследовании низкая концентрация альбумина была соотнесена с летальным исходом не только во время острой фазы инсульта, но и на протяжении всего исследования. Такой эффект прежде всего можно объяснить преобладанием катаболического состояния.

Дисфункция желудочно – кишечного тракта у больных с острой церебральной недостаточности является результатом постгипоксического ответа на пери-

од перенесённой кратковременной мезентериальной ишемии и наиболее часто проявляется парезом желудка и кишечника, развитием эрозивного гастрита, острых стресс – язв, желудочно – пищеводного рефлюкса [14,51]. Ещё в 1933 году Харви Кушингом были описаны несколько пациентов с изолированными глубокими желудочными, дуоденальными и пищеводными язвами, развившимися в ответ на черепно – мозговую травму.

Особенностью нутритивного статуса у больных с острым церебральным поражением является то, что в большинстве случаев функциональная активность желудочно – кишечного тракта сохранена. Стрессовая реакция с поражением слизистой ЖКТ в данном случае, вероятнее всего формируется в течении первой фазы системного воспалительного ответа (фаза ЕВВ, первые 12 – 24 часов). В связи с этим необходима как можно более ранняя и полноценная коррекция нутритивной недостаточности как энтеральным, так и при необходимости парентеральным путём, предупреждая развитие белково – энергетической недостаточности, трофических осложнения со стороны ЖКТ (стрессовые язвы, парезы желудка и кишечника), и вторичных трофических нарушений, возникающих на фоне стрессорного истощения и снижения иммунитета.

Проблема появления инфекционных осложнений у больных с церебральным поражением также является одной из самых серьёзных и связанных с питательным дефицитом. В одной из отечественных работ при обследовании 99 больных в нейрореанимации выявлено, что пневмония возникала у 55% пациентов на 13 сутки (группа из 49 человек), а в другой группе, с отсроченным началом нутритивной поддержки, получавших энтеральное питание с третьих суток – у 100% больных, причём данное осложнение фиксировалось в течении первых трёх суток [40]. Вероятнее всего, причинами развития одного из самых тяжёлых осложнений - госпитальных пневмоний, у больных с церебральной недостаточностью, является:

- снижение иммунитета на фоне системного воспалительного ответа

- нарушение дренажа бронхо –легочного дерева при астенизации, нарушении сознания, вынужденной обездвиженности при неврологических двигательных нарушениях, при бульбарных синдромах с нарушением глотания и снижения самостоятельного откашливания мокроты
- не исключается развитие пневмонии по типу септической при микробной транслокации через кишечную стенку.

По мнению ряда авторов уменьшить частоту развития гнойно – септических осложнений можно, обеспечив раннюю адекватную нутритивную поддержку [1,7,21,32,46,48,102,126]. У пациентов с тяжёлой церебральной недостаточностью уже в первые часы заболевания необходима оценка функционального состояния ЖКТ и при его сохранности – введение питательных смесей энтеральным путём. Кроме обеспечения нутритивной помощи, в подобном случае обеспечивается профилактика язвенных осложнений, микробной транслокации через ЖКТ [31,34,52,164]. Так же следует отметить, что во многих случаях обеспечение нутритивной поддержки является хорошим дополнением к этиотропной тактике лечения больных с церебральной недостаточностью. Энтеральное адекватное введение сбалансированных питательных смесей может обеспечить потребность больного в жидкости, электролитах, витаминах, ограничив парентеральное введение препаратов и растворов, что во – первых, нормализует ОЦК более естественным путём, уменьшая риск переполнения сосудистого русла и корректируя постепенно гиповолемию и гемоконцентрацию, что в условиях церебрального поражения, с возможным развитием отёка вещества головного мозга, является значимым, во – вторых, корректирует возможные электролитные и гликемические нарушения, без риска побочных явлений, которые могут быть при в/венном введение концентрированных растворов, в третьих, обеспечивает фармако – экономический эффект [16,32].

На сегодняшний день, по нашему мнению, остаётся открытым вопрос о качественном и количественном нутритивном сопровождении больных в ней-

рохирургии и неврологии, нет адекватной системы мониторинга и алгоритма оказания нутритивной поддержки больных с острой церебральной недостаточностью. Неоднократные исследования и публикации свидетельствуют о гиперметаболических - гиперкатаболических реакциях на внезапное повреждение вещества головного мозга, когда энергетический обмен возрастает и адекватный уровень энергопотребления составляет более 45-60 ккал/кг МТ больного [65,80,105,153]. В случаях тяжёлого запланированного, нейрохирургического вмешательства или незапланированного (травма, инсульт) повреждения головного мозга нередко наблюдаются стрессорные или нейротрофические расстройства деятельности желудочно – кишечного тракта в виде желудочного стаза и кишечного пареза. Полноценному энтеральному питанию у таких пациентов приходится предварять курс частичного или даже полного парентерального питания. Рано начатое парентеральное питание оказывает благоприятное воздействие на течение последующего послеоперационного периода, в том числе на выживание пациентов с травмой головы [21].

Нередко желаемого уровня энергетического обеспечения у пациентов с повреждённым мозгом и предотвращения стрессорного голодания удаётся добиться только при сочетании энтерального и парентерального искусственного питания [104].

Следует учитывать и некоторые особенности гиперметаболизма у пациентов с повреждённым мозгом, например при возникновении избыточной диэнцефальной активности, психомоторного возбуждения. До сих пор остаётся невыясненным вопрос при поражении каких церебральных областей, при каком повреждении вещества головного мозга (ишемическом, геморрагическом, дислокационном) преобладает та или иная степень белково – энергетической недостаточности.

В то же время следует избегать избыточной нутритивной поддержки. Считается, что наиболее оптимальный режим должен включать 1,5 - 2 г белка/кг МТ больного с содержанием безбелковых калорий в питательной нагрузке

на уровне примерно 30ккал/кг МТ. Это исключает запуск неблагоприятных реакций на избыточную нутритивную поддержку [155].

Обращает на себя внимание отсутствие гиперметаболической реакции в условиях длительной искусственной вентиляции легких и медикаментозной седации в исследованиях 34-х пациентов с тяжёлыми церебральными инсультами в течение 5 дней [58]. При непрямой калориметрии у этой группы пациентов энергопотребность варьировала от 1560 до 1800 ккал\день. Авторами отмечено, что полученные результаты отличаются от большинства обнаруженных у тяжёлых больных с другими нозологическими формами, такими как ЧМТ, сепсис. Более того, в данной статье высказано сожаление об отсутствии однозначной информации по поводу питания больных с инсультом вообще и с больными, находящимися на ИВЛ, в частности. Так, Davalos A. с коллегами [142] в 1994 году сообщает, что раннее агрессивное кормление во время первой недели инсульта не обеспечивает лучший клинический исход, в тоже время Gariballa S.E. с соавторами [116] в J. Parenteral Enteral Nutr. в 1998 предполагает, что стабильные трофологические показатели на фоне нутритивной поддержки в течении 4-х недель связаны с тенденцией к благоприятному клиническому исходу .

Резюме

В связи с явной недостаточностью и неоднозначностью данных о нарушениях белкового и энергетического звеньев гомеостаза у больных с тяжёлой церебральной недостаточностью сосудистого генеза актуальным является проведение исследовательской работы, направленной на выявление основных закономерностей формирования расстройств белкового и энергетического обмена при ОНМК. Полученные данные позволят сформулировать и внедрить в клиническую практику новые алгоритмы и методы диагностики синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, а также повысить эффективность программ ранней нутритивной поддержки у больных нейрореанимационного профиля.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Описание исследования.

Клиническим институтом мозга Уральского отделения Российской академии медицинских наук (Екатеринбург) с января 2002 по ноябрь 2005 проводилось исследование изменений метаболизма при острой церебральной патологии в отделении анестезиологии-реанимации (ОАР) №3 (нейрореанимационного профиля) Уральского межобластного центра микронейрохирургии на базе Городской клинической больницы №40 (Екатеринбург). В раздел, посвященный оценке эффективности низкоуглеводного энтерального питания при стрессовой гипергликемии, были также включены данные совместного исследования пациентов отделений анестезиологии и реанимации Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова и Российского нейрохирургического института имени проф. А.Л.Поленова.

Сведения о пациентах собирались непосредственно автором.

Критерии включения:

1. Возраст от 15 лет и старше.
2. Острая первично церебральная патология.
3. Угнетение уровня сознания ниже 14 баллов по шкале Глазго.

Критерии исключения:

1. Неадекватная хирургическая коррекция
2. АРАСНЕ- II более 25 баллов на третьи сутки
3. ОПН, требующая гемодиализа
4. Сопутствующая суб и декомпенсированная хроническая патология почек, печени, сердца, легких
5. Онкопатология
6. Предшествующая гормонотерапия, химиотерапия
7. Поражение ствола и мозжечка

В исследование не включали пациентов с острой церебральной недостаточностью с угнетением сознания по шкале Глазго менее 6 баллов в первые 3-е суток заболевания, умершие в первые трое суток церебрального поражения, в связи с высокой вероятностью смертельного исхода в результате прогрессирующего дислокационного синдрома, вне зависимости от развития признаков нутритивной недостаточности.

Больные поступали в ОАР тремя путями: 1) после осложненных плановых нейрохирургических операций из операционного блока, 2) с помощью Экспертной службы терминальных состояний из других больниц г.Екатеринбурга, 3) с помощью Центра медицины катастроф из больниц Свердловской области и других регионов Российской Федерации. Всем пациентам выполнена компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга в день поступления в ОАР №3 ГKB №40 с целью подтверждения или исключения острой первичной церебральной патологии.

Наличие критериев включения в исследования оценивались ежедневно у всех больных ОАР №3 ГKB №40. Больные включались в исследования без дополнительной рандомизации на группы в день соответствия всем критериям. Фиксировались инициалы, пол, возраст больного, диагноз, дата начала заболевания, дата поступления в ОАР, дата начала ИВЛ, нутритивной поддержки. С первого дня включения в исследование и до развития исхода, которым считались либо смерть больного, либо перевод в нереанимационное отделение, проводились ежедневные неврологические осмотры и метаболический мониторинг. Дата операции и трахеостомии указывались, если соответствующие события были. В летальных случаях фиксировалась дата смерти. После принятия решения о переводе больного в нереанимационное отделение в связи с отсутствием показаний для дальнейшего лечения в условиях ОАР, регистрировалась дата окончания, и участие пациента в исследовании завершалось.

2.2 Клиническая характеристика больных

В исследование включено 135 пациентов, мужчин 46% , женщин 54%, в возрасте от 15 до 71 года, медиана 48,6 лет. Распределение по нозологиям представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных по нозологическим формам

Нозология	Количество
Субарахноидальное кровоизлияние	54 (40%)
Внутримозговое кровоизлияние	54 (40%)
Субарахноидально-вентрикулярное кровоизлияние	25 (18,5%)
Ишемический инсульт	2 (1,5%)

2.3. Характеристика методов исследования.

Для разрешения поставленных в работе задач и контроля за состоянием основных гомеостатических параметров использовался комплекс инструментально-лабораторных методов.

Газовый состав крови, pH и другие параметры КОС определялись на аппаратах Radiometer (Дания), AVL- COMPACT (Австрия).

Количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и гематокрит определяли автоматическим способом на аппарате Digicell (Швейцария) с графическим отображением распределения эритроцитов по объему.

Для оценки функционального состояния основных гомеостатических систем, печени, почек, степени и динамики их дисфункции исследовались количество белка сыворотки крови, сахара крови, концентрации билирубина крови, АсАТ-аспартат-аминотрансферазы, АлАТ-аланинаминотрансферазы, мочевины и креатинина сыворотки крови на автоматическом биохимическом анализаторе Express Plus (Ciba Korning, Великобритания).

Мочевину крови и мочи определяли с помощью реакции с диацетилмоноксимом в кислой среде фотоэлектрокалориметрическим способом на аппа-

рате "ФЭК-1-М". Экскрецию азота с мочой рассчитывали по формуле, умножая мочевины мочи (в ммоль\л) на коэффициент 0,033.

Для диагностики расстройств электролитного баланса использовался метод плазменной фотометрии на аппарате "ФПЛ-1" с отдельным определением содержания калия и натрия в плазме и эритроцитах, на аппарате "AVL" - уровень ионизированного кальция, хлоридов, магния.

Система гемостаза исследовалась с помощью тромбоэластографов и коагулографов. Оценивали модуляцию *in vitro* внутреннего пути свертывания крови, в котором принимает участие фактор Хагемана (XII), высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда) и пре-калликреин-кинин (фактор Флейчера)- АПТВ, а также общее количество тромбоцитов, фибриногена и ПТИ, используемые для экспресс – диагностики ДВС и дисфункции системы гемостаза. Количество тромбоцитов в крови с оценкой спонтанной агрегации определялось в камере по Brecher et al. Концентрация фибриногена определялась по Р.А. Рутбергу. Наличие продуктов деградации фибриногена (ортофенантролиновый тест, растворимые фибрин-мономеры) определяли по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту.

Уровни альбумина в сыворотке крови определяли методом Doumas (1975) с бромкрезоловым зеленым реактивами фирмы Huma (Германия).

Функциональное состояние центральной нервной системы оценивалось по шкале Глазго.

У всех больных выполнялись бактериологические исследования. Режим бактериологического мониторинга включал в себя еженедельные исследования мокроты, мочи, ликвора, раневого экссудата в период интенсивной терапии. Определение антибактериальной чувствительности грам-положительных и грам-отрицательных аэробов осуществляли методом диффузии в агаре Мюллер-Хинтона с использованием стандартных дисков.

Контроль за уровнем артериальной сатурации гемоглобина осуществлялся с помощью пульсоксиметрии ("Datex", "Тритон") или инвазивной оцен-

ки артериальной крови. У большинства пациентов проводился неинвазивный мониторинг уровней артериального давления, сатурации, частоты дыхания и сердечных сокращений, электрокардиография с помощью прикроватных мониторов- "Datex".

2.4. Методы интенсивной терапии у больных с острой церебральной недостаточностью.

Своевременная и полноценная хирургическая коррекция закладывает фундамент для эффективности интенсивной терапии. Невозможность радикального хирургического лечения практически лишает шансов на успех в ведении больных с острым нарушением мозгового кровообращения. После выполненной операции проводимая интенсивная терапия в качестве приоритетов первостепенной важности включала оптимизацию кислородного транспорта посредством респираторной поддержки (оксигенотерапия, самостоятельное дыхание с положительным давлением в дыхательных путях, режимы вспомогательной вентиляции, искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце вдоха), нормализацию сердечного выброса, сосудистого тонуса, периферического кровообращения. Признаки острой дыхательной недостаточности имелись у 68 % пациентов. Для осуществления ИВЛ использовались респираторы: "РО-6", Хиролог-Альфа, "Puritan Bennet-7200". Всем больным, находящимся на ИВЛ более 3-х суток, выполнялись диагностические или лечебные бронхоскопии. Для проведения длительной вентиляции легких ряду больных потребовалось наложение трахеостомы. Адаптировать больного к респиратору, прежде всего, стремились за счет подбора режимов вентиляции. К введению опиатов, бензодиазепинов, барбитуратов или миорелаксантов прибегали лишь в случае неудачи, или при развитии признаков диэнцефального синдрома с устойчивой фебрильной гипертермией, патологическим тахипноэ.

Использовались относительно невысокие концентрации кислорода в воздушно-кислородной смеси (FiO_2 до 0,5), достигая приемлемых значений парциального коэффициента оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ более 300.) повышением ПДКВ.

Сердечный выброс является другой, не менее важной величиной, которая наряду с содержанием кислорода в артериальной крови детерминирует кислородный транспорт. Его нормализация и поддержание на оптимальном уровне обеспечивались адекватной инфузионной терапией под контролем ЦВД, онко- и осмометрии плазмы, а при необходимости инотропной поддержкой (допамин, добутрекс, норадреналин, адреналин) или ее сочетанием с введением нитроглицерина. Скорость инфузии катехоламинов и вариант их сочетания определялись, исходя из конкретной гемодинамической ситуации. В состав инфузионной программы входили кристаллоиды, криоплазма, альбумин, эритроцитарная масса при снижении гемоглобина менее 85 г/л. При этом соотношение коллоиды/кристаллоиды составляло 1:3; 1:4.

С целью устранения гиперкоагуляции использовали гидроксипропилкрахмалы, криоплазму, пентоксифиллин), введение низкомолекулярных гепаринов (фраксипарин, клексан).

Для проведения длительной адекватной инфузионно-трансфузионной терапии у больных выполнялась катетеризация центральных вен (подключичной или внутренней яремной).

Одно из центральных мест в комплексе терапии состояний, осложнившихся развитием гнойно-септических процессов с органной дисфункцией, отводилось антибактериальной терапии, которая строилась на принципах, принятых ведущими российскими специалистами по проблемам антимикробной химиотерапии.

Все больные с острой церебральной недостаточностью поступали в РАО с уровнем сознания не более 14 баллов по шкале Глазго и диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения». Критериями перевода больных из

РАО являлись: ясное сознание (15 баллов по шкале Глазго) или апалическое состояние, отсутствие нарушений витальных функций.

У всех пациентов ежедневно исследовались уровни глюкозы, определялась степень белкового катаболизма по оценке потерь азота в суточной моче, расчету азотистого баланса, оценивался нутритивный статус пациентов (сывороточный уровень альбумина, общий белок, количество лимфоцитов); определялось наличие критериев воспалительной реакции, признаков нейротрофических осложнений. Компьютерная томография черепа и головного мозга и транскраниальная доплерография проводились при поступлении, через 7 суток, а также при отрицательной динамике неврологического статуса для выявления отека головного мозга, определения показаний к хирургическому лечению, а также типа церебральной гемодинамики. При выявлении отека мозга применялась стандартная дегидратационная терапия (маннитол 0.25 - 0.5 г/кг), при наличии церебрального ангиоспазма проводилась терапия селективным блокатором Са-каналов (нимодипин) в дозе 30 мг/кг*ч, гипертензионная гипervолемическая гемодилюция. Кроме этого проводились инфузионно-трансфузионная терапия (первые 24 – 36 ч с последующим переходом на энтеральный путь введения жидкости), искусственная вентиляция легких, седативная терапия.

При оказании помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения в г. Екатеринбурге консультативная бригада в составе врача реаниматолога и фельдшера в рамках Экспертной Службы Терминальных Состояний получала информацию о заболевшем в первые часы от момента сосудистой катастрофы.

Лечащий врач по телефону давал характеристику состояния больного и корректировал стартовую терапию согласно с рекомендациями врача-консультанта. Одновременно оформлялся вызов, и бригада ЭСТС прибывала на место, где производилась оценка тяжести, нейрофизиологические исследования и предтранспортировка.

После оценки адекватности дыхания решался вопрос о необходимости респираторной поддержки. При необходимости выполнялась интубация трахеи, и пациент транспортировался на ИВЛ. В пути осуществлялся мониторинг (пульсоксиметрия, ЧСС, ЧД, АД), ИВЛ проводилась по принципу ВЧ или объемным методом, с использованием FiO₂ от 0,21 до 1,0 по клиническим показаниям.

С целью оптимизации транспорта кислорода нами использована ранняя респираторная поддержка и гемодинамическая терапия с применением современных плазмозаменителей и инотропной поддержки.

Заместительная терапия препаратами крови осуществлялась по принципу 2:1. Восполнение интраоперационной кровопотери проводилось, в основном, препаратами крови (эритроцитарная масса, взвесь, криоплазма), Гелофузином, гидроксиптилкрахмалами, солевыми растворами. Объем инфузии, как правило, в 2 раза превышал объем кровопотери. Адекватное восполнение ОЦК под контролем показателей гемодинамики до операции позволяло достичь «экономии» глобулярного объема.

Антибактериальная терапия проводилась, согласно протоколу, по двум алгоритмам:

1. Периоперационная антибактериальная профилактика

2. При появлении признаков воспаления от препарата с максимально широким спектром действия к узкому, согласно чувствительности выделенного из биологических сред организма возбудителя.

Первый путь использовался нами во время неотложного оперативного вмешательства при не осложненном преморбидном фоне и догоспитальном времени до 24 часов. Второй способ применялся во всех остальных случаях.

2.5 Основные принципы и методы проведения нутритивной поддержки в исследуемых группах

Развитие метаболических нарушений при тяжёлой церебральной недостаточности связано с возникновением гиперметаболической-гиперкатаболической реакции организма, проявляющейся значительным возрастанием энергопотребности, основного обмена, мышечным протеолизом, белковым катаболизмом, быстро прогрессирующей нутритивной недостаточностью. Данное обстоятельство самым существенным образом сказывается на функциональном состоянии паренхиматозных органов, иммунитете, мышечном тонусе, способности к восстановлению спонтанного дыхания. В этой связи у большей части пациентов в процессе терапии использовались оригинальные, разработанные автором, протоколы нутритивной поддержки.

Для определения степени и выраженности белково-энергетической недостаточности применялись следующие методы:

1.Определение суточной энергопотребности по расчётным уравнениям и клиническим параметрам:

- клинические параметры (потеря более 10% в расчете от идеальной массы);

расчет идеальной массы тела проводили по следующим формулам:

- Формула Брока $ИМТ(кг) = Рост(см) - 100$.
- Формула Лоренца $ИМТ = Рост(см) - 100 - ((Рост(см) - 150) \div 4)$.

Также использовался такой антропометрический показатель как:

- Индекс масса\рост = масса тела (кг) \ квадрат роста (м²).

Степени нутритивной недостаточности определялись по стандартной таблице 2.2.

Критерии тяжести белково-энергетической недостаточности [38].

Степени	Легкая	Средняя	Тяжелая
Альбумин	35-30 г/ л	30-25 г/л	< 25 г/л
Трансферрин	2,0-1,8	1,8-1,6	< 1,6
Лимфоциты	1800-1500	1500-800	< 800
Дефицит массы тела в % от ИМТ	11-10 %	21-30 %	более 30 %
Индекс масса- са-рост	19-17,5	17.5-15,5	<15,5

Определение энергопотребности проводилось с помощью компьютерной программы «Основы клинического питания», в основе которой заложено модифицированное уравнение Харрис-Бенедикта:

мужчины: $ОО = 66,47 + (13,75 * \text{вес}) + (5,0 * \text{рост}) - (6,76 * \text{возраст})$

женщины: $ОО = 665,1 + (9,56 * \text{вес}) + (1,85 * \text{рост}) - (4,68 * \text{возраст})$

$ИРЭ = ОО * ФА * ФП * ТФ$, где ИРЭ- истинный расход энергии,

ОО- основной обмен, определяемый по уравнению Харрис-Бенедикта, остальные коэффициенты указаны в таблицах 2.3,2.4,2.5.

Таблица 2.3

ФА-фактор активности	
Постельный режим	1.1
Полупостельный	1.2
Ходячий	1.3

Таблица 2.4

ТФ- температурный фактор	
38 С	1.1
39 С	1.2
40 С	1.3
41 С	1.4

Таблица 2.5

ФП- фактор повреждения	
Пациент без осложнений	1.0
После операции	1.1
Перелом	1.2
Сепсис	1.3
Перитонит	1.4
Политравма, реабилитация	1.5
Политравма + сепсис	1.6
Ожоги 30-50	1.7
Ожоги 50-70%	1.8
Ожоги 70-90	2.0

2. Определение суточной энергопотребности по уровню потерь общего азота с мочой (метод Шэлдона). Метод основан на постулате, что на каждый грамм азота с целью его утилизации тканями расходуется 100 – 150 ккал энергии, поэтому энергопотребление может быть определено путем измерения суточных потерь азота [32,48], т.е. по уровню экскреции азота с мочой за сутки:

$(\text{экскреция азота с мочой (г/сутки)} + 4 \text{ г внепочечных потерь азота}) * 150,$

Данный расчёт отражает распад белковых структур в процессе метаболизма, и необходимое количество энергии для сохранения положительного азотистого баланса в организме больного [22,32]. Эта формула является более ин-

дивидуальной, учитывающей не только антропометрические данные, но и динамику белково- энергетического статуса больного.

3. Определение суточной энергопотребности по уровню потребления кислорода
Суть способа заключается в определении калорической потребности на основе измерении скорости потребления кислорода, каждый литр которого пропорционален 4-5 ккал [174]. Для осуществления данного исследования был применён анализатор кислорода «Миниокс» (Словения). В течение 10 -15 мин исследовалось содержание кислорода во вдыхаемой и выдыхаемой смеси пациента, находящегося на ИВЛ. Затем определялась суточная энергопотребность по формуле:

$$1,44 * 4,9 * \text{потребление кислорода (л\сутки)} [174].$$

4. Определение суточной энергопотребности методом непрямой калориметрии.
Измерение элиминации двуокиси кислорода позволяет получить информацию о состоянии физиологических процессов в системе дыхания и, в комбинации с потреблением O_2 – о потреблении энергии и метаболизме [174]. Наиболее точным методом определения энергопотребности является вычисление по формуле с применением данных азотистого баланса:

$$3,941 * VO_2(\text{л\сутки}) + 1,106 * VCO_2(\text{л\сутки}) - 2,17 * \text{азот суточной мочи (г\сутки)},$$

где VO_2 - потребление кислорода (л\сутки), VCO_2 -экскреция углекислоты (л\сутки) [3,174].

Для осуществления данного исследования кислорода был применён аппарат «Миниокс» Словении, определение элиминации углекислоты производилось капнографом фирмы «Тритон» России.

После вычисления суточной энергопотребности проводилось определение потребности в отдельных нутриентах.

Истинная потребность в белках определялась по формуле:

$$(\text{Потери азота с мочой} + \text{внепочечные потери азота} + 4) \times 6,25$$

Суточное количество вводимых углеводов не превышало 5-6 г\кг\сутки.

Жиры составляли от 30 % до 50 % от общего количества небелковых калорий. Средняя дозировка колебалась от 1 до 1.5 г\кг.

Потребности в основных микронутриентах соответствовали суточным (Таблица 2.6.)

Таблица 2.6.

Среднесуточные потребности в витаминах и микроэлементах

Витамины	Дозы при совместном введении с другими микронутриентами
А (ретинол)	3300 МЕ
Д (кальциферол)	200 МЕ
Е (токоферол)	10 МЕ
С (кислота аскорбиновая)	100 мг
В1 (тиамин)	3 мг
В2 (рибофлавин)	3,6 мг
РР (кислота никотиновая)	40 мг
В3(кислота пантотеновая)	15 мг
В6(пиридоксин)	4 мг
В12(цианкобаламин)	5 мкг
Кислота фолиевая	400 мкг
Н (биотин)	60 мкг
Микроэлементы	
Хром	10-15 мкг
Медь	0.5-1.5 мг
Иод	1-2 мкг\кг
Железо	1-2.5 мг
Марганец	0.15-0.8 мг
Молибден	20 мкг
Селен	30-200 мкг
Цинк	2.5-4.мг

Раннее энтеральное питание являлось основным методом нутритивной поддержки у больных с острой церебральной недостаточностью, с которого мы начинали стартовую схему нутритивной поддержки.

Абсолютными противопоказаниями к энтеральному питанию являлись:

- механическая острая кишечная непроходимость;
- высокая кишечная фистула;
- ишемия кишечника;
- несостоятельность межкишечного анастомоза;
- непереносимость питательной смеси и ее компонентов.

Выбор путей реализации энтеральной поддержки (желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка) определялся возможностью осуществить доступ, риском аспирации желудочного содержимого и предполагаемой продолжительностью энтерального питания. (Таблица 2.7)

Таблица 2.7.

Критерии выбора точки приложения энтеральной смеси

Точка приложения	Преимущества	Условия применения
Желудок	Более простой доступ. Более физиологично. Реже встречаются неаспирационные осложнения (диарея, запор).	Неглубокое нарушение сознания. Моторика желудка сохранена.
Дистальная часть двенадцатиперст-	Снижает риск аспирации желудочного содержимого	Парез желудка. Глубокое нарушение

ной кишки или тощая кишка	и питательной смеси.	сознания. Высокий риск аспирации.
------------------------------	----------------------	--------------------------------------

Пути осуществления доступа для проведения энтерального питания подразделялись на чрескожные эндоскопические, хирургические и назоэнтеральные (гастральные).

Выбор доступа определялся предполагаемой длительностью энтеральной поддержки. Для энтерального питания в сроки до 3х недель использовался назогастральный или назоюнональный доступы. При проведении длительной или средней продолжительности нутритивной поддержки использовали чрескожную эндоскопическую гастро, дуодено, еюностомию или хирургическую гастро или энтеростомию.

Назоеюнальный зонд устанавливался под визуальным контролем эндоскопа в зону кишечного пейсмейкера за связку Трейца 30-50 см. Для этого использовалась ПВХ трубка диаметром 2.5 - 3 мм длиной 2.5 - 3 метра. Энтеральная смесь вводилась медленно капельно в течение 16-18 часов в сутки.

Введение энтеральной смеси начинали со скорости 50 мл в час в первые сутки. Каждые последующие сутки скорость введения увеличивали на 25 мл в час. При этом максимальный темп подачи смеси не превышал 125 мл в час. Введение осуществляли в течение 18- 20 часов в течение суток.

Парентеральное питание проводилось по следующим показаниям:

1. Пациентам, у которых по ряду причин не возможно питание через желудочно-кишечный тракт (парез желудочно-кишечного тракта, устойчивая рвота при внутричерепной гипертензии, диарея и т.д.).
2. Пациентам с выраженным катаболизмом, когда только энтеральное питание не позволяет справиться с потерями и дефицитом протеинов.

Противопоказания к проведению парентерального питания были следующие:

1. Непереносимость отдельных составляющих питания.
2. Рефрактерный шоковый синдром.

3. Гипергидратация.

4. Жировая эмболия (для жировых эмульсий).

При проведении частичного и полного парентерального питания соблюдали основные правила внутривенного питания:

1. Донаторы энергии (липиды) должны вводиться параллельно с донаторами пластического материала (аминокислотами), желательно через У-образный переходник.
2. Скорость инфузии жировых эмульсий составляет: 10 %- до 100 мл в час, 20 %- не более 50 мл в час.
3. Гиперосмолярные растворы следует вводить в центральную вену.
4. Инфузионные системы для полного парентерального питания меняют каждые 24 часа.

При проведении нутритивной поддержки у больных с острой церебральной недостаточностью, мы старались учитывать структуру органной неспособности при формировании схемы и программы энтерально-парентерального питания.

При наличии дыхательной дисфункции количество углеводов снижали, как минимум 50% общей энергетической ценности обеспечивалось за счет липидов, углеводы вводились только в составе энтеральных смесей.

С целью обеспечения адекватной перистальтики и контроля желудочного содержимого пациенту устанавливали назогастральный зонд и проводили контроль желудочного содержимого. При наличии кишечного содержимого в желудке проводился его лаваж до чистых промывных вод. Затем осуществлялась стимуляция перистальтики (эритромицин в порошке в дозе 250 мг) однократно, за 20 минут до попытки энтерального питания.

2.6 Методы вариационно-статистической обработки

Для статистического анализа данных использовались программы “Microsoft Excel 2002” (Microsoft Corp.) с модулем расчета доверительных интервалов

“CI” (автор Rob Herbert), “Primer of Biostatistics 4.03” (автор S.A. Glantz) и “STATISTICA 6.0” (StatSoft Inc.). Для построения характеристических кривых применялась программа “SPSS 13.0” (SPSS Inc.)

Все количественные признаки тестировались на соответствие их распределению нормальному критерием Шапиро-Уилка. Параметрические данные описаны в виде среднего и, через знак «плюс-минус», стандартного квадратичного отклонения, непараметрические данные в виде медианы и в скобках 95%-го доверительного интервала. Биноминальные признаки представлены в виде доли и в скобках 95%-го доверительного интервала для этой доли. Другие качественные признаки описывались простым указанием количества и доли (в процентах) для каждой категории.

Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков проводился с помощью критериев Манна-Уитни и Уилкоксона, для качественных использовались критерии хи-квадрат (χ^2) и Мак-Нимара. Для всех сравнений ошибка первого рода (α) устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки (p) отклонить эту нулевую гипотезу не превышала 0,05. Множественные сравнения проводились с поправкой Бонферрони. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена.

Глава 3. Особенности развития нарушений белкового и энергетического обмена при острой церебральной недостаточности сосудистого генеза.

3.1 Синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма при острой церебральной недостаточностью сосудистого генеза.

Появление в последнее десятилетие данных о прогрессировании явлений метаболической дисфункции при критических состояниях индуцировало многочисленные исследования по изучению роли белково – энергетического дефицита, расстройств углеводного и липидного обмена у больных в реанимационных отделениях с различными критическими состояниями. Но, к сожалению, крайне мало исследований было посвящено пациентам неврологического профиля и, в первую очередь, больным с церебральными инсультами. В связи с этим актуальным является исследование возможных механизмов развития и прогрессирования синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма в патогенезе тяжёлой острой церебральной недостаточности.

Проведенное исследование у 100 больных отделений реанимации с зарегистрированным острым церебральным поражением и явлениями гиперкатаболизма – гиперметаболизма позволило выявить ряд закономерностей эволюции метаболической дисфункции у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. В проспективном режиме были обработаны истории болезни 98 больных с геморрагическим инсультом и двух больных с инфарктом средней мозговой артерии, получавших лечение в отделении реанимации межобластного микронейрохирургического центра ГKB №40. Средний возраст больных составил 48 лет. Уровень смертности в исследуемой группе пациентов составил 26% в первые семь суток от начала острой церебральной катастрофы и 48% по окончании острого периода инсульта, что говорит о тяжести церебрального повреждения.

Первоначально для определения влияния расстройств белкового статуса на выживаемость при инсульте были выделены группы выживших и

умерших в реанимационном отделении в течение острого периода ОНМК, который длился в среднем 28 суток. При оценке параметров белкового статуса на 1, 3 и 7 сутки интенсивной терапии в группах выживших и умерших пациентов достоверных различий по сывороточной концентрации общего белка и альбумина в острый период церебрального поражения не выявлено (Таблица 3.1 и 3.2).

Таблица 3.1

Общий белок (г\л) сыворотки крови у выживших и умерших пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.

Дата	Выжившие		Умершие		p
	n	г\л	n	г\л	
1-е сутки	52	62,7 ± 10.0	48	63,0±8.1	0.878
3-и сутки	52	60,2 ± 8,9	46	58,9±9.5	0.478
7-е сутки	43	61,0 ± 7,8	30	59,2±7,4	0.315

Таблица 3.2

Альбумин сыворотки крови у выживших и умерших пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.

Дата	Выжившие		Умершие		p
	n	г/л	n	г/л	
1 сутки	19	34,13±1,24	17	30,44 ±2,70	0.173
3-и сутки	17	30,3 ± 4,3	17	28,0 ± 6,6	0.227
7-е сутки	19	27 ± 7,28	11	28 ± 4,4	1.000

При исследовании экскреции азота с мочой в первые сутки острого церебрального повреждения определяется исходный равный уровень потерь в группах выживших и умерших больных. Значительное увеличение азотурии

было зарегистрировано на третьи сутки в группе умерших пациентов (Таблица 3.3), что подтверждает достоверно более низкое значение этого параметра у выживших.

Таблица 3.3

Динамика суточной экскреции азота с мочой в 1-е, 3-и, 7-е сутки у выживших и умерших пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.

Дата	Выжившие		Умершие		p
	n	г/сутки	n	г/сутки	
1-е сутки	35	$14 \pm 7,2$	38	$14 \pm 5,09$	0.472
3-и сутки	41	$16.4 \pm 6,4$	40	20.5 ± 9.0	0.021
7-е сутки	30	$19,5 \pm 8,9$	21	$20 \pm 8,32$	0.296

На седьмой день острого нарушения мозгового кровообращения проявления гиперметаболизма - гиперкатаболизма сохраняются в группе умерших, а в группе выживших постепенно нарастают и различия между группами становятся недостоверными (Рисунок 3.1).

Подобная динамика азотистого баланса, вероятнее всего, отражает разную патологическую динамику основного процесса. Так в группе выживших увеличение потерь азота к 7 суткам можно связать с восстановлением двигательной активности и повышением уровня сознания. Напротив, в группе умерших степень гиперкатаболизма нарастает, по-видимому, из-за прогрессирования церебрального повреждения.

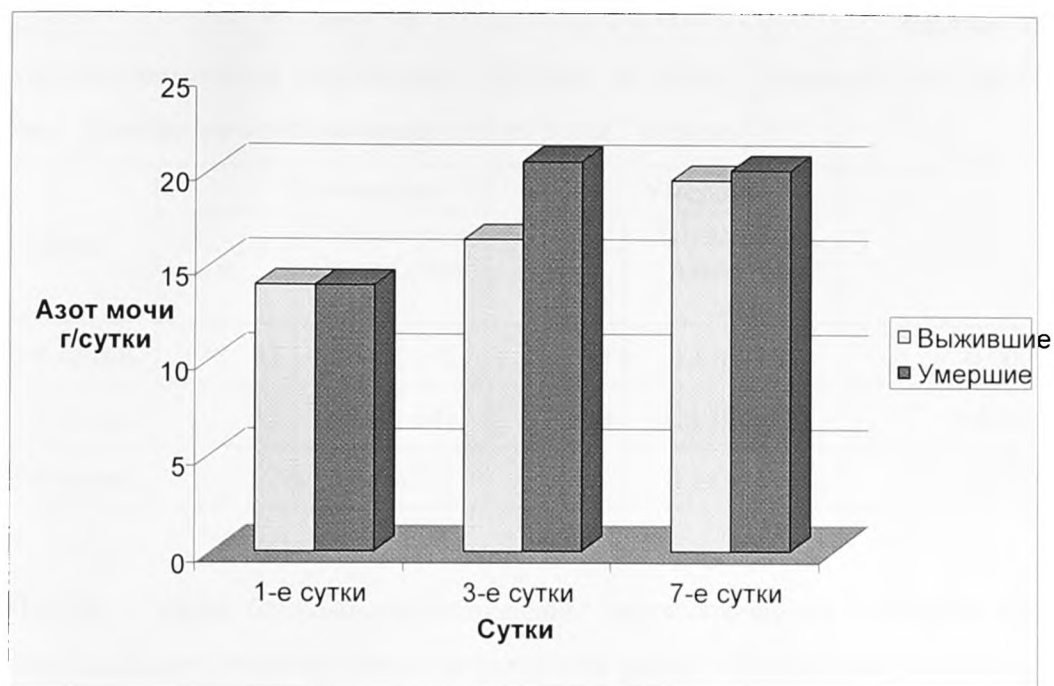


Рисунок 3.1. Динамика суточной экскреции азота с мочой в 1-е, 3-и, 7-е сутки у выживших и умерших пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.

Хорошо известно о наличии достоверной взаимосвязи частоты смертельных исходов и низкого уровня сознания в острый период церебрального поражения, определяемого по шкале ком Глазго. В нашем исследовании были получены аналогичные результаты. (Таблица 3.4). В таблицах с определением уровня сознания по шкале ком Глазго распределение данных не соответствует нормальному, поэтому они представлены в виде медианы и в скобках 95% - го доверительного интервала.

Таблица 3.4

Анализ взаимосвязи смертельных исходов и уровня сознания в острый период церебрального поражения на 1-е, 3-и и 7-е сутки

Дата	Выжившие		Умершие		p
	n	Шкала ком Глазго (баллы)	n	Шкала ком Глазго (баллы)	
1-е сутки	52	13 (7; 14)	48	12 (6; 14)	0.002
3-е сутки	52	13 (7; 14)	46	11 (3; 14)	>0.001
7-е сутки	52	13 (6;15)	29	11 (5; 14)	>0.001

Данные о связи белково-энергетической недостаточности и неврологического дефицита неоднородны и встречаются редко. В основном указывается на взаимосвязь между нейротрофическими осложнениями и связанной с ними летальностью у больных с инсультами [116]. К сожалению, нами не было обнаружено работ, анализирующих взаимоотношения между белковой недостаточностью и тяжестью церебрального дефицита у больных с тяжёлыми инсультами. Именно поэтому представляется особенно важной обнаруженная в нашем исследовании взаимосвязь сывороточных уровней общего белка и угнетения сознания по шкале ком Глазго (Таблица 3.5 и рисунок 3.2). Угнетение сознания ниже 9 баллов по шкале ком Глазго сопровождается прогрессирующей гипопроteinемией с первых суток острого церебрального поражения сосудистого генеза. Данное наблюдение даёт повод предположить о патогенетической роли синдрома гиперкатаболизма с последующей гипопроteinемией в генезе грубой (менее 9 баллов по шкале ком Глазго) церебральной недостаточности еще до развития нутритивной недостаточности, связанной с острым тяжёлым церебральным поражением и снижением питания.

Таблица 3.5.

Динамика уровня общего белка сыворотки крови в 1-е, 3-и, 7-е сутки в группах с уровнем сознания по шкале ком Глазго меньше и больше 9 баллов.

Дата	GCS $\geq$ 9		GCS < 9		p
	n	общий белок г/л	n	общий белок г/л	
1-е сутки	90	63.4 $\pm$ 9.2	10	58.4 $\pm$ 6.6	0.098
3-е сутки	83	60.3 $\pm$ 9.0	15	55.3 $\pm$ 9.1	0.048
7-е сутки	62	61.3 $\pm$ 7.3	11	54.5 $\pm$ 7.3	0.006

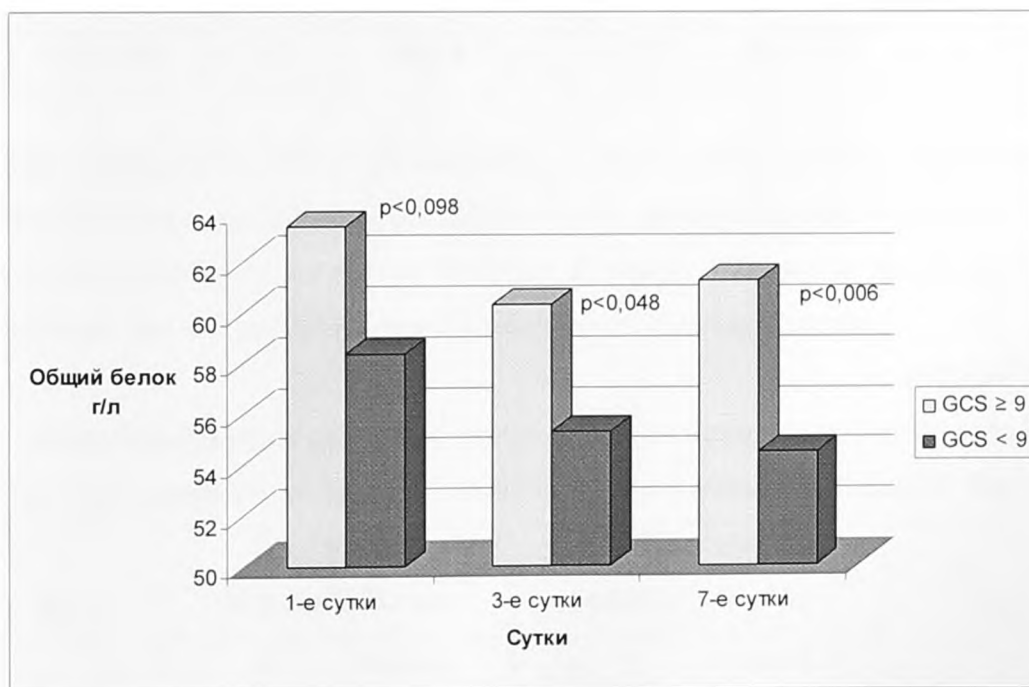


Рисунок 3.2. Динамика уровня общего белка сыворотки крови в 1-е, 3-и, 7-е сутки в группах с уровнем сознания по шкале ком Глазго меньше и больше 9 баллов.

При анализе содержания альбумина в сыворотке крови у пациентов с ОНМК установлено, что на третьи сутки уровень альбумина достоверно ниже в группе с более низким уровнем сознания (Таблица 3.6), что подтверждает версию о наличии тесной связи между гипоальбуминемией и выраженностью церебрального поражения при ОНМК.

Таблица 3.6

Динамика уровня альбумина (г\л) сыворотки крови в 1-е, 3-и, 7-е сутки в группах с уровнем сознания по шкале ком Глазго меньше и больше 9 баллов.

Дата	Шкала ком Глазго больше 9 баллов		Шкала ком Глазго меньше 9 баллов		р
	п	г/л	п	г/л	
1-е сутки	29	28,99±1,17	8	24,61±1,23	0,012
3-и сутки	29	29,9 ± 5,7	5	24,9 ± 1,7	0.001
7-е сутки	24	28 ± 4,7	6	26 ± 3,37	0.287

При оценке суточной экскреции азота с мочой критическими также стали третьи сутки в группе с угнетением сознания до комы (менее 9 баллов), где значимо выше был показатель азотурии (Таблица 3.7), не смотря на то, что исходно в обеих группах уровень потерь азота был идентичным.

Таблица 3.7

Динамика суточной экскреции азота (г\сутки) с мочой в 1-е, 3-и, 7-е сутки в группах с уровнем сознания по шкале ком Глазго меньше и больше 9 баллов.

Дата	Шкала ком Глазго больше 9 баллов		Шкала ком Глазго меньше 9 баллов		р
	п	г/сутки	п	г/сутки	
1-е сутки	65	14 ± 5,31	8	13 ± 1,87	0.608
3-и сутки	67	16 ± 6,27	14	23,5 ± 6,84	0.023
7-е сутки	41	21,4 ± 8,1	10	23 ± 6,98	0.606

Далее при динамической оценке указанного показателя наблюдается увеличение азотурии в двух группах вне зависимости от уровня сознания. По следующему рисунку в виде диаграммы удастся проследить прогрессирование процессов гиперметаболизма - гиперкатаболизма в течение недели в обеих группах пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. (Рисунок 3.3).

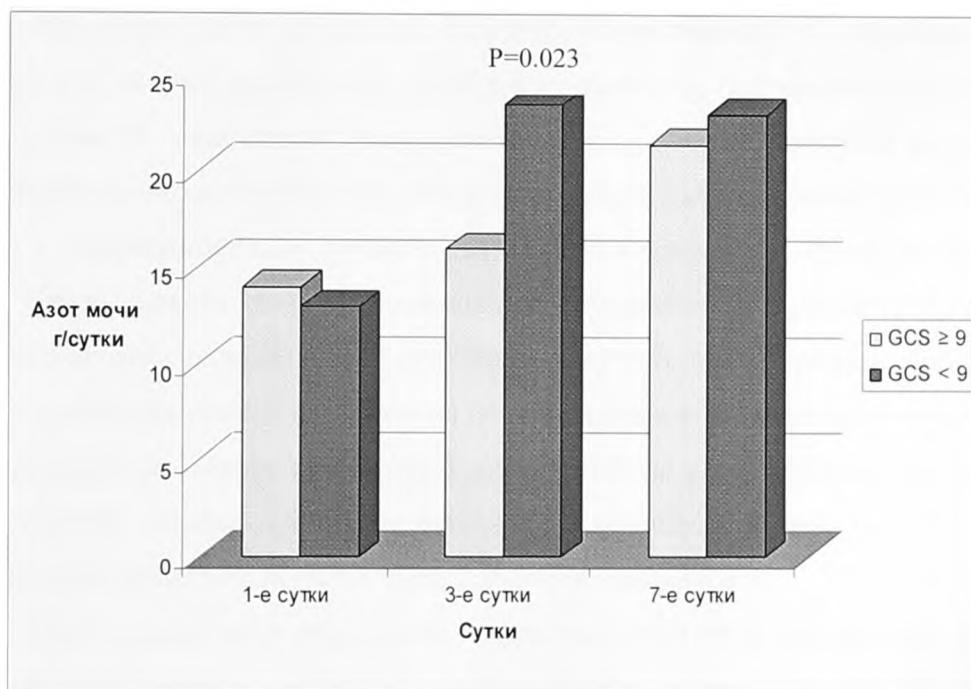


Рисунок 3.3. Динамика суточной экскреции азота с мочой в 1-е, 3-и, 7-е сутки в группах с уровнем сознания по шкале ком Глазго меньше и больше 9 баллов.

Явления гиперметаболизма - гиперкатаболизма в обеих группах, по нашему мнению, также имеют различное происхождение: в популяции с угнетённым сознанием эта картина связана с прогрессированием патологического процесса, у пациентов с более высоким уровнем сознания – все происходит за счёт повышения уровня бодрствования и физической активности. Данный результат подтверждает высказанное ранее предположение при анализе экскреции азота в подгруппах выживших и умерших больных.

Степень церебральной недостаточности определяется по уровню угнетения сознания, менингеальной и общемозговой симптоматики, наличию неврологического дефицита на фоне повреждения вещества головного мозга[4]. Одной из основных составляющих органического поражения головного мозга при тяжёлых инсультах является дислокационный синдром – отклонение срединных структур головного мозга от срединной линии за счёт объёмного образования, отёка вещества головного мозга.[16,32,38]. Мы предположили, что повреждение срединных структур, ответственных за нейроэндокринную регуляцию, вносит свой вклад в формирование гиперкатаболического синдрома. В связи с этим при исследовании пациентов с тяжёлой острой церебральной недостаточностью сосудистого генеза была выделена субпопуляция с подтверждённым лучевой диагностикой дислокационным синдромом. Для выявления связи дислокационных проявлений с гиперкатаболическим синдромом определялись суточная экскреция азота, уровень общего белка, альбумина сыворотки крови на первые, третьи и седьмые сутки острого нарушения мозгового кровообращения. Пациенты с дислокацией срединных структур головного мозга не различались по полу и возрасту и составляли 42% от общего количества исследованных пациентов.

При анализе связи дислокации срединных структур и уровня сознания выявлено достоверное различие в виде меньшего уровня сознания при поступлении и при подтверждённом отклонении срединных структур головного мозга по данным компьютерной томографии головного мозга. На 3-и и 7-е сутки ОНМК тенденция к сохранению более низкого уровня сознания у пациентов с дислокационным синдромом сохраняется (Таблица 3.8).

Таблица 3.8

Анализ взаимосвязи уровня сознания и дислокации срединных структур в острый период церебрального поражения на 1-е, 3-и и 7-е сутки

Дата	Без дислокации		С дислокацией		р
	п	Шкала ком Глазго (баллы)	п	Шкала ком Глазго (баллы)	
1-е сутки	58	13 (6; 14)	42	12 (6; 14)	0.004
3-е сутки	58	13 (4; 15)	40	12 (6; 14)	0.018
7-е сутки	46	13 (5; 15)	26	12 (8; 14)	0.021

При оценке нарушений белкового статуса в сравниваемых группах выявлено, что уровень альбумина сыворотки крови в обеих группах не имеет достоверных различий, что может говорить о том, что гипоальбуминемия сопровождается тяжёлую острую церебральную недостаточность сосудистого генеза независимо от дислокационного синдрома (Таблица 3.9).

Таблица 3.9

Динамика альбумина сыворотки крови у пациентов с острым инсультом и дислокацией срединных структур мозга

Дата	Без дислокации		С дислокацией		р
	п	г/л	п	г/л	
1-е сутки	21	31,99±1,3	16	28,66±1,99	0.201
3-и сутки	19	28,4±5,4	15	30,1±5,94	0.380
7-е сутки	20	27,5±6,26	10	27,5 ± 6,79	0.860

При анализе уровней общего белка сыворотки крови в острый период острого нарушения мозгового кровообращения обращает на себя внимание ус-

тойчивая тенденция к уменьшению содержания общего белка ниже нормы в субпопуляции больных с дислокационным синдромом, которая становится достоверным различием к седьмым суткам ($p = 0,04$). (Таблица 3.10).

Таблица 3.10

Динамика общего белка сыворотки крови у пациентов с острым инсультом и дислокацией срединных структур мозга

Дата	Без дислокации		С дислокацией		p
	n	г/л	n	г/л	
1-е сутки	58	$63,6 \pm 9,1$	42	$63,0 \pm 8,1$	0.351
3-и сутки	58	$61 \pm 8,7$	40	$57,6 \pm 9,6$	0.073
7-е сутки	46	$62 \pm 7,33$	27	$56 \pm 8,01$	0.04

Зависимость выраженности суточной экскреции азота с мочой от смещения срединных церебральных структур не выявлена, при этом зарегистрирована аналогичная в обеих группах тенденция к развитию гиперкатаболизма на 3-и и 7-е сутки острого тяжёлого инсульта (Таблица 3.11).

Таблица 3.11

Динамика суточной экскреции азота у пациентов с острым инсультом и дислокацией срединных структур мозга

Дата	Без дислокации		С дислокацией		p
	n	г/л	n	г/л	
1-е сутки	39	$13 \pm 6,35$	34	$14,9 \pm 6,31$	0.610
3-и сутки	47	$17 \pm 8,07$	34	$17 \pm 8,04$	0.867
7-е сутки	33	$21,6 \pm 8,0$	18	$21,9 \pm 10,0$	0.917

Таким образом, анализ белкового статуса пациентов в первые семь суток острого тяжёлого нарушения мозгового кровообращения не позволил выявить достоверных различий в выраженности азотурии, отклонений в динамике общего белка, альбумина сыворотки крови у больных с дислокацией

срединных структур. Однако, необходимо отметить общие проявления гиперметаболизма – гиперкатаболизма в виде увеличения экскреции азота вне зависимости от отклонения срединных структур головного мозга. Тенденция к уменьшению общего белка сыворотки крови, возможно, является одним из маркеров тяжести состояния при дислокации срединных структур головного мозга на фоне нарушенного гематоэнцефалического барьера.

Поражение гематоэнцефалического барьера возможно и при местном повреждающем действии крови на церебральные структуры [37]. В связи с этим нами были отдельно рассмотрены группы пациентов с внутримозговым кровоизлиянием.

Проведенная оценка сывороточных уровней общего белка и альбумина, экскреции азота с мочой не выявила каких-либо достоверных отличий у пациентов с паренхиматозным геморрагическим компонентом (Таблицы 3.12 и 3.13).

Таблица 3.12

Динамика общего белка сыворотки крови у пациентов с паренхиматозным геморрагическим компонентом на 1-е, 3-и и 7-е сутки инсульта

Дата	Без гематомы		С гематомой		p
	n	г/л	n	г/л	
1-е сутки	57	64 ± 8,9	43	61,3 ± 9,2	0.144
3-и сутки	57	60,7 ± 9,3	41	58 ± 8,9	0.151
7-е сутки	45	60,2 ± 8	28	60,3 ± 7,3	0.942

Таблица 3.13

Динамика альбумина сыворотки крови у пациентов с паренхиматозным геморрагическим компонентом на 3-и и 7-е сутки инсульта

Дата	Без гематомы		С гематомой		p
	п	г/л	п	г/л	
1-е сутки	33	$30 \pm 4,4$	21	$29,15 \pm 3,1$	0.12
3-и сутки	20	$28,8 \pm 5,4$	14	$29,7 \pm 6$	0.646
7-е сутки	19	$28 \pm 7,4$	11	$27 \pm 3,5$	0.490

Следует отметить тот факт, что оценка содержания альбумина сыворотки крови выявила гипоальбуминемию средней степени тяжести уже с третьих суток острого церебрального поражения, с устойчивой тенденцией к прогрессированию на седьмые сутки заболевания. А по данным анализа значений азотистого баланса сохраняется увеличение азотурии от первых до седьмых суток ОНМК вне зависимости от наличия или отсутствия внутримозгового геморрагического компонента (Таблица 3.14).

Таблица 3.14

Динамика суточной экскреции азота у пациентов с паренхиматозным геморрагическим компонентом на 1-е, 3-и и 7-е сутки инсульта

Дата	Без гематомы		С гематомой		p
	п	г/сутки	п	г/сутки	
1-е сутки	37	$13 \pm 6,3$	36	$15 \pm 6,3$	0.436
3-и сутки	47	$17 \pm 7,5$	34	$17 \pm 8,7$	0.694
7-е сутки	30	$21 \pm 7,9$	21	$22,7 \pm 9,7$	0.496

Одним из проявлений тяжести критического состояния является дыхательная дисфункция, требующая проведения респираторной поддержки. Па-

циент с церебральной недостаточностью переводится на продлённую ИВЛ в связи с неадекватным спонтанным дыханием вследствие наличия повреждения центрального звена нейрогенной регуляции дыхания, а также в связи с грубым прогрессирующим угнетением сознания ниже уровня глубокого оглушения. На следующем этапе исследования нами были выделены подгруппы пациентов с длительностью ИВЛ менее и более 72 часов. Всего продлённая ИВЛ была начата с первых суток у 49 больных, что составило 49% от всей популяции исследуемых пациентов. Двое пациентов погибли на третьи сутки заболевания. На седьмой день наблюдения ИВЛ проводилась 36 больным, что составило 49%.

При анализе показателей сывороточных уровней общего белка и альбумина у пациентов в острый период тяжёлого ОНМК взаимосвязи с длительностью ИВЛ выявлено не было. В сравниваемых подгруппах достоверных различий по динамике общего белка, альбумина сыворотки крови не получено (Таблица 3.15 и 3.16).

Таблица 3.15

Динамика общего белка сыворотки крови у пациентов с искусственной вентиляцией лёгких в острый период инсульта

Дата	ИВЛ менее 72 часов		ИВЛ более 72 часов		p
	n	г/л	n	г/л	
1-е сутки	51	62.8±10.0	49	62.9±8.1	0.963
3-и сутки	51	59.6±8.3	47	59.6±9.9	0.982
7-е сутки	37	60.1±8.1	36	60.4±7.3	0.848

Таблица 3.16

Динамика альбумина сыворотки крови у пациентов с искусственной вентиляцией лёгких в острый период инсульта

Дата	ИВЛ менее 72 часов		ИВЛ более 72 часов		p
	п	г/л	п	г/л	
1 сутки	16	31,6 ± 2,2	18	28,1 ± 4,3	0.56
3-и сутки	16	28,9 ± 5,3	18	29,4 ± 6	0.793
7-е сутки	15	27 ± 6,3	15	28 ± 6,5	0.693

Тем ни менее, был отмечен более высокий уровень суточной экскреции азота в группе с ИВЛ более 72 часов, достоверно отличающийся от показателя в группе ИВЛ менее 72 часов на первые и третьи сутки инсульта. (Таблица 3.17 и рисунок 3.4).

Таблица 3.17

Динамика суточной экскреции азота у пациентов с искусственной вентиляцией лёгких в острый период инсульта

Дата	ИВЛ менее 72 часов		ИВЛ более 72 часов		p
	п	г/л	п	г/л	
1-е сутки	33	12 ± 5,2	40	16 ± 6,7	0.015
3-и сутки	39	15,6 ± 6,2	42	21 ± 8,7	0.002
7-е сутки	7	20,5 ± 8,8	24	23,1 ± 8,5	0.278

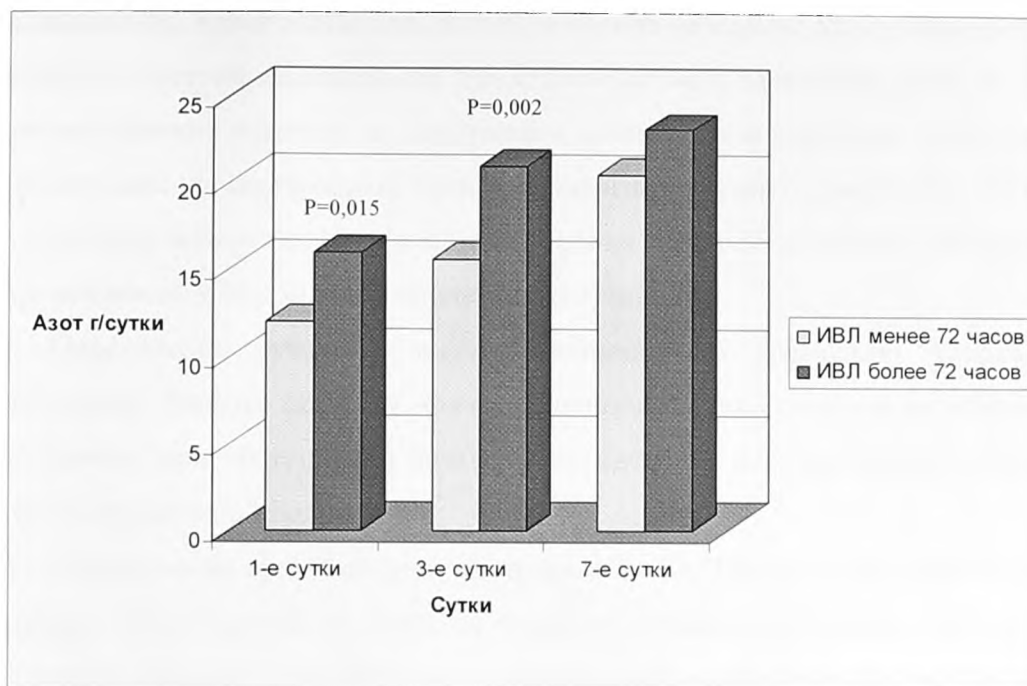


Рисунок 3.4 Динамика суточной экскреции азота у пациентов с искусственной вентиляцией лёгких в острый период инсульта

Полученный результат позволяет утверждать, что наличие более выраженного гиперметаболизма - гиперкатаболизма наблюдается у пациентов с продлённой ИВЛ в острый период инсульта. Тем не менее, и у больных с ИВЛ менее 72 часов также было выявлено нарастание суточной азотурии, что, по-видимому, отражает существующую взаимосвязь между острым церебральным повреждением и катаболическим синдромом в первые семь дней тяжёлой ОЦН сосудистого генеза.

3.2. Особенности энергетического обмена при острой церебральной недостаточности.

Оценка энергопотребности у больных с ОЦН достаточно сложна и имеет определенные особенности, обусловленные первичным или вторичным поражением структур центральной нервной системы, ответственных за регуляцию энергетического обмена, таких как гипофиз, гипоталамус диэнце-

фальная зона. Какого либо специального метода по оценке расхода калорий у больных с острой церебральной недостаточностью в настоящее время не известно. Именно поэтому на следующем этапе исследования мы посчитали правильным провести оценку истинной энергопотребности пациентов с ОЦН с помощью четырех основных методов оценки энергопотребности у больных, применяемых у больных в критических состояниях.

1. Определение суточной энергопотребности по уравнению Харрис-Бенедикта. Данную формулу можно использовать как стартовое расчётное уравнение, при поступлении больного, определения первоначальной, стартовой нутритивной поддержки.
2. Определение суточной энергопотребности по Шэлдону, по уровню экскреции азота с мочой за сутки по формуле, отражающей распад белковых структур в процессе метаболизма, и необходимое количество энергии для сохранения положительного азотистого баланса в организме больного. Данная формула является более индивидуальной, учитывающей также и динамику белково- энергетического статуса больного.
3. Методика определения суточной энергопотребности по уровню потребления кислорода, для реализации которой необходимо только измерить разницу процентного содержания кислорода во вдыхаемой и выдыхаемой смеси на фоне известного минутного объёма дыхания. Данный метод позволяет исследовать энергопотребность во-первых, через процесс потребления кислорода, что отражает максимальные энергозатраты организмом больного, во – вторых, этот метод является прикроватным и оперативным (30 минут), требующий меньшего количества времени для получения результата, по сравнению с лабораторным исследованием суточной экскреции азота с мочой.

4. Определение суточной энергопотребности методом непрямой калориметрии. Методика является наиболее полной, отражающей не только потребление кислорода, но и экскрецию углекислоты, распад белковых структур. Данная методика использовалась в качестве контрольной.

Исследование суточной энергопотребности вышеуказанными методами у 94 –х больных с ОЦН в условиях нейро-реанимационного отделения позволило выявить следующие закономерности. В первой группе больных, умерших в течение 28 дней от начала инсульта, на 5-е и 10-е сутки заболевания было отмечено достоверно более высокие показатели энергопотребности (рисунок 3.5). Как видно из диаграммы, в группе выживших, напротив, наблюдалось прогрессивное снижение суточной энергопотребности.

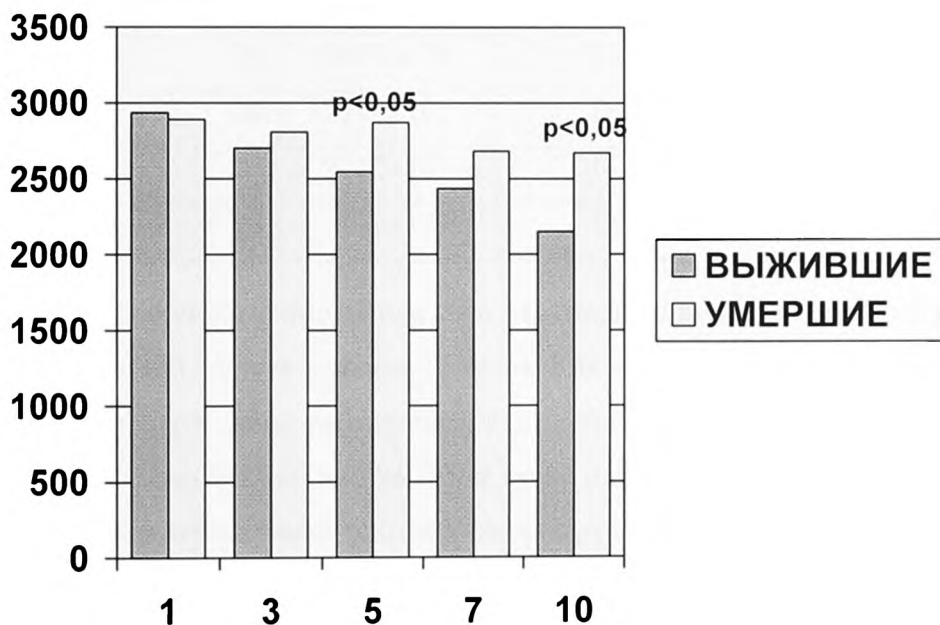


Рисунок 3.5 Динамика энергопотребности (ккал\сутки) у выживших и умерших больных с острой церебральной недостаточностью сосудистого генеза.

При сравнении потребности в энергии в группах с различным уровнем сознания отмечается также увеличение энергопотребности в течение первых 10 дней инсульта у пациентов с уровнем сознания меньше 9 баллов по шкале ком Глазго, что отражает тенденцию высоких энергозатрат у пациентов в более тяжёлом состоянии (таблица 3.18).

Таблица 3.18

Динамика суточной энергопотребности в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки в группах с уровнем сознания по шкале ком Глазго меньше и больше 9 баллов.

Дата	Шкала ком Глазго больше 9 баллов		Шкала ком Глазго мень- ше 9 баллов		р
	п	ккал\сутки	п	ккал\сутки	
1 сутки	27	2740±256	17	2662±233	0,63
3 сутки	26	2610±174	15	2860±228	0,37
5 сутки	26	2540±162	15	2790±198	0.34
7 сутки	25	2210±147	15	2767±211	0,03
10 сутки	23	2150±179	13	2810±206	0.03

Данное предположение нашло своё отражение в исследовании подгрупп пациентов с ИВЛ более и менее 72 часов. Как видно из представленной таблицы 3.19, прогрессивно увеличивается потребность в энергии в зависимости от длительностью ИВЛ и на 7-е, 10 –е сутки регистрируются достоверно более высокие показатели энергопотребности в группе с продлённой ИВЛ.

Таблица 3.19

Динамика суточной энергопотребности у пациентов с искусственной вентиляцией лёгких в острый период инсульта.

Дата	ИВЛ менее 72 часов		ИВЛ более 72 часов		р
	п	ккал\сутки	п	ккал\сутки	
1 сутки	19	2608±160	20	2870±210	0,33
3 сутки	18	2550±230	18	2750±199	0,51
5 сутки	18	2310±169	15	2650±170	0,16
7 сутки	17	2221±177	15	2796±184	0,04
10 сутки	17	2190±190	15	2770±215	0,03

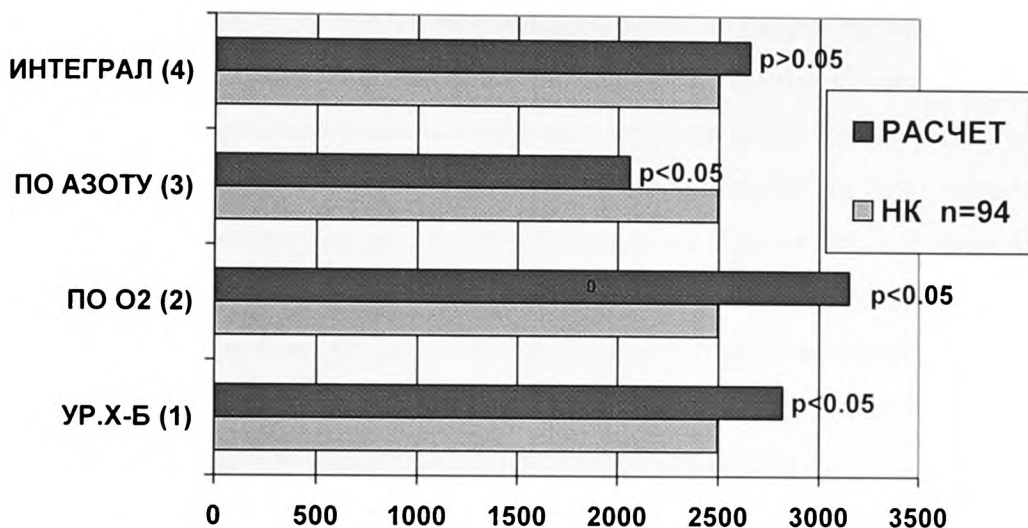


Рисунок 3.6 Оценка энергопотребности по методу непрямой калориметрии (НК) как критерий точности расчета энергопотребности по Харрис-Бенедикту, по Шелдону (по азоту), по потреблению кислорода и с помощью интегральной оценки всех трех расчетных методик.

1. расчет энергопотребности по уравнению Харрис-Бенедикта,
2. расчет энергопотребности по показателю потребления кислорода
3. расчет энергопотребности по Шелдону (по потерям азота),
4. расчет энергопотребности с помощью интегральной оценки всех трех расчетных методик: интеграл = (энергопотребность по Шелдону + энергопотребность по потреблению O₂ (измерение в течение 5-10 минут) + энергопотребность по Харрис – Бенедикту)/ 3.

По нашему мнению исследование энергопотребности более точно отражает метод непрямой калориметрии, в связи с более полной формулой и тремя переменными, участвующими в процессах окисления. Однако, это метод является малодоступным для большинства практических врачей вследствие дороговизны аппаратуры и отсутствия качественных метаболографов. При

сравнительном анализе четырех методик оценки реальной энергопотребности было выявлено, что при использовании уравнения Харрис-Бенедикта отклонение от показателей непрямой калориметрии составляет около 13%, при использовании расчетов через экскрецию азота и азотистый баланс (метод Шелдона) – 17,5 %, при оценке энергопотребности по потреблению кислорода – 26%. В то же время, применение интегрального показателя, основанного на вычислении среднего значения всех трех методик позволяет добиться определения энергопотребности со средним отклонением от значений энергопотребности по методу непрямой калориметрии в пределах 6%, что является статистически не достоверным различием ($p > 0,05$). Таким образом, для оценки энергопотребности при отсутствии дорогостоящей аппаратуры, такой как метаболограф, необходимо интегральное значение трёх более простых и доступных методик исследования энергопотребности.

Резюме

По данным исследования белкового статуса у всех больных выявлено нарастание экскреции азота от первых до седьмых суток, что позволяет утверждать, что белковый гиперкатаболизм развивается практически у всех пациентов от 15 лет и старше с острой первичной церебральной патологией, у которых имеется острое нарушение мозгового кровообращения тяжелой степени, требующее пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии. Тяжесть белковой недостаточности в первые семь суток церебрального поражения варьировалась от легкой до тяжелой степени, на что указывает динамика сывороточных уровней общего белка, альбумина сыворотки крови, уровня суточной экскреции азота с мочой.

Выявленная тесная взаимосвязь между угнетением сознания и белковой недостаточностью с первых суток заболевания позволила предположить о предрасполагающем значении гипопротеинемии в развитии более глубокого угнетения сознания при остром церебральном поражении сосудистого генеза. Прогрессирующее снижение общего белка сыворотки крови у пациентов в

коме первично церебральной этиологии дало повод к размышлению о поддерживающем факторе белковой недостаточности в генезе острого церебрального повреждения. Данное предположение было подтверждено исследованием в группах с определением смещения срединных структур головного мозга при инсультах, где дислокация сопровождалась показателями общего белка сыворотки крови ниже нормальных значений.

Белковый статус, безусловно, зависит от тяжести церебрального поражения и влияет на прогноз. При этом течение острого периода тяжёлого инсульта в большинстве случаев сопровождается развитием выраженного синдрома гиперкатаболизма – гиперметаболизма, тяжесть которого может оказывать влияние на параметры клинического исхода критического состояния.

При исследовании групп с паренхиматозным компонентом геморрагических инсультов были выявлены общие закономерности развития гиперметаболизма у пациентов с тяжёлой острой церебральной недостаточностью сосудистого генеза.

Дальнейшее исследование взаимосвязи продлённой ИВЛ с белковой недостаточностью, энергопотребностью при тяжёлых инсультах также подтвердило выявленные ранее тенденции к гиперкатаболизму у пациентов в критических состояниях с церебральным поражением сосудистого генеза.

При проведении исследования реальной энергопотребности четырьмя методами было показано, что в клинической практике целесообразно использовать интегральный показатель более простых и доступных большей части реанимационных отделений и палат интенсивной терапии методик.

Полученные результаты, с нашей точки зрения, доказывают негативное влияние белково-энергетической недостаточности на динамику церебральных процессов при тяжёлых инсультах, отражают уровень гиперметаболических – гиперкатаболических изменений, доказывают целесообразность введения процедуры метаболического мониторинга для более целостного понимания динамики церебрального поражения в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения.

Глава 4. Новые методы нутритивной поддержки у больных с острой церебральной недостаточностью.

4.1. Раннее энтеральное питание низкоуглеводными диетами как метод коррекции стрессовой гипергликемии при острой церебральной недостаточности

Сегодня очевидно, что критическое состояние сопровождается развитием инсулинорезистентности, толерантности к глюкозе и гипергликемией, что терминологически формулируется как «хирургический (травматический) диабет» .

В связи с указанным выше, было организовано мультицентровое рандомизированное исследование, в котором проведена корректная оценка более безопасного (в отличие от активной инсулинотерапии) метода коррекции стрессовой гипергликемии с помощью раннего энтерального питания низкоуглеводной, изонитрогенной безлактозной энтеральной смесью. За нулевую гипотезу было взято предположение, что нутритивная поддержка в виде раннего энтерального зондового питания низкоуглеводной безлактозной полисубстратной энтеральной диетой (тип Диабет) оказывает такое же влияние на показатели гликемии и клинического исхода у больных с острой церебральной недостаточностью травматического и циркуляторного генеза, осложнившейся развитием стрессовой гипергликемии, как и традиционная нутритивная поддержка стандартными полисубстратными безлактозными диетами. Во время исследования оценивалась эффективность нутритивной поддержки в виде раннего раннего энтерального зондового питания низкоуглеводной безлактозной полисубстратной энтеральной диетой (тип Диабет) по влиянию на предотвращение прогрессирования и коррекцию стрессовой гипергликемии у больных с острой церебральной недостаточностью травматического и циркуляторного генеза, проводилась оценка эффективности энтеральных диет типа Диабет по влиянию на показатели клинического исхода у больных с острой церебральной недостаточностью травматического и циркуляторного генеза, осложнившейся развити-

ем стрессовой гипергликемии. В исследование были включены больные с тяжёлой черепно- мозговой травмой и ОНМК тяжёлой степени. Критериями включения в исследование были:

- Гипергликемия 7 ммоль\л и более в первые 3 суток ИТ
- 100 % больных на ИВЛ
- Возраст от 18 до 60 лет
- Поступление в ОРИТ в первые 48 часов от момента травмы или ОНМК.

Критерия исключения составляли:

- Сахарный диабет I и II типов.
- Неадекватная хирургическая коррекция
- АРАСНЕ- II более 25 баллов на третьи сутки
- Травматическое поражение органов брюшной полости
- ОПН, требующая гемодиализа
- Сопутствующая суб и декомпенсированная хроническая патология почек, печени, сердца, легких
- Онкопатология
- Предшествующая гормонотерапия, химиотерапия
- Массивное поражение ствола и мозжечка
- Терминальное состояние

Оценка эффективности применения энтеральных диет типа Диабет проводилась по первичным и вторичным признакам. К первичным признакам эффективности отнесены: суточная динамика уровней сахара крови вне инфузии растворов углеводов, оцениваемая с помощью референтного универсального метода- тест полосками и глюкометром «Акку-Чек», общий расход инсулина в группах, вводимого для коррекции гипергликемии, % больных, нуждавшихся в инсулинотерапии для коррекции стрессовой гипергликемии. В качестве вторичных признаков эффективности энтерального лечения стрессовой гипергликемии у пациентов с острой тяжёлой церебральной недостаточностью определяли: динамику системной воспалительной реакции (СВР), температуры тела, частоты сердечных сокра-

щений, индекса оксигенации артериальной крови (paO_2/FiO_2), лейкоцитоза, общего белка, альбумина сыворотки крови, лимфоцитов в периферической крови, потерь азота с мочой, длительность пребывания в РАО, в стационаре, длительность искусственной вентиляции легких, динамику состояния по следующим шкалам: Шкала ком Глазго (GCS), шкала исходов Глазго (GOS), шкала APACHE-II.

Для оценки эффективности раннего энтерального питания низкоуглеводной безлактозной энтеральной диетой (тип Диабет) у больных со стрессовой гипергликемией, развившейся на фоне острой церебральной недостаточности травматического или циркуляторного генеза, у 58 пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, отвечавшим критериям включения, было проведено открытое мультицентровое рандомизированное контролируемое проспективное исследование. В исследование не включались пациенты, у которых по ряду причин (рефрактерный шок, выраженный парез желудка, продолжающееся кровотечение из острых язв желудка) не было возможности начать раннее энтеральное питание. 7 пациентов были исключены из исследования в связи с наличием критерия исключения.

В исследование вошли 3 пациента с ишемическим инсультом, 19 пациентов с геморрагическим инсультом, 14 пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием и 14 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. При этом нозологические характеристики контрольной и основной групп были идентичны (Таблица 4.1).

Таблица 4.1

Структура больных основной и контрольной групп по нозологическим формам.

Нозологические формы	Основная (n=25)	Контрольная (n=26)
Острый ишемический инсульт	2	1
Острый геморрагический инсульт	10	9
Тяжелая черепно-мозговая травма	7	7
Субарахноидальное кровоизлияние	7	7

Рандомизация проводилась с помощью пронумерованных конвертов в равном соотношении (50%-Стандарт и 50%-Диабет). Выборка конвертов осуществлялась случайным лицом.

Контроль сахара крови осуществлялся с помощью тест- полосок и глюкометров «Акку-Чек» 4 раза в сутки. В базу данных заносились максимальные значения сахара крови за сутки.

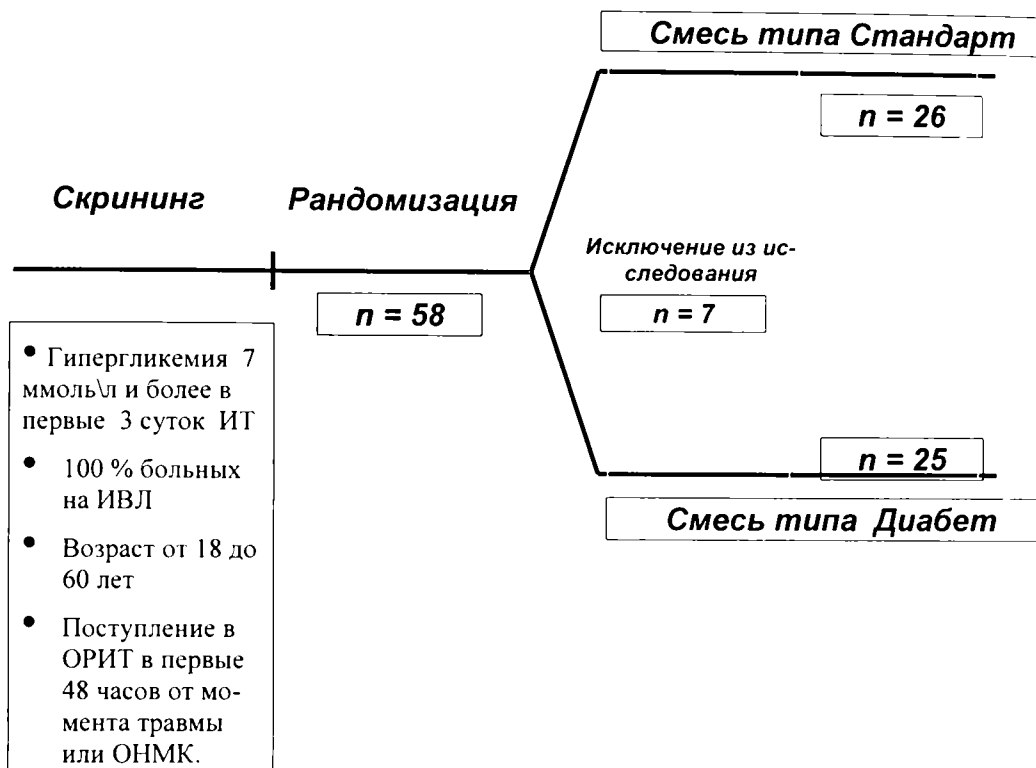


Рисунок 4.1 Общий дизайн и структура исследования.

Проведение нутритивной поддержки регламентировалось протоколом раннего энтерального зондового питания в контрольной (Стандарт) и основной (Диабет) группах (Таблица 2).

Таблица 4.2.

Протоколы нутритивной поддержки в исследуемых группах:

Контрольная группа.	Основная группа
1 сутки- Нутрикомп Стандарт 500 мл	1 сутки- Нутрикомп Диабет 500 мл
2 сутки - Нутрикомп Стандарт 1000 мл	2 сутки - Нутрикомп Диабет 1000 мл
3 сутки- Нутрикомп Стандарт 1500 мл	3 сутки- Нутрикомп Диабет 1500 мл
4 сутки- Нутрикомп Стандарт 2000 мл	4 сутки- Нутрикомп Диабет 1500 мл+
5 сутки- Нутрикомп Стандарт 2500 мл	Нутрикомп Стандарт 500 мл
6-7 сутки : Нутрикомп Стандарт 2500-	5 сутки- Нутрикомп Диабет 1500 мл

3000 мл (или 2000 мл с концентрацией 1.5 ккал\мл) 8 сутки и далее: Нутрикомп Стандарт 2500- 3000 мл (или 2000 мл с концентрацией 1.5 ккал\мл)	Нутрикомп Стандарт 1000 мл 6-7 сутки: Нутрикомп Стандарт 1000-1500 мл+ Нутрикомп Диабет 1500 мл 8 сутки и далее: Нутрикомп Стандарт 2500- 3000 мл (или 2000 мл с концентрацией 1.5 ккал\мл)
<i>Примечания:</i> <i>В 1 и 2 сутки – отмыть желудок, ввести эритромицин 300 мг в зонд, через 15-20 минут начать капельное введение смеси</i> <i>Начальная скорость введения смеси 25 мл\час, максимальная 150 мл\час</i> <i>При наличии застойного отделяемого по назогастральному зонду более 1000 мл в сутки- установка питающего зонда за связку Трейца на следующие сутки под контролем ФГДС</i> <i>Растворы глюкозы любой концентрации не используются в течение первых 10 суток ИТ</i>	

Проведенный сравнительный анализ первичных и вторичных критериев эффективности оцениваемой методики раннего энтерального питания позволил выявить целый ряд закономерностей (Таблицы 4.3 и 4.4).

Средний возраст и нозологическая структура острой церебральной недостаточности пациентов в группах «Диабет» и «Стандарт» не имели каких-либо отличий.

Не было получено существенных различий при оценке исходных значений и динамики общей тяжести состояния по шкале АРАСНЕ-II, а также при исходной оценке и динамике нарушения сознания по шкале ком Глазго. Однако следует отметить, что тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ-II была достоверно ниже в группе «Диабет» на 7 и 10 сутки интенсивной терапии ($p=0,03$ и $p=0,04$). На 7сутки отмечался более вы-

сокий уровень сознания в группе больных «Диабет» по сравнению с группой «Стандарт» ($p=0,026$).

Анализ первичных критериев эффективности в группах «Стандарт» и «Диабет» продемонстрировал не только существенное сокращение расхода инсулина в сравниваемых группах (12 ЕД и 388 ЕД), но и достоверное ($p=0,03$, критерий χ^2) уменьшении количества пациентов, нуждающихся в проведении дополнительной инсулинотерапии в связи с неэффективностью коррекции стрессовой гипергликемии другими методами.

Таблица 4.3

Динамика уровней сахара крови в группах «Стандарт» и «Диабет» в первые 14 суток интенсивной терапии.

Сутки	Стандарт n=26	Стандартное отклонение	Диабет n=25	Стандартное отклонение	p
1	8.452	3.139	9.76	3.126	0,146
2	8.77	3	8.5	2.48	0,728
3	9.32	2.195	7.705	2.09	0,01
5	9.13	3.36	7.56	2.18	0,05
7	8.78	3.58	7.16	1.92	0,05
10	7.67	2.45	7.21	1.84	0,463
14	6.84	3.1	6.67	1.6	0,808

Динамическая оценка уровней сахара крови в группах «Стандарт» и «Диабет» показала (Таблица 4.3) достоверное сокращение выраженности гипергликемии на 3, 5 и 7 сутки интенсивной терапии. Не было обнаружено различий между группами по данному показателю на 1, 2, 10 и 14 сутки интенсивной терапии.

Таблица 4.4.

Сравнительная характеристика динамики клинико-лабораторной картины
в группах «Стандарт» и «Диабет»

	Группа «Диабет» все больные , n=25	Группа «Стан- дарт» все больные, n=26	Р
Возраст, лет	44,8 ± 3,2	46,7 ± 2,6	p>0.05
Шкала исходов Глазго- 28 сутки	4,84 ± 0,5	3,76± 0,5	p>0.05
Длительность ИВЛ, сутки	7,84±1,19	10,9±1,6	0,013
Койко-день в стационаре, сутки	17,8±2,0	20,7±2,8	p>0.05
Койко-день в ОРИТ, сутки	13,92±1,4	14,29±1,8	p>0.05
Расход инсулина в группе, единицы	12	388	<0,01
Количество боль- ных, нуждавшихся в инсулинотерапии	3\25-12%	10\26-38,36%	0,03
Шкала ком Глазго, баллы			
1	8,04±0,5	8,2±0,6	p>0.05
2	8,12±0,6	8,2±0,6	p>0.05
3	8,4±0,6	7,7±0,6	p>0.05
5	8,8±0,8	8,1±0,7	p>0.05
7	10,2±0,8	7,8±0,7	0,026
10	11,2±0,8	9,8±0,9	p>0.05
14	11,7±0,9	12,1±0,7	p>0.05
Шкала АРАСНЕ-II, баллы			
1 сутки	12,7±0,9	11,8±0,8	p>0.05

2	13,28±0,9	12,3±0,7	p>0.05
3	12,7±1,1	13,08±1,0	p>0.05
5	11,4±1,3	12,5±1,2	p>0.05
7	9,3±1,1	13,1±1,4	0,03
10	7,2±1,3	10,0±0,5	0,04
14	7,2±1,3	7,8±1,4	p>0.05
Температура тела, С			
1 сутки	37,8±0,14	37,6±0,16	p>0.05
2	37,8±0,16	38,0±0,12	p>0.05
3	37,8±0,2	38,3±0,13	p>0.05
5	37,8±0,17	38,2±0,19	p>0.05
7	37,9±0,2	38,2±0,19	p>0.05
10	37,6±0,2	38,2±0,26	p>0.05
14	37,2±0,19	37,5±0,2	p>0.05
ЧСС, ударов\минуту			
1 сутки	100,4±2,4	94,0±4,2	p>0.05
2	96,8±2,8	108,3±4,0	0,02
3	95,4±2,5	105,2±3,8	0,02
5	92,9±2,4	100,1±4,0	p>0.05
7	93,2±3,0	102,3±3,6	p>0.05
10	90,4±4,1	103,3±5,2	p>0.05
14	88,8±4,1	100,3±6,9	p>0.05
Количество признаков системной воспалительной реакции (СВР)			
1 сутки	1,68±0,14	1,64±0,17	p>0.05
2	1,8±0,29	2,12±0,2	p>0.05
3	1,9±0,18	2,2±0,16	p>0.05
5	1,79±0,2	2,25±0,2	0,049
7	1,75±0,3	2,28±0,2	p>0.05
10	1,28±0,3	2,13±0,3	0,05
14	0,85±0,2	1,23±0,41	p>0.05
Лейкоцитоз, тыс.мм3			
1 сутки	14,6±1,3	12,69±0,8	p>0.05
2	14,0±1,2	13,7±1,2	p>0.05
3	13,8±1,4	12,8±0,8	p>0.05
5	13,0±1,4	12,24±1,18	p>0.05
7	15,4±1,5	12,5±1,1	p>0.05
10	13,7±2,2	14,0±1,52	p>0.05
14	13,3±2,1	12,2±1,5	p>0.05

Незрелые гранулоциты, %			
1 сутки	6,3±0,6	6,8±1,2	p>0.05
2	6,7±0,6	6,8±0,6	p>0.05
3	7,2±0,5	8,3±1,2	p>0.05
5	8,2±1,4	12,3±1,7	p>0.05
7	7,6±1,5	10,2±1,7	p>0.05
10	5,7±0,6	9,1±1,6	0,05
14	6,0±1,0	6,6±2,1	p>0.05
Коэффициент оксигенации, paO_2/FiO_2			
1 сутки	310,9±14	409,6±20	0.05
2	359,8±25	350,7±21	p>0.05
3	353,0±20	333,6±26	p>0.05
5	360,7±23	349,0±23	p>0.05
7	357,1±27	363,0±30	p>0.05
10	380,1±24	379,3±29	p>0.05
14	376,7±30	431,7±48	p>0.05
Альбумин сыворотки крови, г\л			
1 сутки	30,6±0,8	32,8±0,7	p>0.05
2	29,1±0,7	31,3±0,7	p>0.05
3	27,8±0,9	30,7±0,7	p>0.05
5	29,7±1,3	28,6±0,9	p>0.05
7	33,1±1,5	28,6±1,06	p>0.05
10	35,1±2,7	30,5±1,3	p>0.05
14	32,8±0,9	30,7±1,4	p>0.05
Общий белок сыворотки крови, г\л			
1 сутки	63,7±2,1	65,2±1,8	p>0.05
2	62,2±2,2	60,3±1,4	p>0.05
3	59,2±1,2	59,1±1,2	p>0.05
5	61,7±1,5	58,4±1,6	p>0.05
7	63,7±3,7	60,5±1,7	p>0.05
10	65,4±2,7	64,3±2,4	p>0.05
14	70,7±2,4	65,2±2,4	p>0.05
Потери азота, г\сутки			
1 сутки	15,6±1,19	15,8±1,19	p>0.05
2	17,5±0,8	15,9±1,7	p>0.05
3	17,0±1,05	19,2±1,8	p>0.05
5	16,8±1,5	19,7±1,9	p>0.05
7	15,0±1,7	22,4±3,2	0,04
10	14,0±1,9	20,5±2,0	0,02

14	13,8±2,3	21,2±4,0	0,11
Лимфоциты периферической крови, в мм³			
1 сутки	2967,9±1004	1271,4±174	
2	1883,5±165	1466,3±154	p>0.05
3	1734,5±175	1380,5±149	p>0.05
5	1766,3±189	1471,2±151	p>0.05
7	1754,6±147	1564,4±174	p>0.05
10	1888,5±114	1835,4±162	p>0.05
14	2110,3±253	2043,0±207	p>0.05

Сравнительный анализ вторичных критериев эффективности методики раннего энтерального питания низкоуглеводными полисубстратными диетами (тип Диабет) у нейрореанимационных пациентов со стрессовой гипергликемией позволил выявить ряд закономерностей:

при исходно одинаковом количестве признаков системной воспалительной реакции в группах «Стандарт» и «Диабет» на 5 и 10 сутки интенсивной терапии количество признаков СВР было достоверно меньше в группе «Диабет» ($p=0,05$). При этом выраженность тахикардии в группе «Диабет» была меньше на 2 и 3 сутки, температура тела на всех этапах обследования больного достоверных отличий не имела, лейкоцитоз и палочко-ядерный сдвиг также были идентичны в сравниваемых группах;

при оценке динамики маркеров белково-энергетической недостаточности было выявлено отсутствие каких-либо достоверных отличий между группами по уровням общего белка и альбумина сыворотки крови, а также абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови ($p>0,05$). Однако, на 7 и 10 сутки интенсивной терапии в группе «Диабет» отмечалось снижение выраженности катаболизма, что проявлялось достоверным уменьшением потерь азота с мочой ($p=0,04$ и $p=0,02$);

сравнительный анализ параклинических показателей показал, что длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительность пребывания в стационаре, а также неврологиче-

ский исход заболевания, оцениваемый по шкале исходов Глазго, достоверно не различались. При этом длительность искусственной вентиляции легких была достоверно меньше в группе «Диабет»: 7,84 суток и 10,9 суток, $p=0,013$.

В связи с относительно высоким уровнем летальности у пациентов с геморрагическим инсультом и тяжелой черепно-мозговой травмой, был проведен субпопуляционный анализ эффективности раннего энтерального питания низко-углеводной безлактозной энтеральной диетой (тип Диабет) у больных со стрессовой гипергликемией, развившейся на фоне острой церебральной недостаточности травматического или циркуляторного генеза, в подгруппах выживших и умерших пациентов.

Средний возраст выживших пациентов в группах «Диабет» и «Стандарт» не имел каких-либо отличий.

Не было получено существенных различий при оценке исходных значений и динамики общей тяжести состояния по шкале APACHE-II, а также при исходной оценке и динамике нарушения сознания по шкале ком Глазго (Таблица 4.7).

Анализ первичных критериев эффективности в группах «Стандарт» и «Диабет» у выживших пациентов продемонстрировал существенное сокращение расхода инсулина в сравниваемых группах (8 ЕД и 302 ЕД). В группе «Диабет» также отмечалась тенденция ($p=0,16$, критерий χ^2) к уменьшению количества пациентов, нуждающихся в проведении дополнительной инсулинотерапии в связи с неэффективностью коррекции стрессовой гипергликемии другими методами (Таблица 4.7).

Таблица 4.5

Динамика уровней сахара крови в группах «Стандарт» и «Диабет» у выживших больных в первые 14 суток интенсивной терапии

Сутки	Стандарт n=13	Стандартное отклонение	Диабет n=18	Стандартное отклонение	p
1	9.32	3.6	10.08	3.19	0,54
2	9.93	2.205	8.28	2.63	0,076
3	9.43	2.34	7.27	1.98	0,013
5	9.55	3.25	7.19	2.07	0,024
7	9.45	3.51	6.99	1.81	0,019
10	8.11	2.44	6,89	1.78	0,11
14	8,16	2.08	7,0	1.66	0,09

Таблица 4.6

Динамика уровней сахара крови в группах «Стандарт» и «Диабет» у умерших больных в первые 14 суток интенсивной терапии.

Сутки	Стандарт n=13	Стандарт- ное от- клонение	Диабет n=7	Стандартное отклонение	p
1	7,87	2,09	6,51	2,61	0,22
2	9,72	3,35	7,07	2,38	0,08
3	8,5	2,55	5,83	2,17	0,03
5	9,13	2,58	6,4	1,85	0,02

Динамическая оценка уровней сахара крови в группах «Стандарт» и «Диабет» у выживших больных показала (Таблица 5) достоверное сокращение выраженности гипергликемии на **3, 5 и 7 сутки** интенсивной терапии. Не было обнаружено различий между группами по данному показателю на **1, 2, 10 и 14** сутки интенсивной терапии.

У умерших больных сахар крови в группе «Диабет» был достоверно ниже, чем в группе «Стандарт» на 2,3 и 5 сутки (Таблица 4.6).

Таблица 4.7.

Сравнительная характеристика динамики клинико-лабораторной картины в группах «Стандарт» и «Диабет» у выживших больных

	Диабет выжившие, n = 18	Стандарт, выжившие, n=13	P
Возраст, лет	46,5±2,5	46,0±2,6	p>0.05
Шкала исходов Глазго на 28 сутки, баллы	5,94±0,5	5,7±0,6	p>0.05
Длительность ИВЛ, сутки	8,3±1,6	12,0±1,9	0,14
Койко-день в ОРИТ, сутки	16,7±1,0	19,2±1,2	0,07
Койко-день в ста- ционаре, сутки	22,2±1,9	33,3±3,0	0,003
Количество боль- ных, нуждавшихся в инсулинотерапии	2\18-11,11%	6\13-46,15%	0,16
Расход инсулина в группе, единицы	8	302	<0,01
Шкала ком Глазго, баллы			
1 сутки	8,1±0,7	7,07±0,9	p>0.05
2	8,4±0,7	7,15±0,9	p>0.05
3	8,8±0,7	7,5±1,0	p>0.05
5	10,3±0,8	8,2±1,2	p>0.05
7	11,0±0,7	9,6±1,15	p>0.05
10	11,2±0,8	11,1±0,8	p>0.05
14	11,7±0,9	13,0±0,5	p>0.05
APACHE II, баллы			
1	11,6±1,1	12,6±1,0	p>0.05
2	12,5±1,09	11,9±0,9	p>0.05
3	11,7±1,09	11,6±1,4	p>0.05
5	8,5±0,9	11,1±1,6	p>0.05
7	8,5±1,0	10,9±1,7	p>0.05
10	7,2±1,3	7,27±1,0	p>0.05
14	7,26±1,3	6,4±1,2	p>0.05

Температура тела, С			
1 сутки	38,0±0,1	37,7±0,2	p>0.05
2	37,9±0,17	37,9±0,18	p>0.05
3	37,8±0,2	38,1±0,2	p>0.05
5	37,6±0,1	38,2±0,2	p>0.05
7	37,8±0,2	37,9±0,2	p>0.05
10	37,6±0,2	37,9±0,27	p>0.05
14	37,2±0,19	37,3±0,15	p>0.05
ЧСС, ударов\минуту			
1 сутки	98,8±2,5	87,4±5,4	0,05
2	93,7±2,9	103,7±3,5	0,03
3	90,7±1,8	107,0±5,1	0,002
5	88,4±2,2	102,2±5,4	0,014
7	91,2±2,9	100,7±4,8	p>0.05
10	90,4±4,1	95,0±4,1	p>0.05
14	88,8±4,1	94,5±5,2	p>0.05
Количество признаков системной воспалительной реакции (СВР)			
1 сутки	1,7±0,17	1,5±0,29	p>0.05
2	1,7±0,2	1,7±0,28	p>0.05
3	1,7±0,2	2,0±0,2	p>0.05
5	1,5±0,2	2,07±0,3	p>0.05
7	1,5±0,3	2,09±0,3	p>0.05
10	1,28±0,3	1,7±0,3	p>0.05
14	0,8±0,29	0,8±0,35	p>0.05
Лейкоциты, тыс в ммЗ			
1	15,8±1,6	12,8±1,3	p>0.05
2	14,5±1,6	14,9±2,1	p>0.05
3	14,6±1,7	14,1±1,39	p>0.05
5	12,9±1,6	13,6±1,35	p>0.05
7	14,8±1,6	11,6±0,48	p>0.05
10	13,7±2,2	12,8±1,3	p>0.05
14	13,3±2,1	11,4±1,14	p>0.05
Незрелые гранулоциты, %			
1	6,0±0,7	8,0±1,7	p>0.05
2	6,4±0,5	6,8±0,9	p>0.05
3	7,2±0,6	8,7±1,69	p>0.05
5	6,6±0,8	13,8±2,27	0,002
7	6,3±0,9	10,1±2,4	0,1
10	5,7±0,69	7,57±1,2	p>0.05

14	6,0±1,0	4,57±0,5	p>0.05
Коэффициент оксигенации, ρ_{aO_2/FiO_2}			
1	308,1±19	417,0±29	p>0.05
2	340,8±20	358,7±28	p>0.05
3	361,8±21	292,4±40	p>0.05
5	367,6±23	350,6±35	p>0.05
7	384,7±24	404,6±29	p>0.05
10	380,1±24	413,5±24	p>0.05
14	376,7±30	418,4±36	p>0.05
Альбумин сыворотки крови, г/л			
1 сутки	30,4±1,0	32,5±1,2	p>0.05
2	29,9±0,9	30,5±0,7	p>0.05
3	28,2±1,1	29,9±1,36	p>0.05
5	31,3±1,6	28,9±1,46	p>0.05
7	33,4±1,3	30,0±1,4	0,09
10	35,1±1,7	32,1±1,4	0,13
14	32,8±0,9	32,1±1,3	p>0.05
Общий белок сыворотки крови, г/л			
1 сутки	62,8±2,4	63,5±2,47	p>0.05
2	61,9±2,4	60,6±2,0	p>0.05
3	59,4±1,17	58,3±2,0	p>0.05
5	62,0±1,8	58,5±2,5	p>0.05
7	64,0±3,9	64,1±2,9	p>0.05
10	65,4±2,7	65,6±2,5	p>0.05
14	70,7±2,4	67,9±1,9	p>0.05
Потери азота, г/сутки			
1	15,5±1,3	16,3±1,7	p>0.05
2	17,0±0,8	16,0±3,0	p>0.05
3	16,6±1,29	21,4±2,9	0,107
5	14,4±1,18	21,07±2,49	0,013
7	15,5±1,7	27,0±5,0	0,02
10	14,0±1,9	20,2±2,33	0,04
14	13,8±2,3	18,8±4,3	p>0.05
Лимфоциты периферической крови, в ммЗ			
1 сутки	3630,6±1372	1532,6±297	p>0.05
2	2002,3±203	1630,4±244	p>0.05
3	1811,5±197	1556±218	p>0.05
5	1765,4±170	1703,3±198	p>0.05
7	1881±145	1814,1±253	p>0.05
10	1888,5±114	2032,3±133	p>0.05

Сравнительный анализ вторичных критериев эффективности методики раннего энтерального питания низкоуглеводными полисубстратными диетами (тип Диабет) у выживших пациентов со стрессовой гипергликемией позволил выявить ряд закономерностей:

1. Выраженность тахикардии в группе «Диабет» была меньше на 2, 3 и 5 сутки интенсивной терапии. Температура тела на всех этапах обследования больного достоверных отличий не имела, лейкоцитоз и палочко-ядерный сдвиг также были идентичны в сравниваемых группах. Выраженность и динамика признаков системной воспалительной реакции также не различались.

2. При оценке динамики маркеров белково-энергетической недостаточности было выявлено отсутствие каких-либо достоверных отличий между группами по сывороточным уровням общего белка и абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови ($p > 0,05$). На 7 и 10 сутки отмечалась тенденция к более высоким концентрации альбумина сыворотки крови в группе «Диабет», однако различия не носили достоверный характер ($p = 0,09$ и $p = 0,13$).

На 3 сутки было выявлена тенденция к повышению потерь азота в группе «Стандарт». А на 5, 7 и 10 сутки интенсивной терапии в группе «Диабет» отмечалось снижение выраженности катаболизма, что проявлялось достоверным уменьшением потерь азота с мочой ($p = 0,01$, $p = 0,02$, $p = 0,04$).

3. Сравнительный анализ параклинических параметров показал, что длительность пребывания больных в стационаре была достоверно ниже в группе «Диабет» по сравнению с группой «Стандарт». Имелась также тенденция к сокращению длительности пребывания пациентов группы «Диабет» в ОРИТ (Рисунок 4.2). Неврологический исход заболевания, оцениваемый по шкале исходов Глазго, в сравниваемых группах достоверно не отличался. Отмечалась тенденция к сокращению длитель-

ности искусственной вентиляции легких группе «Диабет», однако различия не были достоверны: 8,3 суток и 12 суток, $p=0,14$.

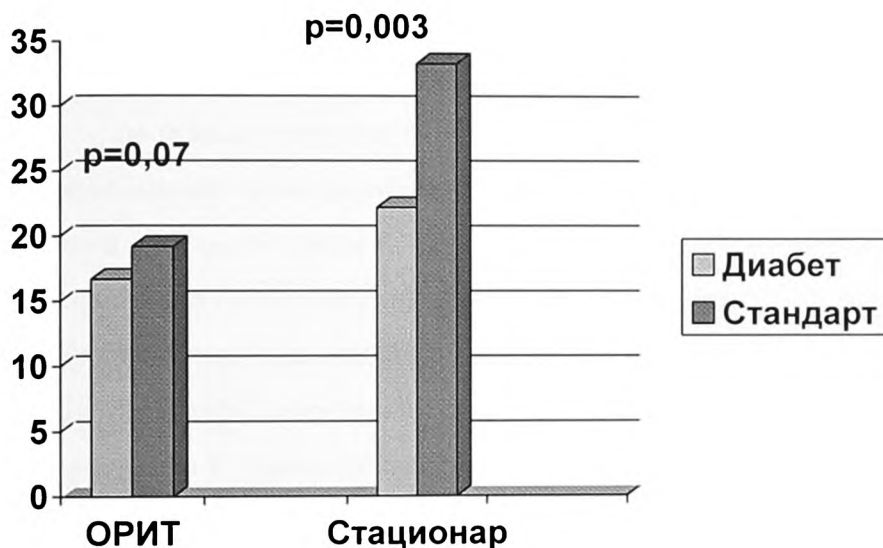


Рисунок 4.2. Длительность пребывания в ОРИТ и длительность пребывания в стационаре у выживших пациентов в группах «Диабет» и «Стандарт».

Применение раннего энтерального зондового питания низкоуглеводной полисубстратной диетой при стрессовой гипергликемии у больных острой церебральной недостаточностью травматического и циркуляторного генеза (ОНМК и тЧМТ) приводило к достоверному сокращению расхода инсулина и количества больных, нуждавшихся в дополнительной инсулинотерапии в связи с неэффективностью коррекции стрессовой гипергликемии другими методами. Это сопровождалось достоверно более низкими уровнями сахара крови на 3, 5 и 7 сутки интенсивной терапии.

На фоне использования раннего энтерального питания низкоуглеводной диетой при стрессовой гипергликемии :

- а. на 5 и 10 сутки интенсивной терапии количество признаков СВР было достоверно меньше в группе «Диабет» ($p=0,05$).
- б. выраженность тахикардии в группе «Диабет» была меньше на 2 и 3 сутки,
- с. на 7 и 10 сутки интенсивной терапии в группе «Диабет» отмечалось снижение выраженности катаболизма, что проявлялось достоверным уменьшением потерь азота с мочой ($p=0,04$ и $p=0,02$),
- д. длительность искусственной вентиляции легких была достоверно меньше в группе «Диабет»: 7,84 суток и 10,9 суток, $p=0,013$.

Проведенный субпопуляционный анализ эффективности раннего энтерального зондового питания низкоуглеводной полисубстратной диетой при стрессовой гипергликемии у выживших и умерших больных с острой церебральной недостаточностью травматического и циркуляторного генеза (ОНМК и тЧМТ) продемонстрировал существенное сокращение расхода инсулина в сравниваемых группах (8 ЕД и 302 ЕД). В группе «Диабет» также отмечена тенденция ($p=0,16$, критерий χ^2) к уменьшению количества пациентов, нуждающихся в проведении дополнительной инсулинотерапии. Динамическая оценка уровней сахара крови в группах «Стандарт» и «Диабет» у выживших и умерших больных показала достоверное сокращение выраженности гипергликемии на **3, 5 и 7** сутки интенсивной терапии в группе выживших и на 2, 3 и 5 сутки в группе умерших.

На фоне использования раннего энтерального питания низкоуглеводной диетой при стрессовой гипергликемии у выживших больных:

- а. Выраженность тахикардии в группе «Диабет» была меньше на 2, 3 и 5 сутки интенсивной терапии.
- б. На 7 и 10 сутки отмечалась тенденция к более высоким концентрациям альбумина сыворотки крови в группе «Диабет», однако различия не носили достоверный характер ($p=0,09$ и $p=0,13$).

- с. На 5, 7 и 10 сутки интенсивной терапии в группе «Диабет» отмечалось снижение выраженности катаболизма, что проявлялось достоверным уменьшением потерь азота с мочой ($p=0,01$, $p=0,02$, $p=0,04$).
- д. Длительность пребывания больных в стационаре была достоверно ниже в группе «Диабет» по сравнению с группой «Стандарт».
- е. Также отмечалась тенденция к сокращению длительности искусственной вентиляции легких группы «Диабет», однако различия не были достоверны: 8,3 суток и 12 суток, $p=0,14$.

Глава 4.2. Контроль и коррекция диарейного синдрома при проведении нутритивной поддержки у больных с острой тяжёлой церебральной недостаточностью сосудистого генеза.

Диарея наблюдается у 40% больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии более нескольких дней [28]. В настоящее время данное расстройство пищеварения считается нежелательным осложнением основного тяжёлого заболевания. Предполагается, что госпитальная диарея может потенциально угрожать жизни пациентов. В первую очередь, возникновению поноса в стационаре способствуют антибиотики и зондовое энтеральное питание [28]. С целью профилактики и лечения диарейного синдрома перспективным следует рассматривать применение для зондового питания энтеральных диет, обогащенных пищевыми волокнами (пребиотиками) – типа Файбер. В двойном слепом, проспективном, рандомизированном, контролируемом исследовании у больных с тяжелым сепсисом на ИВЛ доказано что подобная модификация энтеральных диет существенно снижает частоту диареи (8% vs 32%, $p<0.001$) [163].

В связи с указанным выше нами было проведено исследование, посвященное использованию у больных нейрореанимационного профиля на

длительной ИВЛ энтеральных полисубстратных смесей, обогащенных пищевыми волокнами (смеси типа Файбер). Показаниями к назначению этого типа энтеральной смеси были:

- 1-энтеральное зондовое питание длительностью более 7 суток,
- 2-массивная антибактериальная терапия,
- 3- жидкий стул (но не более 3 раз в сутки) на фоне зондового питания,
- 4- запор на фоне зондового питания.

В контрольной группе (n=43) пациенты получали энтеральную стандартную полисубстратную смесь в объеме 2-2,5 литра в сутки. В основной группе – при наличии показаний 1000 мл стандартной смеси сочетали с 1000-1500 мл Нутрикомпа Файбер. Группы не различались по возрасту, исходной тяжести состояния больных, схемам антибактериальной терапии и протоколам респираторной поддержки. Результаты исследования представлены на рисунке 4.3.

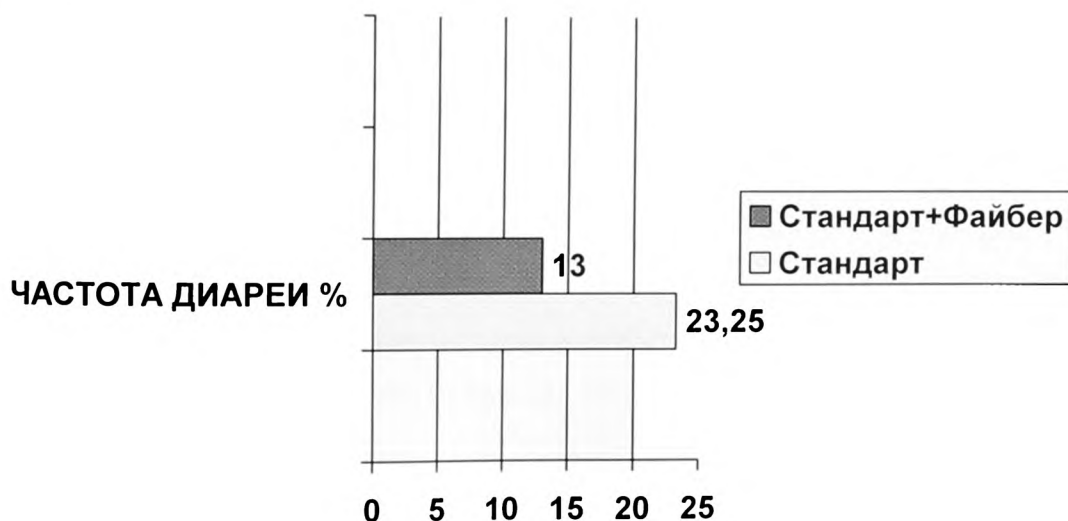


Рисунок 4.3. Частота диареи на фоне энтерального зондового питания у больных нейрореанимационного профиля на продленной ИВЛ (n=128).

Как видно, по данным диаграммы, частота диареи на фоне введения энтеральных смесей типа «Файбер», уменьшилась до 13%.

Достоверное снижение частоты диареи (критерий хи квадрат, $p=0,02$) , является не только важным лечебным эффектом, но и, безусловно, уменьшает как прямые так косвенные затраты на лечение и уход тяжелого нейрореанимационного больного, находящегося в течение длительного времени на искусственной вентиляции легких.

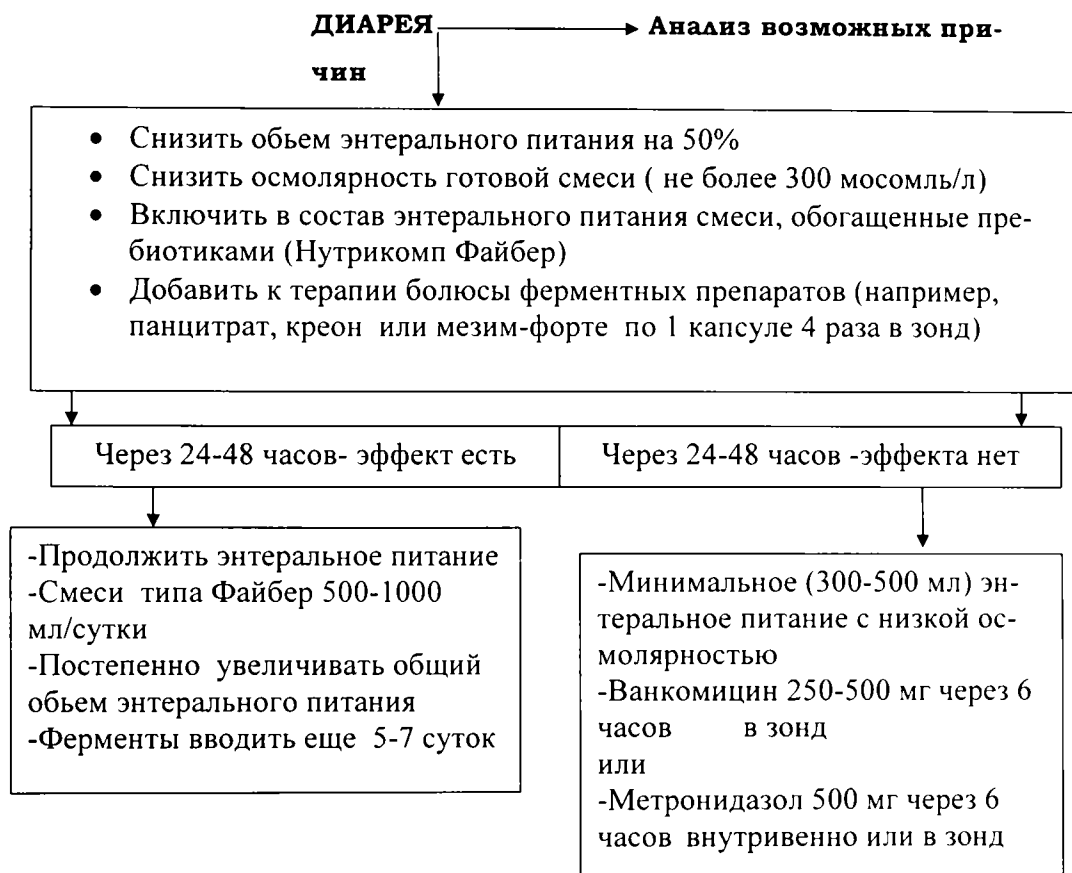
На основании полученных данных и известных диагностических и лечебных решений в отношении госпитальной диареи нами был разработан и внедрен в клиническую практику ОРИТ «Алгоритм действий врача при возникновении диареи у больного, находящегося на зондовом энтеральном питании» (Схема 1).

Схема 1.

Алгоритм действий врача при возникновении диареи у больного в критическом состоянии, находящегося на зондовом энтеральном питании.

Возможные причины диарей:

1. Любая антибиотикотерапия (дизбиоз, *Cl.perfringens*, псевдомембранозный колит)
2. Нарушение технологии энтерального питания (контаминация, температура смеси, скорость введения смеси и т.п.)
3. Тяжесть критического состояния (гипоальбуминемия, гипокалиемия, артериальная гипоксемия и метаболический ацидоз)
4. Сопутствующая патология (сахарный диабет, гипотиреоз)
5. Медикаментозная терапия (антациды, H2-блокаторы, теофиллин)



Как было показано выше, использование энтеральных полисубстратных смесей, обогащённых пищевыми волокнами (смеси типа Файбер) в нутритивной поддержке нейрореанимационных больных снижают частоту госпитальной диареи до 13%. Полученные в результате исследования благоприятные эффекты позволяют включить энтеральные смеси с волокнами в протокол лечения и профилактики нарушений пищеварения у больных в критическом состоянии, находящихся на энтеральном питании. Разработанный «алгоритм действий врача при развитии диареи у больного в критическом состоянии» с использованием энтеральных диет типа Файбер может быть рекомендован у больных с острой тяжёлой церебральной недостаточностью.

Резюме

Проведенное исследование по оценке первичной и вторичной эффективности методики раннего энтерального зондового питания низкоуглеводной безлактозной полисубстратной энтеральной диетой типа Диабет у пациентов с острой церебральной недостаточностью, осложнившейся стрессовой гипергликемией, показало, что данная методика имеет преимущества в сравнении с традиционной нутритивной поддержкой стандартными полисубстратными безлактозными диетами. Оцениваемая методика по сравнению с нутритивной поддержкой стандартными полисубстратными энтеральными смесями в сочетании с традиционным лечением является достоверно более эффективным методом коррекции стрессовой гипергликемии и позволяет добиться достоверного уменьшения выраженности синдрома гиперкатаболизма, сокращения длительности ИВЛ и длительности пребывания в стационаре (у выживших пациентов).

Проведенное исследование по оценке эффективности «алгоритма действий врача при развитии диареи у больного в критическом состоянии» у пациентов с острой церебральной недостаточностью показало, что проведение нутритивной поддержки полисубстратной энтеральной диетой (тип Файбер) имеет преимущества в сравнении с традиционной нутритивной поддержкой стандартными полисубстратными безлактозными диетами. Оцениваемая методика по сравнению с нутритивной поддержкой стандартными полисубстратными энтеральными смесями является достоверно более эффективным методом лечения и профилактики развития госпитальной диареи.

Глава 5. Динамический метаболический мониторинг как основа проведения нутритивной поддержки при ОЦН сосудистого генеза

Все больные с острой церебральной недостаточностью тяжёлой степени переносят синдром гиперметаболизма – гиперкатаболизма, что подтверждается показателями азотистого баланса, маркерами белковой недостаточности и повышенной реальной энергопотребностью. Полученные результаты негативного влияния белково-энергетической недостаточности на церебральные процессы при тяжёлых инсультах, указывают на целесообразность введения методики метаболического мониторинга для понимания динамики развития расстройств обмена пластического материала и энергосубстратов в остром периоде нарушения мозгового кровообращения и определения возможности более активного вмешательства.

С этой точки зрения демонстративным является следующий клинический пример. История болезни № 44696. Больная Н, 15 лет, рост: 155 см, вес: 50 кг. Диагноз при поступлении: субарахноидальное кровоизлияние. Уровень сознания - умеренная кома, проводится искусственная вентиляция лёгких. На 3-и сутки происходит угнетение сознания до глубокой комы на фоне повторного кровоизлияния в левое полушарие мозжечка. Отмечается появление признаков диэнцефального синдрома. В экстренном порядке произведена декомпрессивная трепанация задней черепной ямки. На 4-е сутки зарегистрировано развитие церебрального ангиоспазма, острой полиневропатии, на 14-е сутки уровень сознания повысился до сопора. В 21-е сутки появились попытки фиксации взора. На 25-е сутки уровень сознания - глубокое оглушение. 27-е сутки – переведена на спонтанное дыхание через трахеостомическую трубку. 30-е сутки - деканюлирована. На 45-е – выписана домой в удовлетворительном состоянии, в ясном сознании, без двигательного дефицита.

Динамический метаболический мониторинг больной Н.

1. Расчётная суточная энергопотребность больной в первые сутки

- 1) по формуле Харрис – Бенедикта составила 1800 ккал\сутк
- 2) Путём определения суточных потерь (по Шелдону) – 2080 ккал\сутки
- 3) По определению показателя суточного потребления кислорода 2500 ккал\сутки.

Далее данные динамического метаболического мониторинга представлены в следующей таблице.

Динамический метаболический мониторинг больной Н.

Таблица 5.1

су- тки	Общ. белок, г\л	Альбу- мин, г\л	Экскреция азота с мочой, г\сутки	Интегральное значение энер- гопотребности ккал\сутки	Степень ги- пермета- болизма, ккал\кг\сутки	Энерго- баланс, ккал\сут ки
1	59	28	16	2500	50	-2000
3	71	26,3	18	2500	50	-1000
7	62	26,8	24	2100	42	+400
14	67	33	18	1500	30	+750
21	47	28	8	1800	36	+100
24	58	33	12	2000	40	0
31	78	31	23	Спонтанное дыхание	36	+200

По данным таблицы наблюдается в первые сутки отрицательный энергобаланс, в связи с отсутствием парентерального компонента питания, тяжёлой степенью гиперметаболизма. К седьмым суткам по результатам динамического метаболического мониторинга достигнут положительный энергобаланс, с уменьшением гиперметаболизма до средней степени тяжести. Как видно из таблицы, на 21-е и последующие сутки, не смотря на стабилизацию неврологического статуса, по результатам динамического метаболического мониторинга, была необходима полноценная нутритивная поддержка при восстановлении адекватного спонтанного дыхания, в течение реабилитационного периода.

Программа динамического метаболического мониторинга включает в себя следующие составляющие:

I. Расчет реальной суточной энергопотребности больного. Для определения истинного расхода энергии интегрально оцениваются данные трех основных методов:

1) Расчет показателя энергопотребности по модифицированной формуле Харрис – Бенедикта с использованием уточняющих поправочных коэффициентов-факторов активности, температуры и повреждения.

2) Расчет показателя энергопотребности путем определения мочевых и немочевых потерь азота (по Шелдону).

3) Расчет реальной суточной энергопотребности больного через определение показателя суточного потребления кислорода.

II. Оценку степени гиперметаболизма. Легкий гиперметаболизм соответствует энергопотребности 30-35 ккал\кг\сутки, гиперметаболизм средней степени тяжести – 35-40 ккал\кг\сутки, тяжелый гиперметаболизм- более 40-50 ккал\кг\сутки [23].

III. Оценку степени белкового гиперкатаболизма. Основным показателем, позволяющим оценить выраженность катаболической реакции, является суточная экскреция азота с мочой. Потери азота с мочой от 10 до 15 г в сутки соответствуют незначительной выраженности реакций белкового катаболизма. Экскреция от 15 до 20 г характерна для больных с умеренно выраженным катаболизмом. Тяжёлая катаболическая реакция характеризуется потерями азота с мочой более 20 г в сутки, что соответствует потере более 120 г белка [54].

IV. Определение степени нарушений нутритивного статуса на основании анализа основных параметров нутритивного статуса: общего белка, альбумина сыворотки крови, общей железо-связывающей способности сыворотки крови и трансферрина, общего количества лимфоцитов периферической крови, индекса Кетле, азотистого баланса.

V. Определение потребности организма в донаторах пластического материала (белки, аминокислоты) и донаторах энергии (углеводы и липиды).

VI. Динамическая ежедневная оценка эффективности проводимой нутритивной поддержки

1) Мониторинг объёма усвоенного энтерального питания.

2) Профилактика и коррекция гипергликемии.

3) Профилактика и коррекция диареи.

В дальнейшем было проведено исследование, направленное на оценку эффективности предложенной методики динамического метаболического мониторинга у больных с острыми церебральными инсультами, преимущественно геморрагического генеза.

На данном этапе исследования в условиях отделения нейрореанимации клиники нервных болезней и нейрохирургии ГКБ № 40 было обследовано 37 больных с тяжёлым геморрагическим инсультом, у которых нутритивная поддержка проводилась в традиционном режиме с использованием эмпирических принципов расчета потребностей больного в источниках азота и энергосубстратах (1 группа), и 54 пациента (2 группа), у которых подбор оптимальной программы нутритивной поддержки осуществлялся индивидуально на основании методов динамического метаболического мониторинга. Тяжесть инсульта определялась клинически по оценке тяжести церебральной недостаточности Единой Междисциплинарной классификации [5] и подтверждена данными КТ и МРТ. Возраст больных составлял от 20 до 65 лет. Уровень сознания по шкале ком Глазго – от 13 до 9 баллов. Из обеих групп были исключены пациенты с глубоким нарушением сознания типа комы и больные погибшие в течение первых трёх суток с момента развития инсульта. Все пациенты получили стандартную базовую терапию, полный объём необходимых нейрохирургических вмешательств и весь комплекс мероприятий по общему уходу и реабилитации.

Больные первой группы получали стандартное энтеральное зондовое питание с содержанием белка 80 – 100 г/сутки или 2000 – 2500 ккал/сутки.

Пациенты второй группы получали нутритивную поддержку, основываясь на индивидуальных белково–энергетических потребностях по данным метаболического мониторинга. Нутритивная поддержка в этой группе больных проводилась преимущественно смешанным типом питания: энтеральным (энтеральные полисубстратные смеси) и парентеральным (растворы аминокислот и жировых эмульсий).

Средняя суточная потребность в белке и энергии в группе 2 составила 2800 - 3000 ккал/сутки и 120 г белка в сутки. Смертельные исходы, как видно из рисунка 5.1, сопровождались несколько более выраженной гиперметаболической реакцией с прогрессирующим повышением экскреции азота с мочой, не смотря на то, что в первые сутки заболевания уровень выделения азота был идентичным.

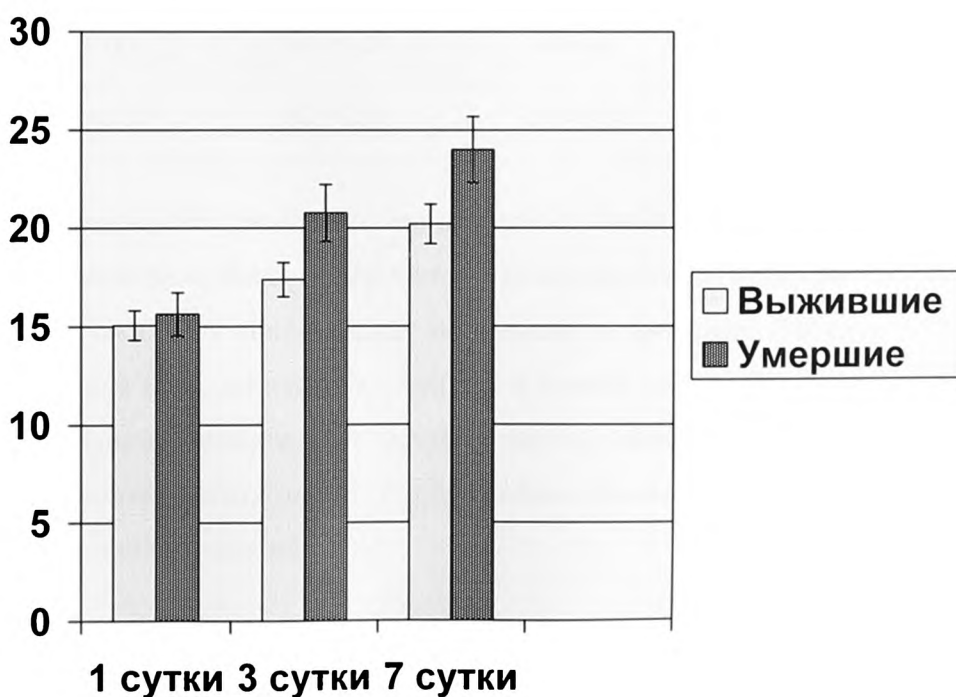


Рисунок 5.1. Экскреция азота (г/сутки) у умерших и выживших пациентов во второй группе с тяжелыми геморрагическими инсультами на 1,3,7 сутки.

Как видно из рис. 5.1 проведенный сравнительный анализ динамики экскреции азота выявил достоверное повышение степени гиперкатаболизма в обеих группах, но более высокие показатели потерь пластического материала наблюдались в первой группе, где проводилась стандартная (эмпирическая) и в результате, по-видимому, менее адекватная нутритивная поддержка.

Таблица 5.2

Экскреция азота за сутки при тяжелых геморрагических инсультах на 1, 3, 7 сутки с момента развития заболевания.

	1 группа (n=37)	2 группа (n=54)	p
1 сутки	17,11 ±1,8	16,44 ±1,67	> 0,5
3-и сутки	25 ±1,9	19 ±2,1	0,047
7-е сутки	32 ±2,6	23 ±1,38	0,001

Обращает на себя внимание, что при оценке целого ряда параклинических показателей нами было обнаружено, что количество нейротрофических осложнений, таких как госпитальная пневмония и пролежни (таблица 5.2) было достоверно (тест хи-квадрат) больше в первой группе больных.. Применении методики динамического метаболического мониторинга тем самым позволило снизить частоту развития госпитальной пневмонии на 22 %, а частоту развития пролежней - на 15 %.

Нейротрофические осложнения и летальность у больных с тяжелыми церебральными инсультами.

	1-я группа n = 37	2-я группа n = 54	p
Пневмония	10 (27,02 %)	3 (5,55 %)	0,011
Пролежни	11 (29,7%)	6 (11,11 %)	0,04
Кровотечения из стрессовых язв желудка	2 (5,4 %)	0	0,32

Особенностью нутритивного статуса у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения является тот факт, что в большинстве случаев функциональная активность желудочно – кишечного тракта сохранена. Стрессовая реакция с поражением слизистой ЖКТ в данном случае, вероятнее всего формируется в течение первой фазы системного воспалительного ответа (фаза ЕВВ, первые 12 – 24 часов). В связи с этим необходима как можно более ранняя и полноценная коррекция нутритивной недостаточности как энтеральным, так и при необходимости парентеральным путём, предупреждая развитие белково – энергетической недостаточности, трофических осложнений со стороны ЖКТ (стрессовые язвы, парезы желудка и кишечника), и вторичных трофических нарушений, возникающих на фоне стрессорного истощения и снижения иммунитета. В связи с этим также необходимо отметить, что у двух пациентов из первой группы было зафиксировано умеренное кровотечение из острых стрессовых эрозий желудка, что подтверждалось данными фиброгастроскопии. Во второй группе острых стрессовых повреждений желудка и желудочных кровотечений отмечено не было.

Резюме

Неоднократно рядом российских и зарубежных исследователей было доказано, что следствием неполноценной коррекции белково-энергетической недостаточности у нейрореанимационных больных является развития ряда осложнений, в первую очередь, инфекционного происхождения.

При проведении нутритивной обеспечения на основании системы динамического метаболического мониторинга были получены клинически важные результаты в виде уменьшения выраженности белкового гиперкатаболизма, снижения частоты нейротрофических осложнений - госпитальных пневмоний, пролежней, а также отсутствия желудочно – кишечных стрессовых кровотечений. Таким образом, в связи с тем, что неполноценное белково - энергетическое обеспечение вызывает прогрессирование гиперметаболического состояния, для оказания адекватной нутритивной поддержки больным с ОНМК в комплексе лечебных мероприятий необходимо проводить раннюю диагностику нарушений питания и раннюю (с первых часов) нутритивную поддержку, основываясь на показателях динамического метаболического мониторинга. Базовым принципом в выборе объёмов и типов нутритивных сред следует считать определение индивидуальных потребностей пациента в нутриентах, основанное на оценке как степени белково-энергетической недостаточности, оценке эффективности стартовой программы искусственного питания, так и интегральных метаболических расчетах истинных потерь азота и потребления энергии.

Заключение

Инсульт является третьей по частоте причиной смерти в мире. Ежегодно от инсульта умирают около 5 млн человек, а более 15 млн переносят нефатальный инсульт. 25% больных умирают в течение первого месяца и около 40% - в первый год. Многочисленными исследованиями установлено, что адекватное питание пациентов способствует более быстрому выздоровлению больных, уменьшает потребление медицинских ресурсов и снижает расходы

на лечение. В связи с явной недостаточностью и неоднозначностью данных о нарушениях белкового и энергетического звеньев гомеостаза, изменений нутритивного статуса у больных с тяжёлой церебральной недостаточностью сосудистого генеза актуальным является проведение исследовательской работы, направленной на выявление основных закономерностей формирования расстройств белкового и энергетического обмена при ОНМК. Полученные данные могут позволить сформулировать и внедрить в клиническую практику новые алгоритмы и методы диагностики синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, а также повысить эффективность программ ранней нутритивной поддержки у больных нейрореанимационного профиля.

Проведенное открытое проспективное контролируемое исследование у 135 нейрореанимационных больных, без грубой соматической патологии, у которых критическое состояние развилось вследствие острого тяжёлого нарушения мозгового кровообращения позволило выявить целый ряд важных закономерностей. По данным исследования белкового статуса у всех больных выявлено нарастание экскреции азота от первых до седьмых суток, что позволяет утверждать, что белковый гиперкатаболизм развивается практически у всех пациентов с тяжелым ОНМК, требующим пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Тяжесть белковой недостаточности в первые семь суток церебрального поражения варьировала от легкой до тяжелой степени, на что указывает динамика сывороточных уровней общего белка, альбумина сыворотки крови, уровня суточной экскреции азота с мочой. Белковый статус, безусловно, зависит от тяжести церебрального поражения, а глубина расстройств белкового обмена влияет на прогноз. При этом течение острого периода тяжёлого инсульта в большинстве случаев сопровождается развитием выраженного синдрома гиперкатаболизма – гиперметаболизма. Дальнейшее исследование взаимосвязи между проведением продлённой ИВЛ и прогрессированием белковой недостаточности и энергетического гиперметаболизма при тяжёлых инсультах также продемонстрировало наличие более выраженных расстройств белково-энергетического обмена у

данной категории пациентов с ОНМК. При проведении исследования реальной энергопотребности четырьмя различными методами было продемонстрировано, что у всех больных с тяжелым ОНМК развивается гиперметаболизм средней и тяжелой степени. Также было доказано, что в клинической практике целесообразно использовать интегральный показатель более простых и доступных для большей части реанимационных отделений и палат интенсивной терапии методик, таких как

Полученные результаты, с нашей точки зрения, доказывают негативное влияние белково-энергетической недостаточности на динамику церебральных процессов при тяжёлых инсультах, отражают уровень гиперметаболических – гиперкатаболических изменений, доказывают целесообразность введения процедуры метаболического мониторинга для более целостного понимания динамики церебрального поражения в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения.

Проведенная в дальнейшем оценка новых методов нутритивной коррекции расстройств белкового и энергетического обмена при ОНМК позволила сформулировать ряд принципиальных положений, важных для клинической практики. Так, было доказано, что раннее энтеральное зондовое питание низкоуглеводной безлактозной полисубстартной энтеральной диетой типа Диабет у пациентов с острой церебральной недостаточностью, осложнившейся стрессовой гипергликемией, в сочетании с традиционным лечением является достоверно более эффективным методом коррекции стрессовой гипергликемии и позволяет добиться достоверного уменьшения выраженности синдрома гиперкатаболизма, сокращения длительности ИВЛ и длительности пребывания в стационаре (у выживших пациентов). А проведение нутритивной поддержки полисубстартной энтеральной диетой (тип Файбер) по разработанному «Алгоритму действий врача при развитии диареи у больного в критическом состоянии» является достоверно более эффективным методом лечения и профилактики развития госпитальной диареи.

Для более корректной и удобной оценки расстройств белкового и энергетического обмена при ОНМК была разработана оригинальная методика динамического метаболического мониторинга, которая является альтернативой эмпирическим подходам. При проведении нутритивного обеспечения больного на основании системы динамического метаболического мониторинга достоверно уменьшается выраженность белкового гиперкатаболизма, снижается частота нейротрофических осложнений - госпитальных пневмоний, пролежней, а также желудочно – кишечных стрессовых кровотечений. Таким образом, в связи с тем, что неполноценное белково-энергетическое обеспечение вызывает прогрессирование гиперметаболического состояния, для оказания адекватной нутритивной поддержки больным с ОНМК в комплексе лечебных мероприятий необходимо проводить раннюю диагностику нарушений питания и раннюю (с первых часов) нутритивную поддержку, основываясь на показатели динамического метаболического мониторинга. Базовым принципом в выборе объёмов и типов нутритивных сред следует считать определение индивидуальных потребностей пациента в нутриентах, основанное на оценке как степени белково-энергетической недостаточности, оценке эффективности стартовой программы искусственного питания, так и интегральных метаболических расчетах истинных потерь азота и потребления энергии.

Выводы

1. Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма развивается у всех больных с тяжёлой острой церебральной недостаточностью сосудистого генеза и прогрессирует в течение первых 7-10 суток вне зависимости от исхода заболевания. Увеличение потерь азота, гипопротеинемии, гипоальбуминемии и потребления энергосубстратов прекращается только к 10-14 суткам от момента начала инсульта, но при этом сохраняется умеренно повышенная потребность больного в энергии и белках.

2. У больных ОНМК с исходным более глубоким нарушением сознания (менее 9 баллов по шкале ком Глазго) развивается более выраженная белково-энергетическая недостаточность. Наличие дислокационного синдрома, паренхиматозного кровоизлияния существенно не усиливает явления гиперкатаболизма-гиперметаболизма. Напротив, необходимость проведения больному длительной ИВЛ более 72 часов приводит к достоверному усилению катаболических процессов и требует большего энергопотребления.
3. Простая и доступная система прикроватного динамического метаболического мониторинга позволяет корректно и оперативно формировать программу индивидуальной нутритивной поддержки больного с ОЦН сосудистого генеза и включает в себя: интегральное определение реальной энергопотребности, определение степени гиперметаболизма и степени гиперкатаболизма, тяжести расстройств нутритивного статуса, определение потребностей в макро и микронутриентах, анализ эффективности стартовых схем ранней нутритивной поддержки.
4. Разработанная система метаболического динамического мониторинга у больных с тяжелой церебральной недостаточностью позволяет снизить выраженность белкового гиперкатаболизма, существенно уменьшить частоту нейротрофических осложнений (госпитальной пневмонии и пролежней) и, по-видимому, снизить частоту острых кровотечений из стрессовых язв желудка.
5. Раннее энтеральное питание специализированными (тип Диабет и тип Файбер) энтеральными зондовыми диетами у пациентов с острой церебральной недостаточностью в сочетании с традиционным лечением является эффективным методом коррекции стрессовой гипергликемии, а также профилактики и лечения госпитальной диареи у больных на продленной ИВЛ.

Практические рекомендации

1. Оценка выраженности синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма у больных с тяжелой ОЦН сосудистого генеза должна проводиться на интенсивном этапе оказания помощи ежедневно и включать в себя: определение уровней протеинемии, альбуминемии, потерь азота с мочой, абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови, реальную энергопотребность.
2. Программа стартовой нутритивной поддержки строится исходя из потребностей больного в энергии 35 ккал\кг\сутки и в белке 1,5 г\кг\сутки. Но уже со 2-3 суток интенсивной терапии нутритивная поддержка проводится только на основании данных динамического метаболического мониторинга, который включает в себя: интегральное определение реальной энергопотребности (по Харрис-Бенедикту, по Шелдону, по потреблению кислорода), определение степени гиперметаболизма и степени гиперкатаболизма, тяжести расстройств нутритивного статуса, определение потребностей в макро и микронутриентах, анализ эффективности стартовых схем ранней нутритивной поддержки.
3. При повышении уровня глюкозы в сыворотке крови более 7 ммоль\л у больных с ОНМК, не страдающих сахарным диабетом, необходимо перевести больного на схему энтерального питания смесями типа Диабет с 4 кратным мониторингом глюкозы крови.
4. При возникновении жидкого стула более 3 раз в сутки у больного с тяжелой ОЦН следует использовать пошаговый «алгоритм действий врача при развитии диареи у больного в критическом состоянии», оценивающий возможные 1) этиологические факторы диарейного синдрома, 2) нарушение технологии энтерального зондового питания и 3) включающий в рацион зондового питания диеты типа Файбер.

Список литературы

1. Аллисон С.П. Основы клинического питания [Текст]/ С. П. Алиссон, К. Барендрегт, П. Б. Сотерс //Материалы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания. - Петрозаводск: ИнтелТек, 2004.- 412 с.
2. Бадетти С. Оценка состояния питания у хирургических пациентов [Текст] // Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии: Сб.научн.тр.- Архангельск, 1996.- С. 57-61.
3. Бахман А.Л. Искусственное питание [Текст] /А.Л.Бахман //- М.: Бином, 2001.-189 с.
4. Белкин А. А.Синдром церебральной недостаточности в структуре областного стандарта интенсивной терапии [Текст] / А.Л. Левит, В. А. Руднов // Здравоохранение Урала. – 2002. - №1, 12-19 с.
5. Белкин А.А. Коматозное состояние (алгоритмы диагностики, тактики, лечения и реабилитации бессознательного состояния) методическое пособие для неврологов, реаниматологов, врачей палат интенсивной терапии [Текст]: / А.А. Белкин - Екатеринбург: Екатеринбургская ассоциация малого бизнеса, 1998 .- 111с.
6. Болезни нервной системы [Текст]: руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана .- Изд. 2-е, перераб. и доп. -. В 2-х томах .- М.: Медицина, 2001 .- Т.1 .- 744с.
7. Бурштейн С. Питание тяжело больных: когда, как и сколько? [Текст]:// Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии: Сб.научн.тр.- Архангельск, 1995, С. 119 - 124.
8. Вретлинд А. Клиническое питание [Текст] / А. Вретлинд, А. Суджян.- М.: Медицина,1990.-355 с.
9. Гаджиева Н. Ш. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при критических состояниях в нейрохирургии и неврологии [Текст]/ И. Н.

Лейдерман, А. С. Солдатов, А. А. Белкин // Серия: "Интенсивная терапия" Екатеринбург, 2004.- 43 с.

10. Гельфанд Б.Р. Селективная деконтаминация и детоксикация желудочно-кишечного тракта в неотложной абдоминальной хирургии и интенсивной терапии [Текст] / Б.Р. Гельфанд, В.А Гологорский, С.З. Бурневич // Вестник интенсивной терапии.-1995.- № 1.- С.8-11.

11. Гельфанд Б.Р. Роль портальной бактериемии и эндотоксемии в патогенезе полиорганной недостаточности при перитоните [Текст] / Б.Р. Гельфанд, Д.В. Матвеев, Н.А. Сергеева //Вестник хирургии имени И.И.Грекова.-1992.-N 1.-С.21-27.

12. Гельфанд Б.Р. Метаболические нарушения при инфекционно-токсическом шоке у больных перитонитом [Текст] / Б.Р. Гельфанд, Н.А. Сергеева, Л.Д. Макарова // Хирургия.-1988.-N 2.-С.84-88.

13. Гутьерез Г. Гипоксия кишечника - двигатель СПОН [Текст] / Г. Гутьерез, С. Маллик // Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии: Сб.научн.тр.- Архангельск, 1996, С. 258-261.

14. Ермолов А.С. Искусственное питание в неотложной хирургии и травматологии [Текст] / Под общей ред. А. С. Ермолова, М. М. Абакумова. – М.: НИИ скорой помощи им. Склифосовского, 2001.- 389 с.

15. Инсульт. Клиническое руководство [Текст]/ Дэвид О. Виберс, Валерий Фейгин, Роберт Д. Браун // Пер. с англ. – 2-е изд., исправ. и дополн.- М.: Издательство «БИНОМ»; Спб.: «Издательство «Диалект», 2005.- 608 с.

16. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных [Текст] / Ч. П. Ворлоу, М.С. Денис, Ж. ван Гейн, Г. Ж. Ханкий, П. А. Сандеркок, Ж. М. Бамфорд, Ж. Вордлау. Пер. с англ. - С-Пб, 1998.-629 с.

17. Карли Ф. Метаболический ответ на острый стресс [Текст] // Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии: Сб.научн.тр.- Архангельск, 1996.- С. 31-33.

18. Карпюк В.Б. Лабораторные критерии оценки NO синтетазной активности у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга [Текст] /

- В.Б.Карпюк, Ю.С.Черняк, М.Г.Шубин// Клиническая лабораторная диагностика.- 1998.- №8.-С40.
19. Кемпбелл И. Раннее послеоперационное питание - за и против [Текст] // Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии: Сб.научн.тр.- Архангельск,1996.- С. 195-199.
20. Кобалава Ж. Д. Прогресс во вторичной профилактике инсультов (основные результаты исследования PROGRESS) [Текст] / Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия,2001, 10(4), С. 39 - 42
21. Костюченко А.Л. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине [Текст] / А.Л. Костюченко, Э.Д. Костин, А.А. Курыгин.- С-Пб, 1996.-330 с.
22. Костюченко А.Л. Принципы интенсивной терапии тяжелых органических дисфункций и последовательно развивающейся органной несостоятельности [Текст] /А.Л.Костюченко // Состояние и перспективы развития анестезиологии и реаниматологии: Сб.научн.тр - С-Пб, 1996. -С. 43-48.
23. Костюченко А.Л. Энтеральное клиническое питание в интенсивной медицине [Текст] / А.Л.Костюченко, В.М.Луфт. –С-Пб.: Нормедиздат, 2000.- 46 с.
24. Костюченко А.Л. Энтеральное искусственное питание в клинической медицине [Текст] / А.Л. Костюченко, О. Г. Железный, А. К. Шведов - Петрозаводск ИнтелТек, 2001.- 202 с.
25. Лейдерман И.Н. Ранняя диагностика и методы коррекции синдрома гиперметаболизма у больных с полиорганной недостаточностью: автореф. дис..... канд. мед. наук: 14.00.37: защищена 12.02.1997/ И.Н.Лейдерман, Уральская государственная медицинская академия. - Екатеринбург,1997.-29 с.
26. Луфт В.М. Клиническое питание в интенсивной медицине [Текст] / В.М. Луфт, А.Л. Костюченко. – С-Пб.: Нормедиздат, 2002.-176 с.

27. Луфт В.М. Руководство по клиническому питанию больных в интенсивной медицине [Текст] / В.М. Луфт, А.Л. Костюченко, И.Н.Лейдерман. - СПб. – Екатеринбург: Фарм Инфо, 2003.- 324 с.
28. Марино Пауль Л. Интенсивная терапия: пер. с англ.доп. [Текст]/ Пауль Л. Марино //гл. ред. А. И. Мартынов –М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998.- 250 с.
29. Меерсон Ф. З. Адаптационные реакции повреждённого организма [Текст] // Физиология адаптационных процессов: Руководство по физиологии.- М.:Наука,1986.-С481-491.
30. Плам Ф.Диагностика ступора и комы. [Текст] / Ф. Плам, Д.Познер.- М., 1986.-155 с.
31. Попова Т.С. Парентеральное и энтеральное питание в хирургии [Текст] / Т.С. Попова, Т.Ш. Тамазашвили, А.Е. Шестопапов: М., 1996.-230 с.
32. Попова Т.С. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях [Текст] / Т.С. Попова, Т.Ш. Тамазашвили, А.Е. Шестопапов, И.Н. Лейдерман: М., 2002.- 319 с.
33. Признаки белково - энергетической недостаточности у больных геморрагическими инсультами [Текст] /Иванина Т. А., Евтеева Е. А., Сеньчуков С.В., Петриков С. С // Материалы пятого международного конгресса по парентеральному и энтеральному питанию. - М., 2001. – С. 43 – 44.
34. Репин В.Н. Раннее энтеральное питание как метод интенсивной терапии при деструктивном панкреатите [Текст] / В.Н. Репин, Л.Э. Дворецкий, Н.М. Возгомент// Вестник интенсивной терапии.- 2000.- №4.- С.42-44.
35. Салтанов А.И. Оценка питательного статуса в анестезиологии и интенсивной терапии [Текст] / А.И. Салтанов, О.А. Обухова, Э.Г. Кадырова // Вестник интенсивной терапии. – 1996. - № 4. – С. 42 – 49.
36. Самуэльс М. Неврология [Текст] / М. Самуэльс, Т. Акино, Д. Хайер - М.: Практика, 1997.- 638 с.

37. Старченко А.А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга [Текст] / А.А Старченко. – С-Пб.: Нормедиздат, 2001.- 328 с.
38. Старченко А.А. Клиническая нейрореаниматология. [Текст] /А.А.Старченко. – С-Пб.- 2002 – 86 с.
39. Сеньчуков С.В. Применение пектинов в комплексной программе энтерального питания нейрореанимационных больных [Текст]/ С. В. Сеньчуков, Е. Б. Лазарева Е // Материалы пятого международного конгресса по парентеральному и энтеральному питанию. - М., 2001. – С. 71 – 72.
40. Синдром острой церебральной недостаточности (ОЦН) [Текст]/ Белкин А. А., Зислин Б. Д., Лейдерман И. Н., Доманский Д.С // Интенсивная Терапия.- 2006.- №3(7), 127-134 с.
41. Титова Г.П. Морфофункциональные нарушения в тонкой кишке при острой обтурационной непроходимости [Текст] / Г.П. Титова, Г.А. Платонова, Т.С. Попова // Архив Патологии.- 1999.- № 2.- С. 27-30.
42. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины [Текст] / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер.- М.: Медиа Сфера, 1998.- 560 с.
43. Хилько В. А. Концепция адаптивной функциональной доминанты ЦНС в клинической нейрохирургии [Текст]/ В. А. Хилько, А. А. Старченко, А. Н. Хлуновский // Поленовские чтения. 1996. Вып.1. С. 23-26.
44. Хлуновский А. Н. Концепция болезни повреждённого мозга [Текст] /А. Н. Хлуновский, А. А. Старченко.- С-Пб.: Лань, 1999.-253 с.
45. Шевченко В. П. Сравнительная характеристика некоторых пищевых смесей в искусственном лечебном питании больных [Текст] / В. П. Шевченко, А.Е. Шестопалов, В.Б. Яковлев // Военно - медицинский журнал.- 1996.- № 3.- С.39-43.
46. Шевченко В.П. Динамика показателей белкового обмена в ранний послеоперационный период при энтеральном зондовом питании [Текст] / В.П.

- Шевченко, А.Е. Шестопапов// Военно-медицинский журнал.- 1997.-№ 11.- С.69.
47. Шестопапов А.Е. Энтеральная коррекция метаболических нарушений с использованием смеси "Нутрилан МСТ" в интенсивной терапии перитонита [Текст] / А.Е Шестопапов, Н.А. Ефименко, В.Г. Пасько // Вестник интенсивной терапии.- 1998.- № 3.- С. 45-50.
48. Шестопапов А.Е. Роль энтерального питания в профилактике и лечении полиорганной недостаточности при перитоните [Текст] / А.Е Шестопапов, Т.С. Попова, И.И. Ушаков // Первый Московский международный конгресс хирургов: Сб. научн. тр.- М., 1995.- С. 28-29.
49. Шестопапов А.Е. Современные принципы интенсивной терапии гнойно-септических состояний [Текст] / А.Е Шестопапов, А.И Григорьев // Возможности и перспективы совершенствования диагностики и лечения в клинической практике: Сб. научн. тр.-М.,1997.- С. 89-90.
50. Шестопапов А.Е. Искусственное лечебное питание в интенсивной терапии перитонита. – автореф. дис. ...д-ра мед.наук: 14.00.37:защищена 02.02.1991 /А.Е.Шестопапов, ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. – М., 1991. – 47 с.
51. Шестопапов А.Е. Искусственное лечебное питание в интенсивной терапии и реанимации [Текст] / А.Е. Шестопапов, Н.А. Ефименко, В.Г. Пасько. – М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко ,2000. – 68 с.
52. Шестопапов А.Е. Энтеральная коррекция полиорганной в интенсивной терапии разлитого гнойного перитонита [Текст] / А.Е. Шестопапов, Т.С. Попова, И.И. Ушаков // Анестезиология и реаниматология. – 1993. -№ 6. –С. 76.
53. Ackerman M. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis and Nutritional Support [Text] / M. Ackerman, N. Evans, E. Ecklund // Crit. Care Nurs. Clin. of North Am. - 1994. - Vol 6. – P. 321 - 340.
54. AKE recommendations.- Berlin-Viena, 2000.- 4 p.
55. A randomized prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke [Text] / B.

Norton , M. Homer-Ward, M. T. Donnelly, R. G. Long, G. K. T. Holmes // Br Med J – 1996.- Vol. 312.- P.13-16.

56. Axelsson K. Nutritional status in patients with acute stroke [Text] / K. Axelsson, K. Asplund, A. Norberg, I. Alafusoff // Acta Med Scand. – 1988.-Vol. 224.-P.217-219.

57. Barton R. The hypermetabolism multiple organ failure syndrome [Text] / R. Barton, F. Cerra // Chest. - 1989. – Vol. 5. – P. 1153 - 1160.

58. Barduzku J., M .D., Georgiadis D., M.D., Kollmar R., M.D. Department of Neurology, University of Heidelberg, Germany. Y. Neurosurg./ Indirect Calorimetry // 2004.- Vol. 100.- P100

59. Bannister R. Brain and banisters clinical neurology [Text] / Roger Bannister. Oxford university press, 1992 – p 365.

60. Bone R. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome : what we do and do not know about cytokine regulation [Text] //Critical Care Medicine.- 1996.- Vol. 24, N 1- P.163-72.

61. Botha A.J. Postinjury neutrophil priming and activation states: therapeutic challenges [Text] / A.J. Botha, E.E. Moore, B. Fontes // Shock. - 1995. – Vol. 3, N 3. - P.157-166.

62. Boulanger B. What are the clinical determinants of early energy expenditure in critically injured adultes? [Text] / B. Boulanger, R. Nayman, R. Mc Clean // J - Trauma. - 1994. – Vol. 37, N. 6. - P. 969 - 974.

63. Braga, M. Artificial nutrition after major abdominal surgery: Impact of route of administration and composition of diet [Text] / M. Braga, L. Gianotti, A. Vignali // Critical Care Medicine. – 1998. – Vol. 26, N 1. – P. 24-30.

64. Brandi LS. Energy expenditure and severity of injury and illness indices in multiple trauma patients [Text] / LS. Brandi, L. Santini, R. Bertoli // Crit Care Med. – 1999. – Vol. 27,N 12. – P.2684-2689.

65. Bucci MN. Elevated intracranial pressure associated with hypermetabolism in isolated head trauma [Text] / MN. Bucci, RE. Dechert, DK. Arnoldi // *Acta Neurochir (Wien)*. – 1988. – N 93. – P. 133-136.
66. Buchman T. Multiple organ failure [Text] / T.Buchman // *Curr - Opin - Gen - Surg*.- 1993. - P.26 - 31.
67. Bursztein S. Energy metabolism, Indirect Calorimetry and Nutrition [Text] / S. Bursztein, D. Elwyn, J. Askanazi –New York: Williams and Wilkins, 1989. –P.354.
68. Campillo B. Aging, energy expenditure and nutritional status: evidence for denutrition related hypermetabolism [Text] / B. Campillo, P. Bories, M. Devanlay // *Ann-Nutr- Metab*. - 1992. – Vol. 36, N 5-6. - P. 265 - 272.
69. Calvin L. Energy balance and carbohydrate metabolism in infection and sepsis [Text] // *Am. J. Clin. Nutr*. – 1977.-Vol.30.-P. 1301-1310.
70. Carr C. Randomised trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection [Text] / C. Carr, EKD. Ling, P. Boulos // *BMJ*. – 1996. – Vol. 312. – P. 869-871.
71. Cerra F. Hypermetabolism, organ failure and metabolic support [Text] // *Surgery*. - 1987. – Vol.101. – P .1- 14.
72. Cerra F. Multiple organ failure syndrome [Text] / F.Cerra// - California, 1989. – P. 1- 25.
73. Cerra F. Multiple Organ Failure Syndrome [Text] // *Hosp. Pract*.- 1990. – Vol. 25. -P. 169 - 176.
74. Cerra F. Hypermetabolism - organ failure syndrome : metabolic response to injury [Text] / F.Cerra // *Surgery*. – 1991. – Vol. 185. – P. 47 - 55.
75. Cerra F. Applied nutrition in ICU patients: a consensus statement of the American College of Chest Physicians [Text] / F. Cerra, M.R. Benitez, G.L. Blackburn // *Chest*. – 1997. – Vol. 111. – P. 769-778.
76. Chalmers J. P. The relative roles of the aortic and carotid sinus nerves in the rabbit in the control of respiration and circulation during arterial hypoxia and

- hypercapnia [Text] / J. P. Chalmers, J. J Korner, S. W Witte // J. Physiol.-1967.- Vol.188.- P. 435-450.
77. Cuthbertson DP. Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs [Text] / D.P.Cuthbertson // Q J Med . – 1932. – Vol. 25. – P.233-246.
78. Cuthbertson D.P. Post-shock metabolic response [Text] / D.P. Cuthbertson // Lancet. – 1942. –Vol. 1. – P.433-437.
79. Cuthbertson D.P. Physical injury and its effects on protein metabolism [Text] / D.P. Cuthbertson, H.N. Munro, J.B. Allison // Mammalian protein metabolism. –1964. – Vol. 3. - P.373-414.
80. Dabrowski G.P. Practical nutritional management in the trauma intensive care unit [Text] / G.P. Dabrowski, J.L. Rombeau // Surg Clin North Am. – 2000. – Vol. 80, N 3. –P.921-932.
81. Daly J.M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer [Text] / J.M. Daly, F.N. Weintraub, J. Shou // Ann. Surg.. – 1995. –Vol. 221. – P. 327-338.
82. Dynamics of protein nitration in cells and mitochondria [Text] / K. S., Aulak, T. Koeck, J.W. Crabb and D.J. Stuehr // J. Physiol. Heart Circ.Physiol.-2004.- Vol.286- P.30-38.
83. Deutschman C. S. Physiology and Metabolism in closed head injury [Text] // World J. Surg.-1987.-Vol.11, №2.- P. 182-193.
84. De-Souza. Pharmacological nutrition after burn injury [Text]/ De Souza // Journal of Nutrition. –1998. - Vol. 128, N 5. -P. 797-803.
85. Deitch EA. The gut as a portal of entry for bacteremia: Role of protein malnutrition [Text] / EA. Deitch, J. Winterton, L. Ma // Ann Surg.. –1987. – Vol. 205. –P. 681-692.
86. Deitch EA. Does the gut protect or injure patients in the ICU? [Text] // Perspect Crit Care. – 1988. – Vol. 1. –P.1-31.

87. Deitch E.A. Zymosan- induced bacterial translocation: A study of mechanisms [Text] / EA. Deitch, RD. Specian, MB. Drisham // Crit Care Med. –1992. – Vol. 20. – P. 782-788.
88. DeJonghe B. A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: What is prescribed ? What is delivered? [Text] / B. DeJonghe, C. Appere-De-Vechi, M. Fournier // Crit Care Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 8-12.
89. Della Corte F. Provocative hypothalamopituitary axis tests in severe head injury: Correlations with severity and prognosis [Text] / F. Della Corte, A. Mancini, F. Gallizzi // Crit Care Med.- 1998. – N 27.- P. 1419-1426.
90. Dereck L. MLS Locating and Appraising Systematic Data [Text] / L. Dereck, M. D. Hunt, K. A. McKibbon // Annals of Internal Medicine. – 1997. – Vol. 126. – P. 532-538.
91. Furst P. New strategies in clinical nutrition/ P.Furst [Text] // Perit. Dial. Inter. – 1996. – Vol. 16. – P. 28-35.
92. Fink M.P. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a round table conference held in Brussels [Text] / M. P. Fink, and T. W. Evans // Intensive Care Med. -2002. Vol. -28.- P.- 369-375.
93. Gabay C. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. [Text] / C..Gabay, I. Kushner// The New England Journal of Medicine. - 1999. – Vol. 340, N 6. - P.448-454.
94. Gerlach H. Ischemia / hypoxia - induced cell damage mediated by induced receptor - ligand interaction of TNF [Text] / H. Gerlach, M. Gerlach, T. Kerner // Intensive Care Medicine. – 1994. – Vol. 20. – P. 243.
95. Griffiths RD. Manipulating the metabolic response to injury [Text] / RD. Griffiths, CJ. Hinds, RA. Little // Br Med Bull. – 1999. – Vol. 55, N 1. –P.181-95.
96. Garcia-Lorda P. Cytokine-driven inflammatory response is associated with the hypermetabolism of AIDS patients with opportunistic infections [Text] / P. Garcia-Lorda, P. Serrano, MJ. Jiminez-Expozito // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2000. –Vol. 24, N 6. – P.317-322.

97. Giovannini I. Substrate supply as determinant of O₂ extracton in sepsis and nonseptic trauma [Text] / I. Giovannini, C. Chiarla, G. Boldrini // Nutrition. – 1993. – Vol. 9. - P.33-36.
98. Goris R. Mediators of multiple organ failure [Text] // Intensive Care Medicine. - 1990. – Vol. 16 - P. 192 - 196.
99. Griffiths RD. Manipulating the metabolic response to injury [Text] / RD. Griffiths, CJ. Hinds, RA. Litje // Br Med Bull. – 1999. –Vol 55, N 1. – P. 181-195.
100. Grimble R.F. Interactions between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation [Text] // Cli.Sci. –1996. – Vol. 91. – P. 121-130.
101. Grimble R.F. Inflammatory status and insulin resistance [Text] / R.F. Grimble // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.- 2002. – Vol. 5.- P. 551-559.
102. Gupta S. Early nutritional consequences of head injury in the rat / [Text] S.Gupta, C.Moinard, V.Besson // Clinical Nutrition. - 2002. – Vol. 21, Supp 1. - P. 24.
103. Greet Van den Berghe. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? [Text] // Clin Invest. 2004 November 1;114(9):1187-1195.
104. Haasman O. Combiined enteral-parenteral nutrition in drain – injured patients. Acomparative study [Text] / K. O Voseback, R. Easparti // Intensive Care Med. – 1985.- Vol. 11, №2.- P. 80-84.
105. Haider W. Metabolic changes in the course of severe acute brain damage [Text] / W. Haider, F Lackner, W. Schlick // Eur J Intensive Care Med.- 1975. – Vol. 1. - P. 91-96.
106. Hart DW. Determinants of skeletal muscle catabolism after severe burn [Text] / DW. Hart, SE. Wolf, DL. Chinkes // Ann Surg. – 2000. – Vol 232, N 4. – P. 455-465.
107. Hart DW. Persistence of muscle catabolism after severe burn [Text] / DW. Hart, SE. Wolf, DL. Chinkes // Surgery. – 2000. –Vol 128, N 2. – P.312-319.
108. Heart and Stroke Statistical Update. [Text] // American Heart Association, 2000.-28 p.

109. High glucose induces ventricular instability and increases vasomotor tone in rats. [Text] / D Amico M., Marfella R, Narro F, Di Filippo C, De Angelis L, Berrino L, Rossi F, Giugliano D. // Diabetologia.- 2001. Vol.44. - P.464-470.
110. Hill AG. Initiators and propagators of the metabolic response to injury [Text] // World J Surg. – 2000. –Vol. 24, N 6. –P.624-629.
111. Heyland DK. Total parental nutrition in the critically ill patient. A meta-analysis [Text] / DK. Heyland, S. MacDonald, L. Keefe // JAMA. – 1998. – Vol. 280. – P. 2013-2019.
112. Heyland DK. Total parenteral nutrition in the surgical patient: A meta-analysis [Text] / DK. Heyland, M. Montalvo, S. MacDonald // Can J Surg. – 2001. – Vol. 44. – P. 102-111.
113. Hijdra A., Van Givn J. Early death from rupture of an intracranial aneurysm [Text] / A. Hijdra, J. Van Givn // J Neurosurg. -1982. - Vol.57.-P.765-8.
114. Hill G.L. Disorders of Nutrition and Metabolism in Clinical Surgery. Understanding and Management [Text] / G.L.Hill // London - Churchill Livingstone, 1994. –374 p.
115. Hunter J. A treatise on the blood, inflammation and gunshot wounds [Text] / J.Hunter // London: George Nicol, 1794. – 190 p.
116. Influence of nutrition status on clinical outcome after acute stroke. Gariballa S.E., Parker S. G., Taub N. and Castleden C. M., Selly Oak Hospital, Birmingham, United Kingdom.- Electronic resource: C.A. Dyer@bham.ac.uk.
117. Ishibashi N. Optimal protein requirements during the first two weeks after the onset of critical illness [see comments] [Text] / N. Ishibashi, LD. Plank, K. Sando // Crit Care Med. – 1998. – Vol. 26. – P.1529-1535.
118. Joliet P. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach [Text] / P. Joliet, C. Pichard, G. Biolo // Intensive Care Medicine. – 1998. – Vol. 24. – P. 848-859.

119. Kim FJ. Reperfused gut elaborates PAF that chemoattracts and primes neutrophils [Text] / FJ. Kim, EE. Moore, FA. Moore // J Surg Res. – 1995. – Vol 58. – P. 636-640.
120. King BK. Route and type of nutrition influence mucosal community to bacterial pneumonia [Text] / B.K. King, KA. Kudsk, J. Li // Ann Surg. – 2001. – Vol. 21. – P. 123-129.
121. Kinney JM. Metabolic response of the critically ill patient [Text]/ JM Kinney // Crit Care Clinics. – 1995. – Vol 11, N. 3. - P. 569-685.
122. Klein S. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions [Text] / S. Klein, J. Kinney, K. Jeejeebhoy // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 1997. – Vol 21. – P. 133-156.
123. Kudsk K.A. Gut mucosal nutritional support - enteral nutrition as primary therapy after multiple system trauma [Text] // Gut. - 1994. – Vol. 35. - P. 52-54.
124. Lin B.;Hiperglykemia triggtrs massivt neutrophil deposition in brain following transient ischemia in rats [Text] / Lin B., Ginsberg MD, Busto R, Li L .// Neurosci Lett 2000, 278:1-4.
125. McClain C.J. Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injures [Text] / C.J McClain, D. Cohen, R. Phillips // J Lab Clin Med.- 1989. – Vol. 13. - P. 5-12.
126. McClave SA. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis [Text] / SA. McClave, LM. Greene, HL. Snider // JPEN J Parenter Nutr. – 1997. – Vol 21. – P. 14-20.
127. McCowen, K. C. Stress-induced hyperglycaemia [Text] / K. C. McCowen, A. Malhotra and B. R Bistrian // Crit. CareClin. -2001.- Vol 17.- P.107-124.
128. Mainous M. The gut: a cytokine -generating organ in systemic inflammation [Text] / M. Mainous, W. Ertel, I. Chaudary // Shock. - 1995. – Vol. 4, N 3. - P. 193-209.
129. Mizock, B.A., Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature [Text].// Am. J.Med. -1995- 98:75-84.

130. Marshall J. Multiple Organ Dysfunction Score: descriptor of a complex clinical outcome [Text] / J. Marshall, D. Cook, N. Christou // Critical Care Medicine.- 1995.- Vol. 23, N.10. - P.1638-1651.
131. Marshall J. The gastrointestinal tract: the “ undrained abscess “ of multiple organ failure [Text] / J. Marshall, N. Christou, J. Meakins // Ann. Surg.- 1993. – Vol. 218, N 2. - P. 111 - 119.
132. Matsui J. Nutritional, hepatic and metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor in rats receiving total parenteral nutrition [Text] / J. Matsui, R.G. Cameron, G.C. Kuo // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104. – P. 235-243.
133. Mault I. Energi balance and outcome in critically ill patients: Results of a multicenter, prospective randomized trial bi the ICU Nutrition Studi Group. [Text] / I. Mault // IPEN.- 2000.- Vol. 24.- P. 4.
134. McDonald WS. Immediate enteral feeding in burn patiens is safe and effective [Text] / WS. McDonald, CW Jr. Sharp, EA. Deitch // Ann Surg. – 1991. – Vol. 213. – P. 177-183.
135. Meakins J. The gastrointestinal tract: the “ motor “ of MOF [Text] / J. Meakins, J. Marshall // Arch. Surg. - 1986. – Vol. 121. – P. 197-201.
136. Meir- Hellman A. The relevance of measuring O2 supply and O2 consumption for assessment of regional tissue oxygenation [Text] / A. Meir- Hellman, L. Hannemann // Advances in Exp. Medicine and Biology. - 1994. – Vol. 345- P. 741-746.
137. Messori A. Bleeding and pneumonia intensive care patients given ravitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analisis of randomised controlled trials [Text] / A. Messori, S. Trippoli, M. Vaiani // BMJ. – 2000. – Vol. 321. – P. 1103.
138. Moore FD. Bodily changes in surgical convalescence [Text] // Ann.Surg. –1953. – Vol. 137. – P. 289-315.
139. Muller T.F. Immediate metabolic effects of different nutritional regimens in critically ill medical patients [Text] / T.F. Muller, A. Muller // Intensive Care medicine. - 1995. – Vol. 21. - P.561-566.

140. Muller MJ. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis [Text] / MJ. Muller, J. Bottcher, O. Selberg // Am J Clin Nutr. – 1999. – Vol 69 (6). – P. 1194-201.
141. Nutrition and metabolism. Chapter 3 [Text] / J. Stanley, J.R Smith, C. David Frankenfield and Wiley W. Souba // Greenfield's Surgery: Scientific principles and practice, Fourth edition.-2002.-Vol.13.- P.53 – 75.
142. Nutritional status and clinical outcome in acute cerebral infarct [Text] / Davalos A., Ricart W. Gonsalez-Huix F., Molins A., Genis D // Cerebrovasc Dis. – 1994.- 4:239.
143. Nutritional support for head-injured patients. [Review] [Text] / T. Yanagawa, F. Bunn, I. Roberts, R. Wentz, A. Pierro // Cochrane Database of Systematic Review [computer file].- 2000.- N 2.- CD001530.
144. Normalizing of hiperglicaemic damage [Text] / T. Nishikawa, D. Edelstein, X.L. Du, S. Yamagishi, T. Matsumara, Y. Kaneda, M.A.Yorek // Nature.- 2000.- Vol. 404.-P. 787-790.
145. Nordenstrom J. Nitrogen balance during total parenteral nutrition: glucose vs. fat [Text] / J. Nordenstrom, J. Askanazi, DH. Elwyn // Ann Surg. – 1983. – Vol. 197. – P. 27-33.
146. Noordenbos J. Enteral nutritional support and wound excision and closure do not prevent postburn hypermetabolism as measured by continuous metabolic monitoring [Text] / J. Noordenbos, JF. Hansbrough, H. Gutmacher // J Trauma. – 2000. –Vol. 49, N 4. – P. 667-671.
147. Pepe JL. The metabolic response to acute traumatic brain injury and implications for nutritional support [Text] / JL. Pepe, CA. Barba // J Head Trauma Rehabil. – 1999. –Vol. 14, N 5. – P. 462-474.
148. Petit J. Perspective indication of enteral or parenetral nutrition during pre- and post-operative periods [Text] / J. Petit, N. Kaeffer, P. Dechelotte // Ann- Fr- Anesth- Reanim. - 1995. – Vol. 14, Suppl.2. - P. 127-136.

149. Pingleton SK. Nutrition in chronic critical illness [Text] // Clin Chest Med. – 2001. – Vol 22, N 1. – P. 149-163.
150. Quirk J. Malnutrition in critically ill patients in intensive care units [Text] // Br J Nurs. – 2000. – Vol. 9, N 9. – P. 537-541.
151. Revhaug A. Acute catabolic states [Text] / Berlin:Springer Verlag, 1996.- 299 p.
152. Rixen D. “Sepsis\SIRS”, physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma ctical illness [Text] / D. Rixen, J.H. Siegel, H.P. Friedman // Journal of Trauma. – 1996. – Vol. 41, N 4. – P. 581-598.
153. Roberts PR. Nutrition in the head-injured patients [Text] // New Horiz. - 1995. – Vol. 3. - P. 506-517.
154. Roberts P.R. Diarrhea does not alter impaired small bowel absorption following trauma [Text] / P.R Roberts, J.W. Meredith, K. Black // J Parenter Enteral Nutr. - 1993. – Vol. 17. - P. 69.
155. Robertson C. S. Steroid administration and nitrogen excretion in the head injured patients [Text] / C. S. Robertson, G. L Clifton, J. C Goodman // J. Neurosurg.- 1985.- Vol. 63, № 5.- P 714-720.
156. Rodriguez D. Nutrition in patients with severe burns: state the art [Text] / D. Rodriguez // J. of Burn Care and Rehabilitation. – 1996. – Vol. 17, N.1. – P. 62-69.
157. Rodrigues DJ. Is measured nergy expenditure correlated to inlury severity score in major trauma patients? [Text] / D.J. Rodrigues, W. Sandoval, F.W. Clevenger // J Surg Res.- 1995. – Vol. 59. - P. 455-459.
158. Saatman K.E. Insulin-like growth factor-1 (ILGF-1) improves both neurologic motor and cognitive outcome following experimental brain injury [Text] / K.E Saatman, P.C. Contreras, D.H. Smith // Exp Neurol.- 1997. – N 147. - P. 417-427.

159. Shalab L., Freisetzung von Noradrenalin aus den isolierten durhstromten Herzen bei akuter Anoxie und nach Gabe von Stoffwechselgiften [Text] / A. Wollenberger // Acta Biol. Med. Germ. 1967.- Bd. 19.- S.939.
160. Senfleben U. Cerebral protection. The role of nutritional therapy [Text] / U. Senfleben, U. Suchner // Anaesthesist. – 2000. – Vol. 49, N 4. – P.340-344.
161. Souba W.W. Cytokine control of nutrition and metabolism in critical illness [Text]/ W.W. Souba // Curr-Probl-Surg. –1994. –Vol. 31. – P. 577-643.
162. Stratton R.J. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment [Text] / R.J.Stratton, C.J.Green, M.Elia. –Cabi Publishing, 2002. -648 p.
163. Spapen H., Diltor M., Van Malderen C., Opdenacker G., Suys E., Huyghens L., [Text] / Neurologic impairment //Clinical Nutrition,- 2001.- Vol. 12. – P.13-22.
164. Suchner U. Enteral versus parenteral nutrition: effects on gastrointestinal function and metabolism [Text] / U. Suchner, U. Senfleben, T. Eckart // Nutrition. – 1996. – Vol. 12. – P.13-22.
165. Sunderland P.M. Estimating energy expenditure in traumatic brain injury: Comparison of indirect calorimetry with pPredictive formulas [Text] / P.M Sunderland, P. Heilbrun // Neurosurgery. - 1992. – Vol. 31. – P. 246-253.
166. Suttman U. Tumor necrosis factor, interleukin-6, and epinephrine are associated with hypermetabolism in AIDS patients with acute opportunistic infections [Text] / U. Suttman, M. Holtmannspotter, J. Ockenga // Nutr Metab. – 2000. – Vol. 44, N 2. – P.43-53.
167. Taylor S.J. Prospective randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury [Text] / S.J Taylor, S.B Fettes, C. Jewkes // Crit Care Med. - 1999. – Vol. 27. - P. 2525-2531.
168. Tracey K. Cytokines and Metabolism [Text] / K. Tracey, A. Ceranu. - New York, 1990. –140 p.

169. Trager K. The effect of hepatosplanchnic circulation in treatment of trauma and sepsis. Beyond O₂-supply O₂-uptake relationship? [Text] / K. Trager, A. Brinkmann, M. Georgieff // *Anaesthesist*. – 2000. – Vol. 49, N 5. – P. 451-454.
170. Tsujinaka T. Modulation of muscle protein in disseminated intravascular coagulation [Text] / T. Tsujinaka, T. Homma, C. Ebisui // *Eur - Surg - Res*. – 1995. – Vol 27, N. 4. – P. 227 - 233.
171. Twyman D. Nutritional management of the critically ill patient [Text] // *Crit Care Clin*. – 1997. – Vol. 13. – P. 39-49.
172. Van den Berghe G. Intensive insulin therapy in critically ill patients [Text] / G. Van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers // *The New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol 345, N.19. – P.1359-1367.
173. Van den Berghe G., et al. A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin- like growth factor I axis during protracted critical illness [Text] / Van den Berghe G., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 2000-85: 183-192.
174. Walsh T. S. Recent advances in gas exchange measurement in intensive care patients [Text] / Walsh T. S. // *Br J Anaesth* -2003.-Vol. 91.- P. 120-150.
175. Webster N.R Nutrition in the critically ill patient [Text] / N.R Webster and H.F. Galley // *J.R.Coll.Surg.Edinb.*– 2000.-Vol.45.- P.373-379.
176. Wilson RF. The nutritional management of patients with head injuries [Text] / RF. Wilson, C. Dente, JG. Tyburski // *Neurol.Res*. – 2001. – Vol 23, N 2-3. – P.121-128.
177. Wilson RF. Metabolic response and nutritional therapy in patients with severe head injuries [Text] / RF. Wilson, JG. Tyburski // *J Head Trauma Rehabil*. – 1998. – Vol. 13. – P. 11-27.
178. Wilson R. The nutritional management of patient with head injuries [Text] / R. Wilson, C. Dente, J. Tyburski // *Neurological Research*, 2001.- Vol. 23.- P. 12-128.