

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Третьякова Елена Павловна

ВЛИЯНИЕ СТАРТОВОЙ ЭНТЕРАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ НА ТЕЧЕНИЕ
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗЛИЧНОЙ
ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Шень Наталья Петровна

Тюмень - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И МЕТОДЫ ЕЁ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Гастроинтестинальная недостаточность у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии: история изучения и данные последних лет	10
1.1.1. Терминология и классификация	11
1.1.2. Влияние гастроинтестинальной недостаточности на результаты интенсивной терапии	13
1.2. Направления интенсивной терапии гастроинтестинальной недостаточности: исторический аспект и современный взгляд	16
1.2.1. Достижение энтеральной автономии	17
1.2.2. Фармаконутриенты в интенсивной терапии гастроинтестинальной недостаточности	18
1.2.3. Время начала энтерального питания у детей с гастроинтестинальной недостаточностью	23
1.2.4. Выбор качественного состава стартового раствора для начала энтерального питания	24
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
2.1. Организация, структура и дизайн исследования	27
2.2. Характеристика исследуемой популяции	29
2.3. Методы исследования	32
2.4. Методы статистической обработки материала	41

Глава 3. ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ...	44
3.1. Проявления гастроинтестинальной недостаточности у исследуемой популяции пациентов	44
3.2. Особенности проведения энтеральной поддержки в исследуемой популяции	48
3.3. Взаимосвязь гастроинтестинальной недостаточности с общим состоянием пациентов и течением заболевания	52
3.4. Оценка способности пациентов к достижению энтеральной автономии	54
Глава 4. ВЛИЯНИЕ СТАРТОВОЙ ЭНТЕРАЛЬНОЙ ДИЕТЫ НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	58
4.1. Влияние стартовой энтеральной диеты на способность кишечника к обеспечению энергопотребности	58
4.2. Влияние стартовой энтеральной диеты на частоту развития осложнений, связанных с гастроинтестинальной недостаточностью	63
4.3. Сравнение эффективности применения стартовых диет	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	71
ВЫВОДЫ	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	80
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	84

Введение

Актуальность проблемы

Различные проявления гастроинтестинальной недостаточности довольно часто встречаются у детей в критическом состоянии. [13; 101]. Известно, что развитие тяжёлой гастроинтестинальной недостаточности ассоциировано с более серьезным течением заболевания и повышенной летальностью [102; 53]. Своевременная диагностика и целенаправленная терапия гастроинтестинальной недостаточности необходимы для улучшения результатов лечения критических состояний у детей.

Энтеральное питание, назначаемое в остром периоде заболевания, даже совсем в небольших объемах, прежде всего, обеспечивает трофическую функцию, и в большей степени является субстратом для восстановления нормальной функции пищеварения, нежели источником питания для всего организма [133; 154; 147]. В связи с этим стартовый состав энтерального питания имеет большое значение [32; 8; 93; 45]. На сегодняшний день рекомендации относительно стартовой формулы для энтеральной поддержки в остром периоде критического состояния не имеют единства. Большинство клинических руководств по нутритивной поддержке рассматривают в качестве старта трофическое питание стандартными полимерными диетами, а при их непереносимости назначение олигомерных или элементных формул [25; 149; 38; 44]. В некоторых работах показана эффективность мономерных формул, электролитных растворов или глюкозы [1; 8]. В Российском протоколе нутритивной терапии детей в критических состояниях рекомендуется стартовать с глюкозы с переходом на иммуномодулирующие формулы [18].

В педиатрической практике стартовая нутритивная поддержка является важным методом лечения критического состояния. Она направлена как на

сохранение целостности самого кишечника, так и на благополучие всего организма. Оптимальный доступ и сроки начала введения питательных веществ являются предметом интенсивных дискуссий и исследований [74; 95; 70]. В целом, популяция детей в отделениях интенсивной терапии, нуждающихся в выборе стартовой нутритивной поддержки, неоднородна, в связи с этим необходим детальный подход к индивидуализации процесса с целью улучшения клинических результатов. Таким образом, стартовая нутритивная поддержка является важным методом лечения критического состояния, направленным как на сохранение целостности самого кишечника, так и на благополучие всего детского организма. Полиморфизм мнений и рекомендаций относительно подходов к этому вопросу требует дальнейшего изучения, что явилось поводом для нашего исследования.

Цель исследования:

изучить влияние стартовой нутритивной поддержки на течение гастроинтестинальной недостаточности у детей в критическом состоянии.

Задачи исследования:

1. Провести оценку и сформулировать основные особенности течения гастроинтестинальной недостаточности у детей в критическом состоянии.
2. Выявить основные факторы, обеспечивающие энтеральную автономию у детей с гастроинтестинальной недостаточностью в ОРИТ.
3. Оценить прогностическую значимость шкалы гастроинтестинального повреждения у детей в критическом состоянии с гастроинтестинальной недостаточностью.
4. Установить риски, связанные с назначением мономерной электролитной смеси в качестве стартового питания у детей в критическом состоянии.

5. Определить эффективность стартовых диет на основании продуктов с элементным составом в сравнении с мономерными электролитными диетами.

Положения, выносимые на защиту:

1. Особенностью течения критического состояния у детей является неспособность к полноценному усвоению энтерального питания и его непереносимость, сопровождающаяся повышением интраабдоминального давления.

2. Противопоказанием к наращиванию объема энтерального питания и перехода от трофического питания к более значимым объемам является интраабдоминальная гипертензия на фоне нарушений гемодинамики и транспорта кислорода.

3. Шкала гастроинтестинального повреждения у детей демонстрирует связь гастроинтестинальной недостаточности с необходимостью повторного назначения вазопрессоров и повышением риска смерти, в тоже время, показатель сброса по зонду уступает ему в точности.

4. Применение мономерных электролитных растворов в качестве стартового питания ассоциировано с повторным назначением вазопрессоров, развитием кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и ростом интраабдоминального давления.

5. Стартовые диеты на основе продуктов с элементным составом более эффективны, чем мономерные диеты на основе глюкозо-электролитного раствора.

Научная новизна исследования:

1. Впервые на основании изучения ГИН у детей в критическом состоянии, показано, что шкала гастроинтестинального повреждения демонстрирует взаимосвязь с необходимостью повторного назначения вазопрессоров ($\gamma=0,88$; $p<0,001$) и более высоким риском смерти ($\gamma=0,88$; $p<0,001$).

2. Впервые, в результате проведенного сравнительного анализа мономерной и элементной диет выявлено, что старт с мономерных смесей на основе ГЭР статистически значимо чаще сопровождается кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта ($\gamma=0,75$; $p=0,04$) и повторным назначением вазопрессоров ($\gamma=76$; $p<0,001$), а так же тесно связан с ростом показателя интраабдоминального давления ($\gamma=0,9$; $p<0,001$).

3. Впервые, на основании углового преобразования Фишера, которое составило $\phi^*=4,2$ ($p<0,01$) было доказано, что эффективность элементной стартовой диеты значительно выше, чем мономерной диеты на основе ГЭР на протяжении всего периода исследования (0,42 балла против 0,16 баллов), а полученные результаты позволяют рассматривать элементные продукты питания в качестве стартовых диет у пациентов с риском развития ГИН.

Практическая значимость работы:

1. Внедрение в практику шкалы гастроинтестинального повреждения, тесно коррелирующей ($r=0,62$; $p<0,001$) своими показателями с объемом сброса по желудочному зонду и связанному с уровнем ИАД ($r=0,15$; $p=0,03$) может служить маркером возможности или противопоказанием для наращивания объема ЭП и перехода от трофического питания к более значимым объемам. Дополнительным ориентиром, позволяющим отменить или снизить темп наращивания объема энтерального питания, также могут являться снижение УИ, DO_2 , сред. АД, рост лактата и падение темпа почасового диуреза (в среднем до $1,1\pm 0,3$ мл/кг/час или ниже).

2. Проведенные исследования показали, что из 80% детей, вышедших к пятым суткам на ЭП, лишь 32% способны усвоить более $\frac{1}{2}$ от расчетной потребности и лишь 8,7% усваивают ЭП в полном объеме, что может потребовать дополнительных знаний в области нутритивной поддержки у профильных специалистов.

3. Полученные данные демонстрируют, что стартовые диеты на основании продуктов с элементным составом отличаются большей эффективностью по сравнению с мономерными диетами на основе ГЭР, так как способствуют лучшей усваиваемости и переносимости последующих диет. Сравнение времени достижения объёма энтерального питания, обеспечивающего более 50% энергопотребности, показало, что прирост объёма ЭП происходит значительно быстрее в группе, получавшей в качестве стартового элементное питание. В результате этого, обеспечение более половины энергопотребности за счёт ЭП в этой группе происходит значительно раньше ($p < 0,001$).

4. Установлено, что пациенты, получавшие в качестве стартовой диеты мономерные смеси на основе ГЭР, чаще требовали прекращения питания и повторного назначения вазопрессоров, что также было ассоциировано с более частым развитием желудочно-кишечного кровотечения (6,5% против 1,8% в основной группе, $p = 0,02$).

Апробация результатов работы:

Результаты исследования доложены на конгрессе ESPEN 2017 г., Гаага; конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на севере», г.Сургут, 20-21 октября 2018 г.; на XI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», г. Сочи, 8-11 сентября 2018 года; на Северо-Западном форуме детских анестезиологов-реаниматологов «Турнеровские чтения» памяти профессора Владимира Ильича Гордеева, г. Санкт-Петербург, 27-28 февраля 2019 года; на форуме «Актуальные вопросы анестезиологии и реанимации. Уральский форум 2019 года», г. Екатеринбург, 20 апреля 2019 года; на «Беломорском симпозиуме VIII» конференции с международным участием, г. Архангельск, 27-28 июня 2019 года; на «Форуме анестезиологов и реаниматологов России 2019», г. Москва, 18-20 октября 2019 года; на 1-ом Российском съезде детских анестезиологов-реаниматологов «IV Михельсоновские чтения», г. Москва, 28-30

октября 2019 года. Полученные данные используются в учебно-образовательном процессе на кафедре акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР Тюменского государственного медицинского университета.

Внедрение результатов работы в клиническую практику:

По материалам работы оформлено 3 акта внедрения в практику работы детских отделений реанимации ГБУЗ ТО «ОКБ №1» г. Тюмени. Материалы работы используются на кафедре акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР Тюменского государственного медицинского университета.

Публикации:

По материалам работы опубликовано 9 научных работ, из них 3 работы опубликованы в журналах рекомендованных ВАК Минобрнауки России. В зарубежных журналах опубликована 1 работа.

Структура и объём диссертации:

Диссертация изложена на 100 страницах, состоит из введения, обзора литературных источников, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка состоящего из 158 источника (в их числе 18 отечественных и 140 зарубежных), 11 таблиц, 19 рисунков.

ГЛАВА 1

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И МЕТОДЫ ЕЁ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Гастроинтестинальная недостаточность у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии: история изучения и данные последних лет

Желудочно-кишечный тракт ребенка имеет ряд отличительных особенностей от взрослых людей. Наиболее значимыми в интенсивной терапии являются такие анатомо-физиологические особенности, как низкая кислотность желудочного сока, неравномерность перистальтики, незрелость секреции и активности желчи, поджелудочной железы и в целом незрелость слизистой оболочки кишечника. [138; 55; 84] Также, имеет место низкая протеолитическая и ферментативная активность, сниженная секреция IgA, уменьшенное количество лимфоцитов В и более высокая кишечная проницаемость, часто выражающаяся в пищевой аллергии или непереносимости.

Потенциальными последствиями этих характеристик являются аномальная бактериальная колонизация верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, недостаточное усвоение белка, низкая защитная способность и более высокая абсорбция белков, иммуноглобулинов, углеводов, бактерий, вирусов и токсинов при развитии любого патологического процесса [55; 84; 83]. Все перечисленные особенности располагают к высокой частоте ГИН у детей, особенно в младшем возрасте. Даже будучи функциональными, данные расстройства способны снизить качество жизни ребенка и темпы его восстановления после оперативного вмешательства или любого критического состояния [125]. Гастроинтестинальную

недостаточность ассоциируют с проблемами в неврологической и психической сфере [35; 34; 104; 144], придавая ей важное значение в развитии детского организма в целом [142; 145; 146].

Критические состояния, безусловно, предъявляют повышенные требования к желудочно-кишечному тракту ребенка, особенно если эта система исходно имела функциональные или анатомические изменения. Так, у новорожденных, находящихся в ОРИТ, частота ГИН составляет в среднем около 10% [16; 29], в более старшем возрасте кишечная дисфункция развивается у каждого 3-4 ребенка в ОРИТ, достигая 63% [30; 135; 122; 26], что делает проблему коррекции ГИН чрезвычайно актуальной.

1.1.1. Терминология и классификация

Термин «кишечная» или «гастроинтестинальная недостаточность» введен в 2004 году для описания состояний, связанных с уменьшением функционирующей доли кишечника ниже минимально необходимого для пищеварения и всасывания, достаточного для удовлетворения потребностей в питательных веществах и жидкости для поддержания здоровья у взрослых или роста у детей [62; 87]. Согласно данному определению, такие пациенты частично или полностью зависят от ПП для поддержания их жизни. ГИН обычно трактуется как состояние, возникающее вторично по отношению к синдрому короткой кишки или мальабсорбции, возникающей после уменьшения функционирующей площади поверхности слизистой оболочки от врожденных или приобретенных поражений. Также ГИН ассоциирована с нарушением моторики кишечника (например, его псевдообструкция) или энтеропатией слизистой оболочки (например, врожденная хлоридная диарея, тафтинговая энтеропатия и болезнь включения микроворсинок, или их врожденная атрофия).

Также под термином ГИН подразумевают, неспособность кишечника усваивать необходимый объем жидкости, макроэлементов (углеводов, белков и

жиров), микроэлементов и электролитов, достаточных для поддержания жизни. При этом возникает потребность во внутривенном введении добавок или полной замены энтерального питания парентеральным [21]. В обзоре Philip Allan различает 2 типа острой ГИН, которые являются начальной фазой заболевания и могут длиться от нескольких недель до нескольких месяцев и третий тип – хроническую ГИН, продолжительность которой может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет, вплоть до пожизненной дисфункции. Согласно классификации Philip Allan [21] у детей в критическом состоянии, обычно развивается первый или второй тип ГИН, длительность которого может составлять менее 28 дней, но в ряде случаев нарушения пищеварения могут сохраняться и дольше.

Тип 1 обычно является самоограниченным, а типичным примером может явиться послеоперационная ГИН. Тип 2 обычно развивается после абдоминальной хирургии у метаболически нестабильных пациентов, часто с наличием фистул или стом. Этим пациентам необходим многопрофильный комплексный подход к их лечению, направленный на стабилизацию общего состояния, включая как физические, так и психологические расстройства. В группе ГИН 2 типа могут находиться пациенты и с острым травматическим событием, таким как дорожно-транспортное происшествие, это могут быть больные после хирургических процедур, связанных с большими потерями из анастомоза, с сосудистыми нарушениями, с созданием лапаростом и острыми непредсказуемыми событиями, такими как кишечно-кожные фистулы, кишечные инвагинации и брыжеечный инфаркт. Длительность ГИН 2 типа составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. ГИН 3 типа включает пациентов, перешедших к относительной стабильности, которая поддерживается длительным парентеральным введением нутриентов и воды и длится в течение ряда месяцев или лет. Данное состояние может быть обратимо или необратимо [111; 112].

Существует еще одна клиническая классификация типов ГИН, основанная на количестве энтерально потребляемых калорий (1 тип: 0,1–10 ккал/кг в день, 2

тип: 11–20 ккал/кг в день, 3 тип: > 20 ккал/кг в день) и необходимого объема внутривенной поддержки (1 тип: <1 000 мл в сутки, 2 тип: 1 001–2 000 мл в сутки, 3 тип: 2 001– 3 000 и > мл в сутки) [113]. ГИН также может быть классифицирована в соответствии с патофизиологией: синдром короткой кишки, кишечные свищи, нарушение перистальтики, механическая обструкция и обширное заболевание слизистой оболочки тонкой кишки [21].

Представленные классификации обеспечивают согласованность как клинических отчетов о встреченных пациентах, так и результатов лечения в специализированных центрах. В частности, патофизиологическая классификация позволяет четко осознать и разграничить основной механизм развития и этиологию ГИН. Клиническая классификация в соответствии с уровнем необходимой калорической и жидкостной поддержки позволяет понять тяжесть заболевания, потенциально способствуя целенаправленному подходу к новым методам лечения, направленному на минимизацию воздействия заболевания на человека.

1.1.2. Влияние гастроинтестинальной недостаточности на результаты интенсивной терапии

Взаимосвязь между тяжестью ГИН, количеством вводимой энергии и белка и клиническими исходами, а также степень влияния преморбидного нутритивного статуса на исход критического состояния является предметом пристального изучения, как в научных, так и в практических медицинских кругах. Теоретические данные при этом часто запаздывают в сравнении с клинической потребностью.

Критическое состояние связано с рядом патологических и адаптивных реакций, в целом нередко описываемых как «метаболический стресс», которые характеризуются, в первую очередь, катаболизмом мышц. Метаболический ответ на травму и операцию у педиатрических пациентов, как правило, пропорционален

степени стресса и вызывает увеличение потребления белков, жиров и углеводов. В первую очередь белков. Таким образом, субстраты начинают расходоваться не только на рост и жизнедеятельность, но и на формирование иммунного ответа и заживление ран. Поскольку этот процесс требует энергии, расход энергии покоя больных пациентов увеличивается [72; 91; 57].

Степень деградации белка в организме повышается пропорционально скорости синтеза, но при критическом состоянии возникает дисбаланс синтеза и деградации, что связано с развитием отрицательного баланса белка. Новорожденные и дети особенно восприимчивы к потере мышечной массы тела и сопутствующей им повышенной заболеваемости и смертности, вызванной внутренним отсутствием эндогенных запасов и повышенными базовыми требованиями [68; 58]. Снижение поступления аминокислот из рациона или увеличение потребности в аминокислотах при катаболических состояниях будет способствовать усилению расщепления белка в мышцах, являющихся крупнейшим резервуаром белка для обеспечения функций организма.

Независимо от причины, потеря мышечной массы у пациентов с критическими состояниями связана со слабостью мускулатуры и неспособностью к быстрой адаптации к спонтанному дыханию, инвалидностью и ухудшением качества жизни [24; 61]. Следовательно, сохранение мышечной массы и поддержание положительного, или хотя бы нулевого азотистого баланса в условиях катаболизма белков должно быть одной из важнейших целей питания в ОРИТ. Обогащенная белками диета, как было показано в ряде исследований, увеличивает синтез белка у больного, и, таким образом, улучшает азотистый баланс в условиях повышенного катаболизма во время болезни, способствуя более раннему и полному восстановлению [22; 148; 48].

В рекомендациях DRI США, опубликованных в 2005 году [106], включено рекомендуемое потребление белка для здоровых детей в пределах 1 г/кг массы тела в сутки. Между тем, для достижения положительного азотистого баланса у детей в критическом состоянии может потребоваться минимум 1,5 г / кг в день

потребления белка [116]. В руководстве ASPEN 2009 и 2017 года рекомендуется более высокое ежедневное введение белка (по сравнению с DRI) – до 3 г/кг массы тела в сутки. В исследовании Preiser J-C. [115] более чем у одной трети когорты пациентов детского возраста фактическая дотация белка была ниже, чем рекомендуемый возрастной диапазон согласно руководству ASPEN. Средняя дотация белка в исследуемой когорте составляла 1,9 г/кг массы тела в день. На основании предыдущих рандомизированных контролируемых исследований у детей в критическом состоянии понятно, что эта величина может быть недостаточной для предотвращения отрицательного азотистого баланса [116]. Таким образом, преобразование фактических данных в рекомендации, по-видимому, часто задерживается, равно как и приверженность клиническим рекомендациям на практике, что, в свою очередь, мешает проводить единообразную тактику нутритивной поддержки.

Недостаток и несвоевременное наращивание энергетической ценности нутритивной поддержки также негативно влияет на прогноз критического состояния [141; 140]. Согласно данным международного многоцентрового исследования практики питания, проведенного в 167 отделениях интенсивной терапии 37 стран мира на 2772 пациентах, было установлено, что больные получали в среднем 1034 ккал и 47 г белка в сутки. Также было выявлено, что увеличение энергетической ценности питания на 1000 ккал в день связано со снижением смертности [отношение шансов для 60-дневной смертности 0,76; 95% ДИ 0,61–0,95, $p = 0,014$]. Эффект связи увеличения калорий с более низкой смертностью наиболее отчетливо прослеживался у пациентов с ИМТ ниже 25 и более 35, но не имел места у пациентов с ИМТ от 25 до 35. Аналогичные результаты наблюдались при сравнении увеличения потребления белка и его влияния на смертность [56; 41; 115; 64]. Таким образом, было показано, что увеличение потребления энергии и белка, по-видимому, связано с улучшением клинических исходов у пациентов в критическом состоянии, особенно при ИМТ ниже 25 или выше 35 [19]. Также были исследованы 772 пациента с механической

вентиляцией легких, у которых были получены аналогичные результаты: увеличение калорийности питания на 1000 кал в день было связано со снижением смертности.

Схожие исследования по влиянию дотации нутриентов на 60-дневную летальность были проведены и в педиатрической практике [94; 82; 140]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании, которое включало 59 педиатрических отделений интенсивной терапии из 15 стран, изучено течение заболевания и прогноз развития критического состояния у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, которые находились на искусственной вентиляции легких не менее 48 часов. Регистрировалась среднесуточная и средняя разовая адекватность доставки энергии и белка в процентах от предписанной ежедневной цели во время пребывания в ОРИТ в течение первых 10 дней лечения. Изучение связи адекватности доставки белка с 60-дневной летальностью показало, что доставка не менее 60% предписанного потребления белка связана с более низкой вероятностью развития летального исхода у детей на искусственной вентиляции легких. Важно отметить, что в данном исследовании лишь 27% пациентов получили ЭП в первые сутки, а у 40% оно не было начато и во вторые. Также имел место дефицит дотации белка в сравнении с расчетным: в среднем все дети получали не более 60% от предписанного, с чем был связан и такой прогностический критерий, как раннее время начала энтерального питания [94].

Таким образом, обеспечение наиболее ранней возможности разрешения ГИН является важным аспектом интенсивной терапии, способным повлиять на результаты лечения в целом.

1.2. Направления интенсивной терапии гастроинтестинальной недостаточности: исторический аспект и современный взгляд

Среди методов интенсивной терапии ГИН в педиатрии наряду с ПП и ЭП активно обсуждаются различные формулы, способствующие восстановлению

целостности энтероцита, в частности, глутамин; также рассматривается таурин, как обязательный компонент нутритивной поддержки до 6 месяцев, а от 6 месяцев до 2 лет – желателен при проведении ПП [18]. Важным фактором восстановления кишечника при ГИН является выбор времени начала ЭП с определением толерантности к введению нутриентов. Несмотря на это, до сих пор мнения ученых не однозначны, как в отношении инструментов оценки толерантности, так и показателей гомеостаза при этом.

1.2.1. Достижение энтеральной автономии

Под термином «энтеральная автономия» подразумевается достижение возможности введения полного объема энтерального питания и независимости от инфузионной терапии и ПП [76; 49; 115].

В 1968 году Дадрик и Уиллмор впервые сообщили об успешном лечении ГИН в младенческом возрасте, а именно синдрома неонатальной короткой кишки, с помощью стратегии внутривенного питания [151; 60]. До этого времени такой диагноз имел, как правило, негативный прогноз. Несмотря на то, что ПП неизменно является жизненно важной стратегией при лечении пациентов с синдромом короткой кишки, при его использовании существуют определенные риски, связанные, главным образом, с метаболическими нарушениями, поражением печени и развитием катетер-ассоциированного сепсиса. В большинстве случаев проблема синдрома короткой кишки решается хирургическим путем [90] или длительным, нередко пожизненным полным или частичным ПП [143]. Общая же цель лечения пациентов с ГИН – это независимость от ПП или «энтеральная автономия».

Энтеральная автономия достигается через кишечную адаптацию – процесс, посредством которого кишечник компенсирует массивную резекцию, улучшая всасывание питательных веществ и жидкости в оставшейся кишке или, в случае сохранной морфологии, но функциональной несостоятельности, выполняется постепенное наращивание энтеральных объемов, для чего создаются специальные

протоколы и алгоритмы, адаптированные как для взрослых пациентов, так и для детей [6; 5; 17; 137; 11; 79; 95]. К сожалению, в отношении как дотации фармаконутриентов, так и состава стартовых энтеральных диет, единства нет, а алгоритмы до сих пор не признаны универсальным инструментом в разрешении ГИН.

1.2.2. Фармаконутриенты в интенсивной терапии гастроинтестинальной недостаточности.

Среди фармаконутриентов, которые применяются в лечении больных с ГИН, наиболее часто упоминаются глутамин, аргинин и таурин. Глутамин является наиболее распространенной аминокислотой в мышцах и плазме человека [28; 117; 33]. Он рассматривается в качестве важной нейтральной аминокислоты, которая необходима для оптимального роста клеток и тканей млекопитающих [51; 37; 42], выполняя ряд физиологических функций. Помимо обеспечения азота для синтеза белка, глутамин является предшественником нуклеиновых кислот, нуклеотидов [103; 67; 42], гексозаминов [99], а также и предшественника оксида азота - аргинина [86; 75] и основного антиоксиданта – глутатиона [99; 50; 89].

Глутамин также является важным субстратом для быстро пролиферирующих клеток, таких как клетки желудочно – кишечного тракта [80], иммунной системы, ретикулоциты, фибробласты и т.д. [46; 155; 89]. Он играет центральную роль в транспорте азота между тканями [81; 108], особенно из мышц в кишечник, почки и печень. Помимо своей роли глюконеогенного субстрата в печени, почках и кишечнике, глутамин участвует в метаболизме аммиака, служа регулятором кислотно-основного гомеостаза [150; 114]. Современные данные также указывают на то, что глутамин функционирует как сигнальная молекула [43; 40; 157], особенно в катаболических условиях.

Традиционно глутамин считается условно незаменимой аминокислотой, так как он синтезируется большинством тканей (скелетные мышцы являются

основным продуцентом и местом хранения). В педиатрии имеется несколько исследований эффективности дополнительной дотации глутамина у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении, у которых исходно имеет место малый запас энергии и белка [107; 100; 158]. Подобно применению у недоношенных новорожденных, добавка глутамина может также быть полезной и для других детских возрастных групп при состояниях, связанных с желудочно-кишечными заболеваниями, недоеданием, при лечении онкологических заболеваний, тяжелых ожогов и травм. К сожалению, доступные в литературе данные довольно противоречивы.

Современные исследования по глутамину и аргинину в педиатрической практике в целом немногочисленны: только 3 исследования смогли показать снижение частоты некротического язвенного энтероколита при добавлении аминокислот (аргинин, глутамин), а остальные исследования не сообщили о каком-либо положительном эффекте. Прием аминокислот не был связан со значительным снижением смертности по каким-либо причинам. Между тем, добавление аргинина показало перспективные результаты в снижении смертности вследствие язвенного энтероколита. В двух исследованиях по глутамину сообщалось о значительном снижении частоты инвазивной инфекции. Только одно исследование выявило значительное положительное влияние на регресс симптомов ГИН и меньшее время для достижения усвоения полного объема энтерального питания. Ни одно из исследований не показало влияния на продолжительность пребывания в стационаре.

Один из наиболее подробных обзоров по глутамину в педиатрической практике был опубликован Mok E. и Hankard R. [97], которые также отметили, что, несмотря на доказанную безопасность дипептида глутамина, исследования его эффективности противоречивы, пока недостаточно доказательств о его пользе у детей. Между тем, в исследованиях метаболизма белка у детей подчеркивается белок-сберегающий эффект глутамина, обусловленный снижением протеолиза в тканях всего организма [66; 96; 134].

В России также опубликованы как обзоры по применению глутамин у детей [14], так и оригинальные статьи [7; 10; 4; 3; 2], показывающие его эффективность, в частности, у доношенных новорожденных с сепсисом и неспецифическим язвенным колитом, у детей с тяжелой термической и сочетанной травмой. Между тем, учитывая отсутствие конкретных практических рекомендаций, использование глутамин в педиатрической практике до сих пор, как в России, так и за рубежом, является дискуссионной темой.

Таурин в настоящее время добавляется во многие смеси для детского питания, в связи с его положительным эффектом в виде улучшенной абсорбции жира у недоношенных детей и у детей с муковисцидозом, а также благотворным воздействием на развитие головного мозга у недоношенных детей. В педиатрической практике также известны эффекты таурина в отношении восстановления функции почек [36]. Экспериментальные результаты на животных моделях и на клеточных моделях человека позволяют дать дальнейшее обоснование добавкам таурина в детские смеси [59].

В 2011 году был опубликован обзор о включении ряда микроэлементов, в частности, таурина, в энергетические напитки для детей [131]. В нем указано, что, преследуя полезные цели, можно добиться и отрицательного эффекта. В частности, было выявлено синергизм таурина с кофеином в виде повышения артериального давления и частоты сердечных сокращений. Напитки, содержащие кофеин и таурин, повышали сократимость левого предсердия у спортсменов детского возраста, увеличивая конечный диастолический объем левого желудочка и ударный объем. Также было отмечено, что данные гемодинамические эффекты могут сопровождаться гипергликемией [27; 105]. В группе испытуемых, которым в напиток вводился только кофеин, изменений в функции левого желудочка отмечено не было.

Таурин также может вызывать увеличение ударного объема сердца, подавляя симпатическую нервную стимуляцию и влияя на запасы кальция в сердечной мышце [39; 127]. Результаты исследований на людях и животных

показали, что длительное воздействие таурина может вызвать и гипогликемию [54; 47], но, в то же время, снижает риск развития ишемической болезни сердца [152]. В экспериментах на животных таурин показал как противосудорожные, так и epileptogenic свойства [54]. Несмотря на выявленные перспективы, в обзорах чаще упоминается отрицательное воздействие таурина на центральную нервную систему и гемодинамику детей подростков, нежели положительное. Не исключено, что данные негативные эффекты были связаны именно с синергизмом микроэлемента по отношению к ряду других компонентов с гемодинамическим эффектом, таких, как, в частности, кофеин.

Между тем, таурин является важной β -аминокислотой с разнообразной цитопротекторной активностью. У некоторых видов животных таурин является незаменимым питательным веществом, но у человека он считается условно незаменимым, хотя в клетках, в которых отсутствует таурин, наблюдаются серьезные патологические процессы [127]. Эти результаты вызвали интерес к потенциальному использованию таурина в качестве терапевтического средства. Открытие того факта, что таурин является эффективным средством против сердечной недостаточности, привело к изучению таурина в качестве терапевтического средства и против других заболеваний [69; 23]. В настоящее время таурин одобрен для лечения застойной сердечной недостаточности в Японии, и демонстрирует перспективность в лечении ряда других заболеваний.

Недавние исследования выявили новые механизмы, ответственные за таурин-опосредованную цитопротекцию. Один из основных механизмов цитопротекции таурина, по-видимому, связан с его антиоксидантной активностью, которая опосредуется тремя различными событиями. Во-первых, таурин является проверенным противовоспалительным средством, нейтрализующим нейтрофильный окислитель – хлорноватистую кислоту. Продукт реакции между таурином и хлорноватистой кислотой, таурин хлорамин, также влияет на воспалительный процесс [77; 88]. Во-вторых, таурин уменьшает образование супероксида митохондриями [73; 130].

Широко признано, что митохондриальный окислительный стресс повреждает макромолекулы в митохондриях, но что более важно, он способен инициировать переход проницаемости митохондрий (проницаемость внутренней мембраны митохондрий) и митохондриально-зависимый апоптоз [123; 132]. Эта последовательность событий может быть нарушена лечением таурином. При митохондриальном заболевании, митохондриальной энцефалопатии, лактоацидозе и эпизодах, подобных инсульту, образование конъюгата таурина нарушается. Тауриноterapia обеспечивает источник субстрата для реакции конъюгации таурина, тем самым, восстанавливая биосинтез митохондриального белка, улучшая функцию митохондрий и уменьшая образование супероксида [124; 129]. В подтверждение этой теории было показано, что промоторы митохондриального окислительного стресса, включая озон, диоксид азота, блеомицин, амиодарон, мышьяк, железо, адриамицин и катехоламины, а также многие другие метаболиты и вещества, благоприятно реагируют на терапию таурином [128].

В-третьих, активные формы кислорода, генерируемые митохондриями, могут повредить антиоксидантные ферменты, которые способны предотвращать окислительный стресс. Поскольку активность некоторых антиоксидантных ферментов чувствительна к окислительным повреждениям, таурин может ограничивать окислительный стресс, предотвращая повреждение этих чувствительных ферментов [127]. Таким образом, введение в энтеральное питание таурина может способствовать регрессу критического состояния опосредованно, через коррекцию оксидативного стресса и состоятельности митохондриальных структур.

Не исключено влияние таурина и на регресс ГИН. Так, имеются данные об ограничении холестаза в присутствии таурина у детей, находящихся в критическом состоянии. В частности, по данным Xiao Y. с соавт., холестаз, сопровождающий антибиотик-ассоциированную дисфункцию кишечника и нарушение состава микробиоты, имел тенденцию к регрессу [153]. Эффект

добавления таурина пациентам, находящимся на ПП также заключался в купировании холестаза и улучшении функции желудочно-кишечного тракта [63; 20].

Таким образом, некоторые фармаконутриенты, такие как глутамин, аргинин и таурин, представляются весьма перспективными в технологии коррекции ГИН у детей. Введенные как в энтеральное, так и в парентеральное питание, они могут иметь энтеропротективный эффект. Между тем, имеющиеся литературные данные противоречивы, в связи с чем, в современных рекомендациях ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN по парентеральному питанию детей [139] глутамин не рекомендуется у младенцев и детей до 2 лет (сильная рекомендация). Таурин у младенцев и детей рекомендован, хотя рекомендация обозначена как условная, с низкой степенью доказательности. Аргинин, согласно данным рекомендациям, может быть использован только для предупреждения некротического язвенного колита у новорожденных (рекомендация также условная). В представленных рекомендациях нет упоминаний о применении глутамина и таурина с энтеропротективной целью.

1.2.3. Время начала энтерального питания у детей с гастроинтестинальной недостаточностью.

Время начала энтерального питания у детей в критическом состоянии достаточно аргументировано в современной литературе и регламентировано как Российскими, так и международными протоколами и рекомендациями. В Российском протоколе время начала ЭП соответствует первым 6-12 часам интенсивной терапии при отсутствии противопоказаний [18]. ЭП, начатое в течение первых 24-48 часов, также считается ранним, в то время как более позднее начало требует от врача соответствующей аргументации.

Международные протоколы относятся к времени начала ЭП по-разному. Так, в руководстве ESPEN о времени начала ЭП у детей не упоминается [156],

также как и в практическом руководстве ESPGAN [32]. В Руководстве по организации и оценке диетотерапии у детей, находящихся в критическом состоянии, созданном Обществом неотложной медицинской помощи и ASPEN, отмечается, что наблюдательные исследования подтверждают возможность начала ЭП как у хирургических, так и не хирургических пациентов детского возраста даже получающих вазопрессорную поддержку. Также рекомендуется свести к минимуму перерывы в ЭП. На основании нескольких крупных когортных исследований также указано, что раннее начало ЭП (в течение 24–48 часов после поступления в ОРИТ) и достижение двух третей от цели в отношении питательных веществ в первую неделю критического заболевания были связаны с улучшением клинических результатов [32].

В качестве перспектив развития технологий лечения ГИН в руководстве ASPEN указано, что будущие исследования должны прояснить некоторые спорные положения, необходимы доказательства для пошагового принятия решений в алгоритмах ЭП. В частности, вопросы вызывает выбор желудочного и постпилорического варианта доставки энтеральных смесей, необходимы четкие и практические определения непереносимости пищи (например, рефлюкс, рвота, запор, диарея и мальабсорбция), а также требуется более объективная оценка роли таких вспомогательных веществ, как прокинетики, противорвотные, антидиарейные, ингибиторы протоновой помпы и слабительные лекарства. Также перспективной выглядит практика измерения ИАД как маркера непереносимости ЭП в популяции педиатрических ОРИТ, хотя данный вопрос у авторов руководства вызывает сомнения в связи с экспериментальными исследованиями на животных моделях и у взрослых [110; 98; 121]. Желательны дальнейшие исследования для оценки оптимального порога ИАД в определении показаний и противопоказаний к ЭП у детей. Кроме того, необходимы проспективные исследования по оценке преимуществ алгоритмического решения вопроса показаний к ЭП.

1.2.4. Выбор качественного состава стартового раствора для начала энтерального питания.

Критическое состояние, сопровождающееся ГИН и не позволяющее с первых дней проводить адекватное ЭП, требует очень тщательного подхода как к объему и скорости введения питательных веществ, так и к качественному составу вводимых сред. Назначаемое в остром периоде заболевания в небольших объемах ЭП, прежде всего, обеспечивает трофическую функцию, являясь субстратом для восстановления кишечной микрофлоры, микроворсинок кишечника и в целом, нормальной функции пищеварения [133; 154; 147]. В связи с этим стартовый режим введения энтерального питания и его качественный состав имеют большое значение [32; 8; 93; 45].

На сегодняшний день рекомендации относительно стартовой формулы для энтеральной поддержки в остром периоде критического состояния не имеют единства. Большинство клинических руководств рассматривают в качестве старта трофическое питание стандартными полимерными диетами, а при их непереносимости рекомендуют назначение олигомерных или элементных формул [25; 149; 38]. В некоторых работах показана эффективность мономерных формул, электролитных растворов или растворов глюкозы [1; 8]. В Российском протоколе нутритивной терапии детей в критических состояниях рекомендуется стартовать с растворов глюкозы с переходом на иммуномодулирующие формулы [18].

Таким образом, вопрос качественного состава стартовой формулы для ЭП, несмотря на свою актуальность, не имеет однозначного ответа, и решение данной задачи может явиться ключом к оптимизации начала нутритивной поддержки и одним из методов лечения и профилактики прогрессирования ГИН.

Резюме:

Изучение литературных данных показало, что недостаточность питания, также как и потеря мышечной массы у детей в критическом состоянии, связаны с

ухудшением прогноза заболевания. Это касается как формирующегося дефицита энергии, так и белка. Дискуссионным до сих пор остается и качественный состав энтерального питания, рекомендуемого для старта нутритивной поддержки. Важным фактором коррекции ГИН, не позволяющей проводить адекватное энтеральное введение жизненно важных нутриентов, является оценка возможности начала и наращивания объема ЭП, выбор времени начала ЭП и достижение энтеральной автономии. Современные питательные смеси, как правило, обогащенные фармаконутриентами с возможным энтеропротективным эффектом, несомненно, являются более ценным субстратом для начала ЭП. Между тем, в выборе формулы стартового раствора для ЭП единства взглядов нет, а в ряде руководств этому не придается значения. Решение данных вопросов может явиться ключом к лечению и профилактике ГИН у детей в ОРИТ.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация, структура и дизайн исследования

Набор клинического материала для исследования осуществлялся с июля 2013 по июль 2018 года параллельно в двух областных бюджетных учреждениях здравоохранения Тюменской области. Клиническими базами для проведения исследования были выбраны два многопрофильных детских отделения анестезиологии-реанимации: отделение анестезиологии-реанимации №3 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» г. Тюмень и отделение анестезиологии-реанимации №1 детского стационара ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» г. Тюмень. Организатор исследования осуществлял наблюдение, сбор, анализ информации и не имел возможности влиять на выбор варианта лечения и результат, чем была достигнута «ослеплённость» исследования.

Для включения в исследование были разработаны критерии включения и исключения учитывающие: возраст ребёнка, выраженность желудочно-кишечных расстройств по шкале гастроинтестинального повреждения [A.Reintam., 2008; Reintam A., Parm P., Kitus R., 2009], время назначения и характер назначаемой диеты, согласие законных представителей.

Критерии включения:

1. Возраст ребёнка от 1 месяца до 7 лет.
2. Оценка по шкале гастроинтестинального повреждения на момент включения не менее 1 и не более 3 баллов.
3. Назначение стартовой энтеральной диеты не ранее 6 и не позднее 36 часов от момента поступления в отделение реанимации.

4. Назначение в качестве стартового энтерального питания элементной или мономерной диеты.

5. Согласие законных представителей.

Критерии исключения:

1. Возраст младше 1 месяца или старше 7 лет

2. Оценка по шкале гастроинтестинального повреждения менее 1 балла на момент включения в исследование.

3. Оценка более 3 баллов по шкале гастроинтестинального повреждения на момент включения в исследование.

4. Назначение стартовой энтеральной диеты раньше 6 или позднее 36 часов от момента поступления.

5. Назначение в качестве стартовой диеты не специализированных продуктов энтерального питания.

6. Отказ законных представителей.

Рандомизация пациентов и формирование групп осуществлялось на основании назначаемой стартовой диеты. Основную группу составили пациенты, которым в качестве стартовой диеты назначался специализированный продукт энтерального питания с элементным составом. В контрольную группу вошли дети, которым в качестве стартовой диеты была назначена мономерная энтеральная смесь на основе раствора электролитов и глюкозы. Однородность и сопоставимость основной и контрольной групп была достигнута методом подбора пар. Для этого после включения пациента в одну из групп исследования ему подбирались пара в противоположной группе. Принцип подбора пары включал основное заболевание, возраст, тяжесть состояния и выраженность расстройств пищеварения на момент включения в исследование. Гендерная принадлежность при подборе пары не учитывалась.

После включения в исследование проводилось динамическое наблюдение за пациентом, которое начиналось после первого введения стартовой диеты и

осуществлялось на 1, 3 и 5 сутки от момента включения в исследование. Пациенты, получившие один из вариантов стартовой диеты, в последующем переводились на стандартную изокалорическую диету по мере увеличения толерантности к ЭП. Время перехода на изокалорическую диету и выбор конкретного продукта ЭП определялись лечащим врачом, без вмешательства со стороны организаторов исследования. Динамическое наблюдение за ребёнком включало наблюдение за переносимостью стартовой и последующей диеты, частотой развития осложнений и общим состоянием пациента. Выбывание из исследования осуществлялось на 6-е сутки от начала исследования или при наступлении летального исхода.

Дизайн исследования: слепое рандомизированное двухцентровое продольное исследование, парной структуры.

2.2. Характеристика исследуемой популяции.

В исследование включено 50 пациентов, у которых выполнено 194 наблюдения. Основная и контрольная группы были одинаковыми по количеству участников исследования, по 25 пациентов в каждой группе. Досрочно выбыли из исследования 6 (12%) пациентов, выбывание было связано с наступлением летального исхода. После окончания исследования летальный исход наступил ещё у 2 детей, при этом общая летальность достигла 16% (8 пациентов). Средний возраст исследуемой популяции составил 5 [3;12] месяцев, минимальный возраст детей, включённых в исследование, равнялся 1 месяцу, максимальный 60 месяцем. Различий по возрасту в основной и контрольной группе не было ($p=0,7$).

Нозологическая структура была представлена шестью классами заболеваний в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра. В исследуемую когорту вошли заболевания, с которыми дети наиболее часто госпитализировались в отделения, на базе которых проводилось исследование. Используемый принцип включения позволил создать популяцию

максимально приближенную к генеральной совокупности пациентов, госпитализируемых в детские ОРИТ. Нозологическая структура исследуемой популяции представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Нозологическая структура исследуемой популяции.

№	Клинический диагноз	Код МКБ 10	n	%
1	Пневмония без уточнения возбудителя	J.18	20	40
2	Болезни кишечника	K.55– K.64	8	16
3	Врождённые аномалии органов пищеварения	Q.38 – Q.45	8	16
4	Цереброваскулярные болезни	I.60 – I.69	6	12
5	Врождённые аномалии мочевой системы	Q.60 – Q.64	6	12
6	Новообразования	D.10 – D.36	2	4
7	Всего:		50	100

Наиболее распространенным заболеванием была пневмония, частота которой составила 40% в исследуемой популяции. На втором месте по частоте встречаемости были врождённые пороки развития и заболевания кишечника, кумулятивная частота которых составила 32%. Врождённые аномалии мочевой системы и цереброваскулярные болезни встречались у 12% детей исследуемой популяции. Недоношенных детей в исследуемой популяции не было. Перенесенных острых состояний в неонатальном периоде у данной группы пациентов также не встречалось. В исследование не вошли дети с внешними причинами заболеваемости и смертности, такие как черепно-мозговая, термическая и сочетанная травма, дети с отравлениями, а так же дети с инкурабельными заболеваниями, поэтому результаты исследования к данным категориям пациентов могут быть применены с ограничением. Так как характер заболевания был одним из основных факторов, определяющим принцип подбора

пары, основная и контрольная группа не отличались по основному заболеванию. Нозологическая структура основной и контрольной группы представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Нозологическая структура основной и контрольной группы

№	Клинический диагноз (Код МКБ 10)	Группы		p
		Основная n (%)	Контрольная n (%)	
1	Пневмония без уточнения возбудителя (J.18)	10 (20)	10 (20)	1,0
2	Болезни кишечника (K.55– K.64)	4 (8)	4 (8)	
3	Врождённые аномалии органов пищеварения (Q.38 – Q.45)	4 (8)	4 (8)	
4	Цереброваскулярные болезни (I.60 – I.69)	3 (6)	3 (6)	
5	Врождённые аномалии мочевой системы (Q.60 – Q.64)	3 (6)	3 (6)	
6	Новообразования (D.10 – D.36)	1 (2)	1 (2)	
7	Всего	25 (50)	25 (50)	

Основным показанием для госпитализации в ОРИТ было наличие полиорганной недостаточности. В среднем при поступлении в отделение регистрировалась дисфункция 2 [1;4] систем. Оценка по шкале PELOD на момент поступления в отделение составила 10 [1;13] баллов, что соответствовало вероятности неблагоприятного прогноза 1% [0,1;1,7]. Основная и контрольная группы были сопоставимы по тяжести полиорганной недостаточности, которая составила 10 [3;14] баллов по шкале PELOD в основной, и 10 [1;12] баллов в контрольной группе, $p=0,62$.

Абдоминальным оперативным вмешательствам подверглись 18 (36%) детей исследуемой популяции, 6 (12%) детей были оперированы по поводу врождённых аномалий мочевыделительной системы. Наличие оперативного вмешательства учитывалось при рандомизации пациентов и подборе пары, поэтому основная и контрольная группы не отличались по частоте оперативных вмешательств ($p=1,0$).

Выраженность дисфункции пищеварительной системы на момент включения в исследование составила 1 балл по шкале гастроинтестинального повреждения. Указанное значение соответствовало классу «риск развития гастроинтестинальной недостаточности» по классификации рабочей группы по абдоминальным проблемам Европейского совета интенсивной терапии [30]. Первое введение энтеральной нагрузки осуществлялось через 16 [12;21] часов от момента поступления в основную группу и, через 11 [9;22] часов в контрольной группе, статистических отличий между группами не было, $p=0,13$.

Таким образом, методом подбора пары были созданы две популяции, максимально приближенные к генеральной совокупности педиатрических пациентов ОРИТ, не отличающиеся между собой по основным характеристикам, но отличающиеся по составу стартовой энтеральной диеты, что позволило максимально точно определить влияние стартовой диеты на пищеварительный тракт и течение основного заболевания.

2.3. Методы исследования.

2.3.1. Методы оценки функции пищеварительной системы

Функция пищеварительной системы оценивалась на основании клинических, инструментальных и лабораторных данных. Клинические данные оценивались субъективно и включали оценку увеличения объёма живота, интенсивность перистальтических шумов, выраженность абдоминального болевого синдрома. Из объективных клинических данных оценивались наличие сброса по желудочному зонду, рвоты, частота дефекаций. Инструментальные

данные учитывали количество введённого питания, объём сброса по желудочному зонду и уровень ИАД.

Показатель объёма энтерального питания индивидуален для каждого пациента и зависит от его возраста, массы тела, тяжести состояния и других обстоятельств. Дети имеют различные нормативные показатели энергопотребности, которые могут значительно варьировать в раннем возрасте, влияя, в конечном итоге, и на суточный объём энтерального питания. Поэтому при проведении оценки данного показателя потребовалась его унификация. Для выражения математической величины количества введённого питания в проведённом исследовании использовались три показателя: объём питания, количество питания и индекс количества питания. Все показатели рассчитывались за 1 сутки. Для расчёта использовались данные карты интенсивной терапии, где отражался объём вводимого энтерального питания и его наименование.

Объём питания отражал количество жидкости, введённой пациенту в миллилитрах, унифицированный по отношению к массе тела пациента, и рассчитывался в миллилитрах на 1 килограмм массы тела (мл/кг м.т. в сутки).

Количество питания отражало величину введённого питания, представленную в килокалориях, и было также унифицировано по отношению к массе тела. Данный показатель рассчитывался на основании данных объёма питания, данных калорийности введённого продукта и рассчитывался на 1 кг массы тела пациента (ккал/кг м.т. в сутки).

Индекс количества питания являлся математической производной, нивелирующей индивидуальные особенности конкретного пациента. Расчёт данного показателя производился в процентах от долженствующей энергетической потребности каждого ребёнка. Расчёт данного показателя производился путём деления суточного количества калорий, введённых пациенту, на его индивидуальную суточную потребность и возведения в проценты. Данный показатель был представлен в процентах от нормальной потребности. Сведения о

расчётных показателях, используемых для оценки функции системы пищеварения, и их величинах представлены в табл. 3.

Выраженность пареза верхних отделов желудочно-кишечного тракта оценивалась с помощью измерения объёма сброса по желудочному зонду или объёму рвоты за сутки. Для расчёта использовались данные карты интенсивной терапии, где отражался суточный объём сброса по желудочному зонду и суточный объём рвоты. Данный показатель измерялся в миллилитрах и был унифицирован с помощью отношения к массе тела пациента (табл. 3).

Для оценки выраженности пареза кишечника использовался показатель ИАД. Его фиксация осуществлялась методом измерения давления в мочевом пузыре. Для этого в мочевого катетер вводился 0,9% раствор хлорида натрия из расчёта 1 мл/кг массы тела, после чего проводилось измерение водяного столба с помощью сантиметровой ленты [52; 92; 78; 12]. Полученное значение отражалось в виде сантиметров водного столба и в последующем переводилось в миллиметры ртутного столба путём умножения на коэффициент перевода, который равнялся 0,76.

Таблица 3 – Показатели, используемые для оценки функции пищеварения

№	Показатель	Аббревиатура	Величина измерения
1	Объём питания	ОП	мл/кг м.т. в сутки
2	Количество питания	КП	ккал/кг м.т. сутки
3	Индекс количества питания	иКПИ	%
4	Сброс по желудочному зонду	Сброс по зонду	мл/кг м.т. в сутки
5	Интраабдоминальное давление	ИАД	мм рт.ст.

Для оценки выраженности нарушений системы пищеварения использовались определения «непереносимость питания», «интраабдоминальная гипертензия» и «абдоминальный компартмент синдром».

Наличие непереносимости питания фиксировалось в ситуациях, когда суточное количество питания было меньше 20 ккал/кг массы тела сочетающееся с наличием желудочно-кишечных симптомов [120]. Критерием интраабдоминальной гипертензии считался уровень ИАД превышающий 10 мм.рт.ст. [92; 136]. Абдоминальный компартмент синдром регистрировался при увеличении уровня ИАД более 12 мм рт.ст. и наличии дополнительной дисфункции одной из систем [92; 136].

Градация тяжести расстройств пищеварения устанавливалась в баллах с помощью шкалы гастроинтестинального повреждения, предложенной экспертами Европейского совета интенсивной терапии, табл. 4 [118; 119].

Таблица 4 – Шкала гастроинтестинального повреждения (Gastrointestinal Failure score).

№	Проявления дисфункции системы пищеварения	Баллы
1	Нормальная функция пищеварения	0
2	Объём энтерального питания менее 50% от расчётной потребности или отсутствие кормления спустя 3 дня после абдоминальной операции	1
3	Наличие непереносимости питания или интраабдоминальной гипертензии	2
4	Сочетание непереносимости питания и интраабдоминальной гипертензии	3
5	Абдоминальный компартмент синдром	4

2.3.2. Методы расчёта энергетической потребности.

Расчет энергетической потребности осуществлялся индивидуально для каждого ребёнка, при этом учитывался его возраст, антропометрические данные и показатели физического развития. Для оценки возраста использовался паспортный возраст ребенка, который фиксировался на основании свидетельства о рождении и был зарегистрирован на лицевой части медицинской карты. Не идентифицированных детей в исследовании не было. Для оценки антропометрических данных использовались показатели роста и массы тела ребёнка. Изучение роста определялось с помощью сантиметровой ленты всем детям. Изучение массы тела у детей с ростом менее 70 сантиметров осуществлялось путём взвешивания на настольных медицинских весах для новорождённых. У детей с ростом более 70 см определение массы тела осуществлялось на медицинских весах колонного типа. Перед взвешиванием весы размещались у постели больного, медицинский работник размещался на весах вместе с ребёнком, в результате определялась их общая масса. Затем медицинский работник размещался на весах без ребёнка и определял собственную массу. Для определения массы тела ребёнка из общей массы вычиталась масса тела медицинского работника. Если фактическую массу тела ребёнка установить не удавалось, для расчёта использовалась должностная масса тела. Оценка физического развития проводилась с помощью индексов Брока и Коула [15].

Для расчёта энергетической потребности использовались средние показатели основного обмена с поправкой на физическое развитие [9]. При расчёте учитывалась только энергетическая потребность ребёнка в здоровом состоянии, без применения конверсионных коэффициентов.

2.3.4. Характеристика продуктов энтерального питания используемых при проведении исследования

2.3.4.1. Стартовые диеты

В качестве стартовой диеты дети основной группы получали сбалансированные продукты детского диетического питания с элементным составом. Белковый компонент используемых продуктов был представлен смесью аминокислот. Углеводный компонент представлен сиропом глюкозы. Жировой компонент состоял из смеси растительных масел и был обогащён незаменимыми длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами. В состав продуктов входили витамины, микро- и макроэлементы в возрастных потребностях. Энергетическая ценность продуктов для детей до 1 года составляла 0,87 ккал/мл, для детей старше 1 года 1 ккал/мл. Осмолярность продукта для детей младше 1 года равнялась 340 мОсмоль/л, для детей старше 1 года 580 мОсмоль/л. Учитывая отсутствие конфликта интересов, торговые наименования используемых продуктов питания в работе не использовались.

В контрольной группе дети получали стартовую диету на основе смеси 5% глюкозы и раствора Рингера в соотношении 1:1. Белковый, жировой компонент и витамины в данной смеси отсутствовали. Углеводный компонент был представлен глюкозой. Энергетическая ценность продукта составила 0,01 ккал/мл. Теоретическая осмолярность 297 мОсмоль/л.

2.3.4.2. Диеты для последующего питания

Продукты для последующего питания в основной и контрольной группе не отличались по составу и торговому наименованию. Использовались изокалорические продукты для энтерального питания детей. Белковый компонент продуктов был представлен концентратом сывороточных белков коровьего молока, углеводный компонент – глюкозой и мальтодекстрином, в жировой компонент входили растительные масла, среднецепочечные триглицериды, рыбий

жир, каротиноиды. В продуктах для детей до года или массой до 8 кг также содержался таурин. Продукты питания содержали витамины, микро и макроэлементы, галактоолигосахариды. Энергетическая ценность используемых продуктов составляла 1 ккал/мл. Осмолярность продуктов для питания детей младше 1 года равнялась 305 мОсмоль/л, продуктов для питания детей старше 1 года 200 мОсмоль/л.

2.4.5. Методы клинической и лабораторной оценки состояния пациента

Для оценки тяжести состояния и выраженности расстройств гомеостаза использовались методы клинической и лабораторной диагностики. Показатели частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, электрокардиограмма, артериальное давление, пульсоксиметрия, температура тела изучались при помощи прикроватных мониторов IntellivueMP 50 Philips, iMec 10 Mindrei, CarescapeB 450 GE. Оценка лабораторных показателей осуществлялась в клинической лаборатории. Для проведения биохимических исследований и анализа кислотно-щелочного состояния использовались биохимические анализаторы CobasRoche. Клинические показатели крови исследовались на автоматических анализаторах MedonikMedical.

Для оценки функционального состояния отдельных органов и систем использовались рекомендуемые профессиональными сообществами индексы и шкалы. Оценка тяжести синдрома полиорганной недостаточности осуществлялась по шкале PELOD (Paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score, 2006), табл. 5 [85].

Таблица 5 – Педиатрическая шкала органной дисфункции PELOD [85]

Оцениваемые системы	Бальная оценка тяжести поражения			
	0	1	10	20
Респираторная система PaO ₂ мм рт.ст./FiO ₂ PaCO ₂ мм рт.ст. ИВЛ	>70 или <90 нет	- - есть	<70 или >90 -	- - -
Кардиоваскулярная система ЧСС в минуту <12 лет >12 лет АДсист, мм рт.ст. < 1 месяца 1 месяц – 1 год 1-12 лет >12 лет	< 195 < 150 > 65 > 75 > 85 > 95	- - - - - -	> 195 > 150 35-65 35-75 45-85 55-95	- - < 35 < 35 < 45 < 55
Центральная нервная система Оценка по шкале ком Глазго (баллы) Реакция зрачков	12-15 есть	7-11 есть	4-6 фиксиро ваны	3-0 фиксиро ваны
Печень АЛТ или SGOT, ед/л Протромбиновое время, % от нормы	< 950 > 60 или < 1,4	> 950 < 60 или 1,4	- -	- -
Почки Креатинин, мкмоль/л (мг/дл) < 7 дней 7 дней – 1 год 1 год – 12 лет >12 лет	<140 (1,59) <55 (0,62) <100 (1,13) <140 (1,59)	- - - -	140 (1,59) >55 (0,62) >100 (1,13) >140 (1,59)	- - - -
Реакция крови Число лейкоцитов, 10 ⁹ /л Число тромбоцитов, 10 ⁹ /л	> 4,5 > 35	1,5 – 4,4 < 35	< 1,5 -	- -

2.4.5.1. Оценка функционального состояния нервной системы

Для оценки глубины расстройств сознания использовалась педиатрическая шкала ком [65]. У пациентов с отсутствием нарушений сознания дополнительно использовалась шкала Комфорт [71; 31]. При оценке состояния нервной системы

так же использовалась реакция зрачков на свет. Тяжесть расстройств нервной системы оценивалась в баллах по шкале PELOD [85].

2.4.5.2. Оценка функции дыхания

Для оценки функции дыхания использовались индексы SpO_2/FiO_2 или paO_2/FiO_2 , уровень pCO_2 и потребность в проведении респираторной поддержки [109]. Градация тяжести дыхательных нарушений осуществлялась в баллах по шкале PELOD [85].

2.4.5.3. Оценка функции кровообращения

Функция кровообращения оценивалась с помощью прикроватного монитора пациента, на основании данных об уровне артериального давления и частоты сердечных сокращений. Градация тяжести нарушений кровообращения осуществлялась в баллах по шкале PELOD [85]. В качестве отдельных показателей оценивались показатели уровня лактата, время наполнения капилляров, градиент центральной и периферической температуры, потребность в вазопрессорах.

2.4.5.4. Оценка функции мочевыделительной системы

Функция мочевыделительной системы оценивалась на основании почасового диуреза, уровня креатинина и мочевины. Для оценки степени почечного повреждения использовались критерии KDIGO [126]. Градация тяжести почечной недостаточности осуществлялась в баллах по шкале PELOD [85].

2.4.5.5. Оценка воспалительной реакции и гематологических показателей

Изучение показателей крови осуществлялось в клинической лаборатории. Оценивалось содержание лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, выраженность расстройств оценивалось в баллах по шкале PELOD [85].

Дополнительно проводилась оценка уровня лимфоцитов, уровня билирубина аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы.

2.4. Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ Statistica. Описательные статистики количественных данных представлены в виде медианы (Me) и квартильного интервала [25;75]. Описательные статистики качественных данных представлены в виде процентов и доверительного интервала (0,95 ДИ). Тест на нормальность распределения не проводился. Достоверность полученных результатов оценивалась с помощью непараметрических тестов Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, критерия χ^2 и многофакторного анализа (MANOVA). Для анализа изменений во временных интервалах использовались пакеты программ для анализа выживаемости, в которые входил анализ времён жизни, модель пропорциональных интенсивностей Кокса и тест временной регрессии Вальда.

Для сравнения эффективности двух стартовых диет были использованы показатели усваиваемости и переносимости продуктов клинического питания, на основании которых рассчитывался коэффициент эффективности стартовой диеты. Коэффициент усваиваемости продукта (КУП) рассчитывался на основании индекса количества питания (табл. 3) путём вычисления среднего группового показателя. Вычисление показателя проводилось в долях от 1 (100%). Коэффициент переносимости продукта (КПП) отражал, какое количество пациентов смогли продолжить принимать продукт без осложнений.

Осложнением считалась полная отмена питания по причине развития расстройства пищеварения. Снижение объёма питания, отмена или приостановка питания по причинам, не связанным с пищеварением, осложнением не считалось. Показатель рассчитывался в долях от исходного количества человек. Исходная доля участников принималась за 1 (100%). Коэффициент эффективности

стартовой диеты (КЭСД) вычислялся с помощью функции [$Y = X_1 \times X_2$]. Где Y – коэффициент эффективности стартовой диеты, X_1 – коэффициент усваиваемости, X_2 – коэффициент переносимости. Расчёт всех коэффициентов осуществлялся на 1, 3, 5 сутки исследования, с помощью полученных данных проводился расчёт коэффициента эффективности за весь период пребывания. Данные о показателях расчёта эффективности продуктов питания представлены в табл. 6.

Таблица 6 – Показатели расчёта эффективности продуктов питания

№	Показатель	Аббревиатура	Единица измерения
1	Коэффициент усваиваемости продукта	КУП	доля
2	Коэффициент переносимости продукта	КПП	доля
3	Коэффициент эффективности стартовой диеты	КЭСД	балл

Сравнение двух вариантов стартовых диет осуществлялось с помощью сопоставления коэффициентов эффективности в различные периоды исследования на двумерной графической плоскости. Более эффективной считалась та диета, график которой имел больший угол по отношению к оси абсцисс. Достоверность полученных результатов определялась с помощью углового преобразования Фишера ($\phi = 2 \times \arcsin(\sqrt{y})$). Показатели мощности исследования представлены в табл. 7.

Таблица 7 – Показатели мощности исследования

№	Статистический тест	Показатель мощности
1	Непараметрические тесты	0,42
2	Тест Вальда	0,47
3	Модели выживаемости	0,52
4	Таблицы сопряжения	0,85
5	Средняя мощность исследования	0,56

ГЛАВА 3

ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

3.1. Проявления гастроинтестинальной недостаточности у исследуемой популяции пациентов

На момент включения пациентов в исследование признаков ГИН у исследуемой популяции не было, оценка по шкале гастроинтестинального повреждения составляла 1 балл, что свидетельствовало о наличии риска расстройств пищеварения в будущем. Из всех наблюдений, проведенных в динамике, признаки ГИН зарегистрированы в 81, что составило 56% от общего количество последующих наблюдений. Наиболее тяжёлые проявления ГИН у детей отмечались спустя 24 и 72 часа от момента назначения стартовой диеты (рис. 1).

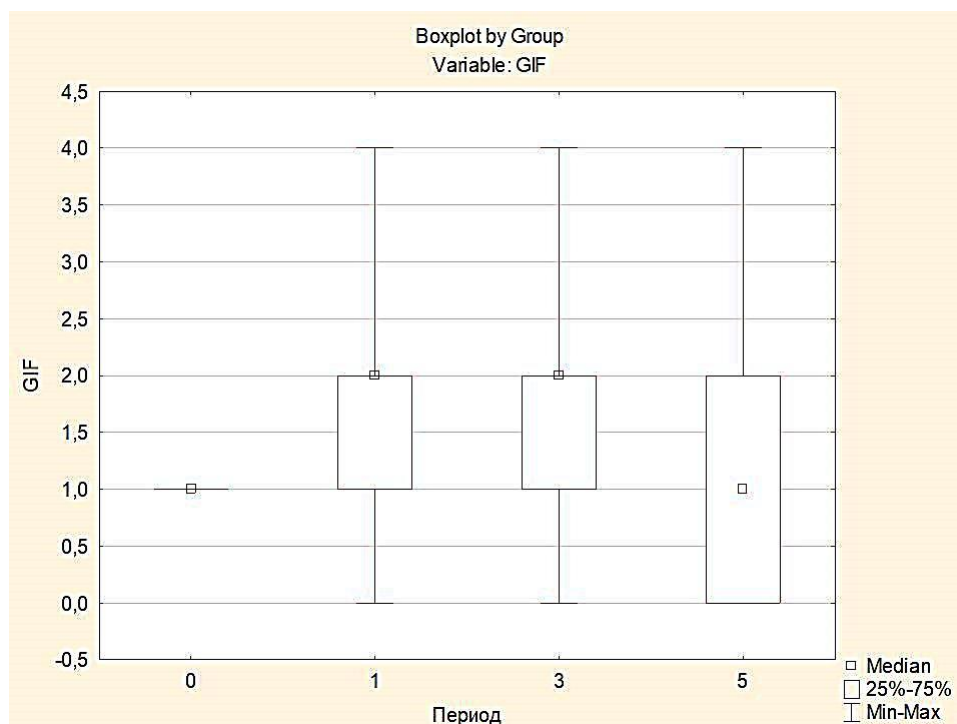


Рисунок 1 – Оценка по шкале гастроинтестинального повреждения в различные периоды наблюдения.

Непереносимость питания развилась более чем у половины детей (54%) исследуемой популяции уже в первые сутки от момента назначения ЭП. В динамике частота непереносимости питания уменьшалась, тем не менее, к пятым суткам от начала ЭП она сохранялась у 39% детей. Частота непереносимости питания в различные периоды исследования представлена на рис. 2.

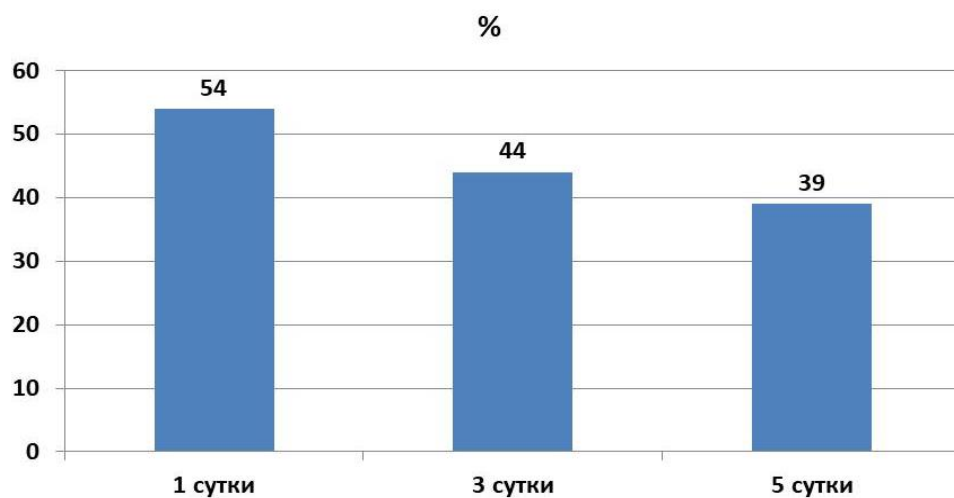


Рисунок 2 – Частота непереносимости питания на первые, третьи и пятые сутки от начала ЭП.

Количество пациентов, имеющих гастропарез, снижалось параллельно со снижением частоты непереносимости питания, тем не менее, объём сброса по желудочному зонду имел тенденцию к росту ($p=0,03$) – на рис. 3 «период 5». Данный факт свидетельствует о том, что тяжесть гастроинтестинальных расстройств в динамике увеличивалась, не смотря на снижение общего количества пациентов с непереносимостью питания. Объём сброса по желудочному зонду в различные периоды исследования представлен на рис. 3.

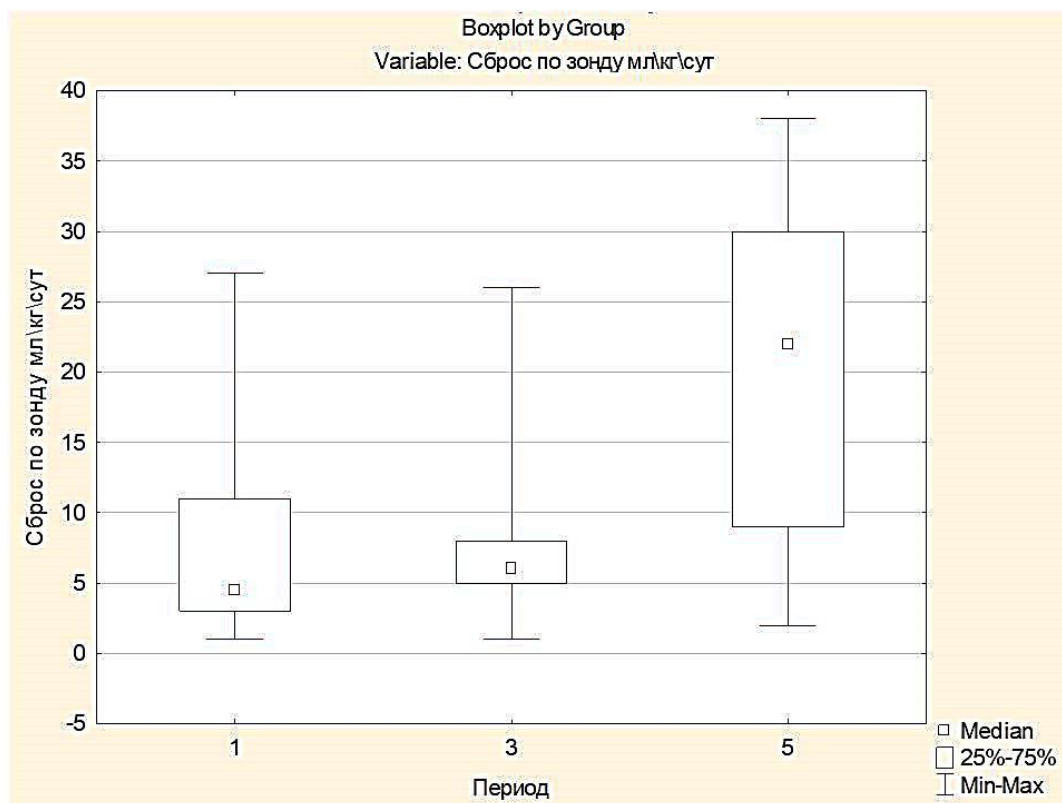


Рисунок 3 – Объём сброса по желудочному зонду в различные периоды исследования.

Объём сброса по желудочному зонду был взаимосвязан с более тяжёлым проявлением гастроинтестинальной недостаточности. Корреляционная взаимосвязь между объёмом сброса по зонду и оценкой по шкале гастроинтестинального повреждения составила $r=0,62$ при уровне значимости $p<0,001$. Сброс по желудочному зонду имел взаимосвязь и с уровнем интраабдоминального давления, хотя эта взаимосвязь проявлялась не значительно ($r=0,15$; $p=0,03$).

Развитие интраабдоминальной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома встречались с одинаковой частотой на протяжении всего периода наблюдения (рис. 4), высокий уровень ИАД при этом так же ассоциировался с более высокой оценкой по шкале гастроинтестинального повреждения ($r=0,41$; $p<0,001$).

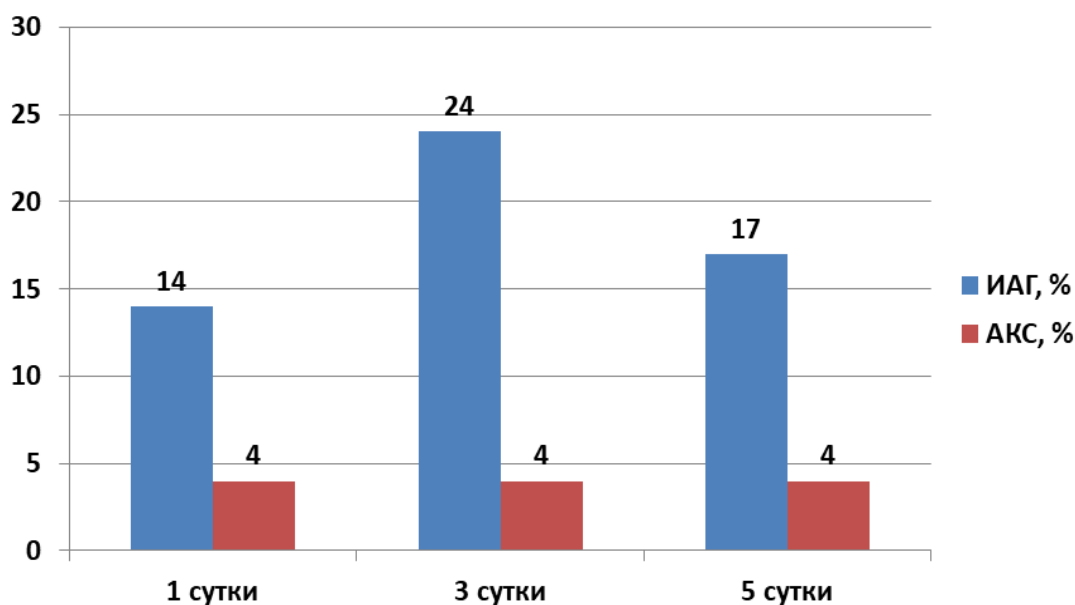


Рисунок 4 – Частота интраабдоминальной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома в различные периоды исследования.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проявления ГИН развиваются у половины госпитализированных в ОРИТ детей, исходно не имевших выраженных расстройств пищеварения. У большинства из этих пациентов проявления ГИН не только не купируются к 5 суткам пребывания в ОРИТ, но и имеют тенденцию к росту.

3.2. Особенности проведения энтеральной поддержки в исследуемой популяции

Назначение стартовой энтеральной поддержки в исследуемой популяции начиналось в среднем через 14 [9;22] часов от момента поступления. В качестве первых продуктов питания пациенты получали смесь глюкозы с электролитным раствором или продукт с элементным составом. К окончанию первых суток от момента введения стартовой диеты почти половина пациентов получала стандартную диету, тем не менее, количество этих пациентов к 5-м суткам

наблюдения увеличилось незначительно, 31% детей продолжали получать элементную диету, а 15% совсем не могли усваивать питание (рис. 5).

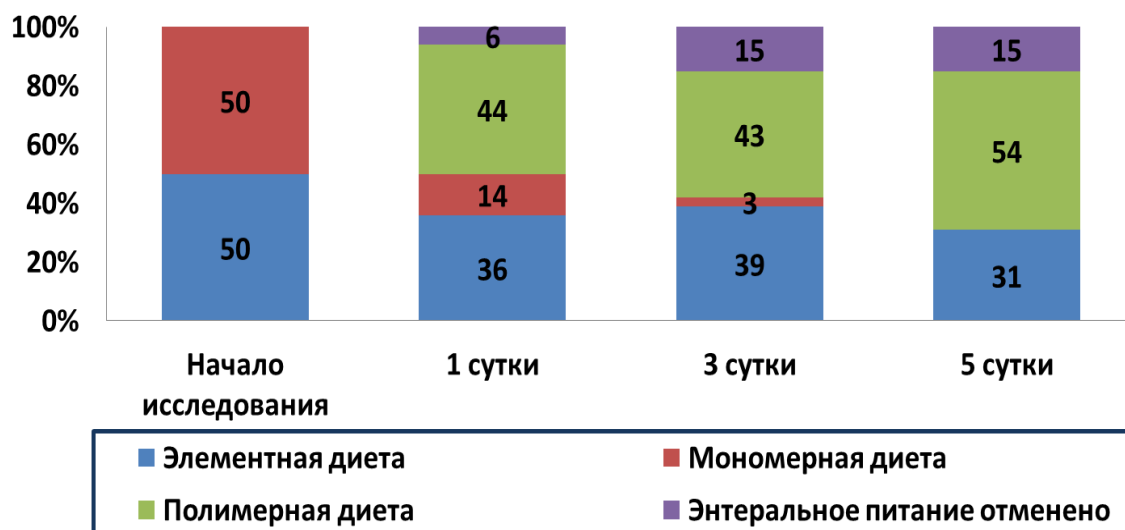


Рисунок 5 – Структура энтеральной поддержки в разные периоды исследования.

Несмотря на то, что доля пациентов, не способных усваивать ЭП, составила всего 15%, полноценного ЭП к окончанию исследования (полной энтеральной автономии) удалось достичь только у 8,7% пациентов (4 ребёнка из 50). Доля детей, способных усваивать питание в объеме выше трофического, составила 61%, и только 32% детей могли усваивать более половины должествующего объёма питания (рис. 6).

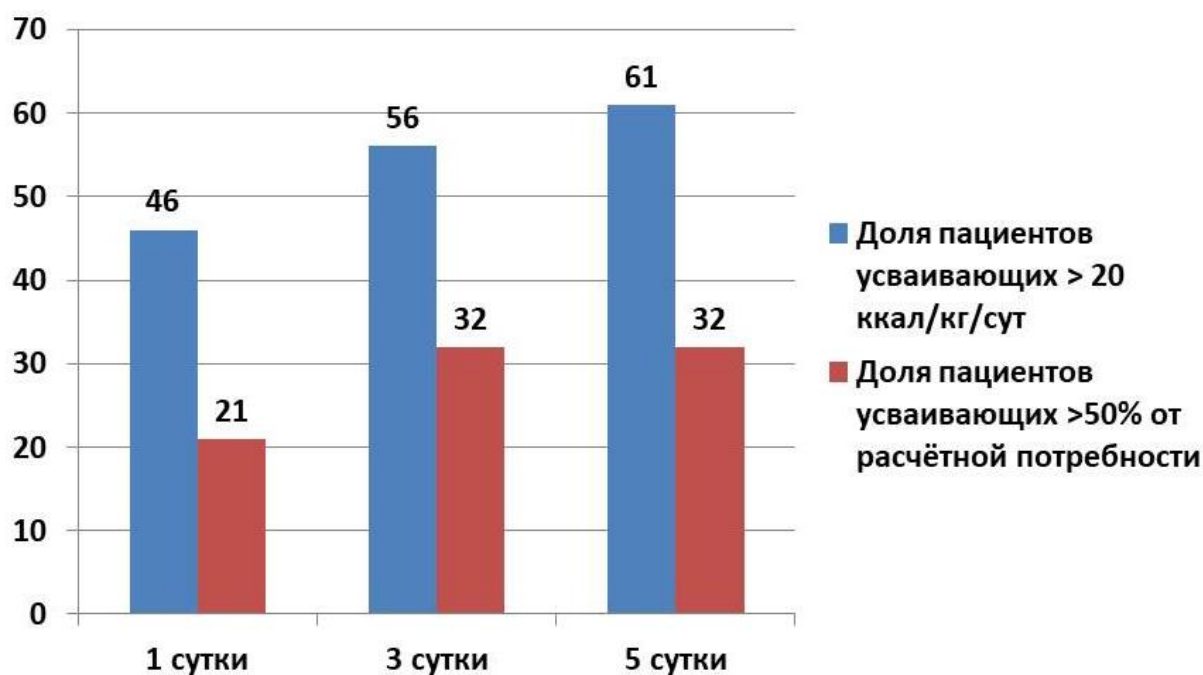


Рисунок 6 – Доля пациентов способных усваивать ЭП в объеме, превышающем трофическое питание в различные периоды исследования.

Анализ увеличения объёма вводимого ЭП показал, что статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение стартового объёма питания происходило только в течение первых суток от его назначения, в последующем динамика роста объёма питания была незначительной. Так, в начале исследования все пациенты получили стартовую диету в разовом объёме кормления 1,8 [1,2; 3,2] мл/кг. К концу первых суток разовый объём был увеличен в 2 раза, и составил 4,3 [1,6; 8,1] мл/кг. Последующая динамика увеличения объёма питания не превышала 0,5 мл/кг/сутки. Динамические изменения объёма питания представлены в табл. 8.

Таблица 8 – Динамика объёма, количества питания и индекса количества питания в исследуемой популяции

Показатели объёма и количества питания	Период исследования, сутки			р
	1	3	5	
Объём питания, мл/кг/сут	30 [15;57]	34 [13;70]	40 [18;72]	0,3
Количество питания, ккал/кг/сут	28 [12;55]	32 [11;68]	38 [16;70]	0,3
Индекс количества питания, % от расчётной потребности	28	34	42	0,08

Проведённый анализ показал, что более 80% детей, госпитализированных в ОРИТ, уже получают ЭП к пятым суткам от начала лечения, но только 32% из них способны усваивать более половины от расчётной потребности, и лишь 8,7% усваивают питание в полном объёме. Полученные результаты были сопоставимыми как у детей, подвергшихся абдоминальным вмешательствам, так и у детей, которым абдоминальная операция не выполнялась ($p=0,46$). Динамика индекса количества питания у детей, подвергшихся абдоминальным операциям, и детей без оперативного вмешательства представлена на рис. 7.

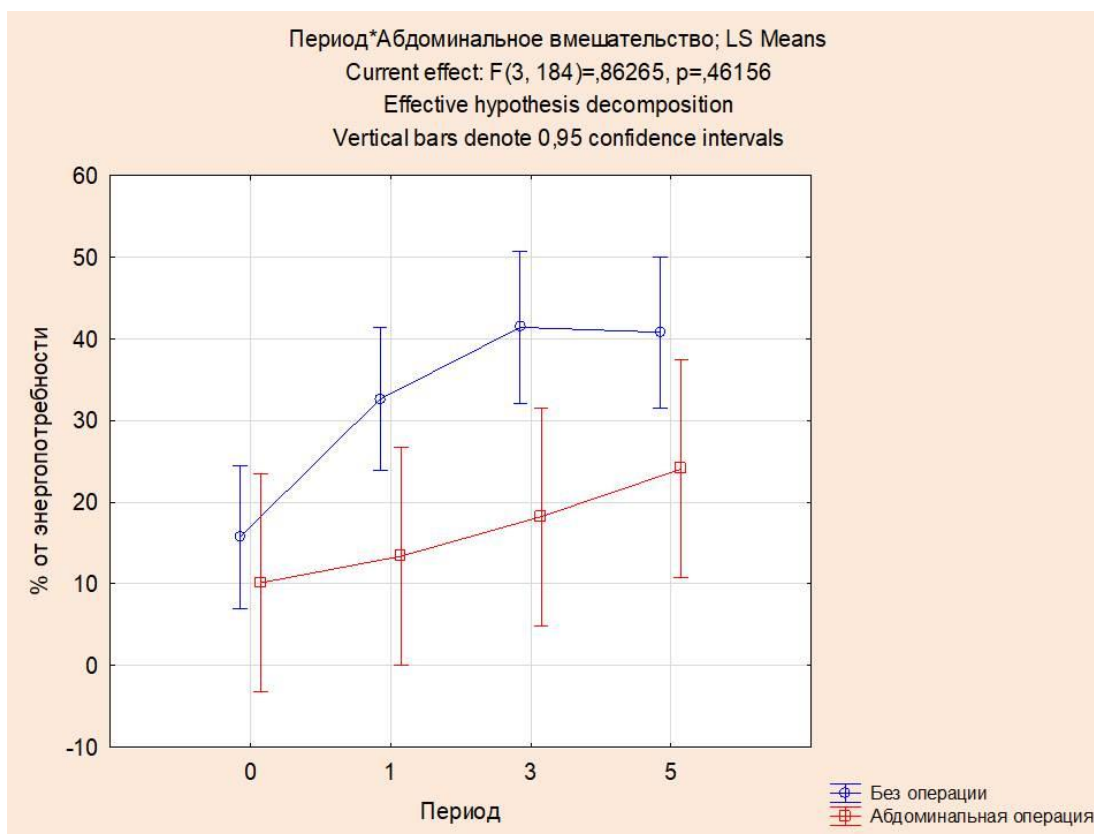


Рисунок 7 – Динамика индекса количества питания у детей, госпитализированных после абдоминального вмешательства, и у детей без абдоминальных вмешательств.

3.3. Взаимосвязь гастроинтестинальной недостаточности с общим состоянием пациентов и течением заболевания

Объём ЭП у детей, вошедших в исследование, не имел значительной взаимосвязи с тяжестью состояния и течением заболевания. Количество калорий, полученных с ЭП, не значительно ассоциировалось с выраженностью полиорганной недостаточности ($\gamma = -0,22$; $p < 0,001$), продолжительностью пребывания в отделении реанимации ($\gamma = -0,14$; $p = 0,03$) и неблагоприятным исходом ($\gamma = -0,23$; $p = 0,02$). Тем не менее, оценка по шкале гастроинтестинального повреждения была тесно ассоциирована с необходимостью повторного назначения вазопрессоров ($\gamma = 0,88$; $p < 0,001$) и более высоким риском смерти ($\gamma = 0,88$; $p < 0,001$). Выраженность сброса по желудочному зонду так же

ассоциировалась с необходимостью повторного назначения вазопрессоров ($\gamma=0,64$; $p<0,001$) и более продолжительным пребыванием в ОРИТ ($\gamma=0,28$; $p=0,002$). Более тяжелое течение заболевания было связано с повышенным уровнем ИАД и развитием абдоминального компартмент-синдрома (табл. 9).

Таблица 9 – Взаимосвязь между развитием абдоминального компартмент-синдрома и показателями тяжести состояния и течением заболевания

Показатели тяжести состояния	Коэффициент корреляции γ	p
Оценка по шкале PELOD	0,88	<0,001
Потребность в ИВЛ	1,0	<0,001
Потребность в вазопрессорах	1,0	<0,001
Продолжительность ИВЛ	0,62	0,004
Продолжительность госпитализации	0,56	0,01
Повторное назначение вазопрессоров	0,96	<0,001
Неблагоприятный исход	0,77	<0,001

Полученные результаты позволяют предположить, что недостаточное потребление ЭП в целом не связано с течением заболевания или тяжестью состояния, но ассоциировано с функциональными способностями самой системы пищеварения. Развитие тяжёлой ГИН взаимосвязано с более тяжёлым течением заболевания и может привести к неблагоприятным последствиям. В нашем исследовании полное прекращение ЭП ассоциировалось исключительно с развитием гастроинтестинальной недостаточности, но, в то же время, было связано с ухудшением состояния пациентов и необходимостью продолжения интенсивного лечения (табл. 10).

Таблица 10 – Взаимосвязь прекращения энтерального питания с тяжестью состояния и выраженностью гастроинтестинальной недостаточности

Показатели тяжести состояния	Коэффициент корреляции γ	p
Оценка по шкале PELOD	0,17	0,2
Потребность в вазопрессорах	0,22	0,2
Оценка по шкале гастроинтестинального повреждения	0,88	<0,001
Интраабдоминальное давление >10 мм рт.ст	0,64	<0,001
Абдоминальный компартмент синдром	0,8	<0,001
Повторное назначение вазопрессоров	0,88	<0,001
Неблагоприятный исход	0,89	<0,001

3.4. Оценка способности пациентов к достижению энтеральной автономии

В клинической практике часто отсутствуют объективные ориентиры для наращивания объема ЭП. Не смотря на появление работ и даже рекомендаций о возможности начала ЭП у гемодинамически нестабильных пациентов, до сих пор не ясно, какие показатели гомеостаза могут служить сигналом к прекращению увеличения объема или, наоборот, к активному переходу на полный энтеральный объем, т.е. достижению энтеральной автономии.

В нашем исследовании, в поисках ответа на данный вопрос, мы решили воспользоваться показателями гемодинамики, уровнем лактата и темпом диуреза, как показателями, косвенно свидетельствующими о состоянии микроциркуляции. Так как микроворсинки кишечника при централизации кровообращения ишемизируются в первую очередь, показатели лактата и темпа диуреза могут являться, на наш взгляд, довольно объективными маркерами. Для данного

исследования мы распределили всех детей на 4 группы – по выраженности синдрома энтерального повреждения, учитывая значимость данной градации на продолжительность ИВЛ, длительность пребывания в ОРИТ и в стационаре [Третьяков Д.С.; 2018]. Оценка показателей проведена на 3 сутки от начала лечения. У 10 детей была зарегистрирована нормальная функция пищеварения, у 12 наблюдались умеренные проявления дисфункции пищеварения, у 20 констатирована непереносимость питания, а у 8 – ИАГ (табл. 11).

Таблица 11 – Влияние дисфункции системы пищеварения на показатели гемодинамики, диуреза и уровня лактата у детей ОРИТ

Показатели	Выраженность проявлений дисфункции пищеварения (M±m)				Критерии значимости	
	Нормальная функция, n=10	Умеренные проявления, n=12	Непереносимость питания, n=20	ИАГ, n=8	F	p
УИ, мл/м ²	38±2,5	41±2,5	36±2,4	29±3,3	2,8	0,04
СИ, л/м ² /мин	4,7±0,46	5,7±0,47	5,0±0,47	4,2±0,6	1,5	0,24
ОПСС, дин/м ²	1361,8±115,2	921,2±118,8	1038,7±118,8	1092,2±150,2	2,6	0,064
DO ₂ , мл/мин	827,7±82,2	777,7±76,9	693,7±6,9	431,0±97,3	3,7	0,017
VO ₂ , мл/мин	182,6±42,3	191,1±39,6	206,2±39,6	130,2±50,0	0,5	0,68
Сред. АД, мм рт.ст.	72,4±2,2	68,9±2,4	74,9±2,2	59,0±4,0	4,4	0,005

ЧСС, уд/мин	124,2±4,0	125,0±4,4	127,7±4,0	146,6±7,4	2,6	0,057
Лактат, ммоль/л	1,38±0,3	1,5±0,3	1,3±0,3	5,6±0,5	22,3	<0,001
Темп диуреза, мл/кг/час	1,9±0,16	2,1±0,18	1,97±0,16	1,1±0,3	2,8	0,04

Наиболее важными ориентирами, продемонстрировавшими статистически значимые отличия между группами, оказались показатели УИ, DO₂, сред. АД, лактата и темп почасового диуреза. Наиболее значимыми отличия были в группе интраабдоминальной гипертензии, особенно это видно по уровню лактата – 5,6±0,5. Данные показатели являются противопоказанием для перехода от трофического питания к более значительным объемам. Сравнивая показатели в первых трех группах, мы не обнаружили значительных отличий, следовательно, не только умеренные проявления дисфункции пищеварения, но и непереносимость питания не являются противопоказанием к переходу от трофических объемов ЭП к более значимым. Безусловно, контроль общего состояния, в том числе наблюдение за такими клиническими симптомами, как вздутие живота, нарастание одышки, срыгивание, рвота, объем сброса по зонду, превышающий введенное количество, также должны являться ориентирами, подтверждающими правильность избранной тактики энтеральной алиментации ребенка.

Резюме:

Таким образом, большинство детей, госпитализированных в ОРИТ, не могут усваивать ЭП в необходимом объёме даже на 5-6 сутки пребывания в отделении реанимации. Непереносимость питания сохраняется у 39% детей даже спустя 5 суток от начала ЭП. У 1/3 детей регистрируется повышенный уровень

ИАД. Наличие ИАГ является противопоказанием для наращивания объема ЭП и перехода от трофического питания к более значимым объемам. Также ориентиром может служить снижение УИ, DO_2 , сред. АД, рост лактата и падение темпа почасового диуреза (в среднем до $1,1 \pm 0,3$ мл/кг/час или ниже).

Объем сброса по желудочному зонду тесно коррелирует ($r=0,62$; $p<0,001$) с оценкой по шкале гастроинтестинального повреждения и взаимосвязан с уровнем ИАД ($r=0,15$; $p=0,03$). Увеличение объема вводимого детям ЭП происходит в ОРИТ в основном в течение первых суток от его назначения – от $1,8$ [1,2; 3,2] мл/кг м.т. до $4,3$ [1,6; 8,1] мл /кг м.т., в последующем замедляясь и не превышая $0,5$ мл/кг м.т./сут. Из 80% детей, вышедших к пятым суткам на ЭП, лишь 32% способны усвоить более $\frac{1}{2}$ от расчетной потребности и лишь 8,7% усваивают ЭП в полном объеме.

Развитие тяжёлой ГИН взаимосвязано с более длительным пребыванием в ОРИТ и повышенным риском смерти (OR 2,8; 95% ДИ 1,6-14,5), что определяет важность сохранения функциональной целостности пищеварительной системы в остром периоде заболевания. Шкала гастроинтестинального повреждения явилась ценным инструментом оценки ГИН, показав взаимосвязь с необходимостью повторного назначения вазопрессоров ($\gamma=0,88$; $p<0,001$) и более высоким риском смерти ($\gamma=0,88$; $p<0,001$). Такую же зависимость продемонстрировал и показатель выраженности сброса по желудочному зонду, ассоциируясь с необходимостью повторного назначения вазопрессоров ($\gamma=0,64$; $p<0,001$) и большей продолжительностью пребывания в ОРИТ ($\gamma=0,28$; $p=0,002$).

ГЛАВА 4

ВЛИЯНИЕ СТАРТОВОЙ ЭНТЕРАЛЬНОЙ ДИЕТЫ НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

4.1. Влияние стартовой энтеральной диеты на способность кишечника к обеспечению энергопотребности

В зависимости от стартовой диеты дети исследуемой популяции были распределены на 2 группы: первая – получающие элементную диету (основная группа) и вторая – получающие смесь глюкозы и электролитов или ГЭР (контрольная группа). Объем стартовой диеты основной группы в первые сутки был практически в 2 раза больше, чем в контрольной, и составил 2,7 [1,4; 5,6] мл/кг по сравнению с контрольной, где объем стартовой диеты соответствовал 1,5 [1,0; 2,3] мл/кг массы тела ($p < 0,001$). Калорийность стартовой диеты основной группы составила 2,5 [1,0; 5,0] ккал/кг; стартовая диета контрольной группы практически не обладала питательными свойствами, так как её калорийность составила 0,02 ккал/кг массы тела. В основной группе в качестве стартовой диеты назначалась формула с элементным составом. Через сутки большая часть основной группы продолжали получать элементную диету, объем которой был увеличен. Общее количество отмен диеты в основной группе составила 16%: у 12% энтеральное питание было полностью отменено, и у 4% детей был осуществлен переход с элементной диеты на ГЭР. В динамике к 5 суткам количество детей, получающих питание, составило 92% из которых 42% детей уже получали стандартную диету. Доля пациентов, не получающих питание в основной группе, уменьшилась до 8%. Частота назначения различных продуктов питания в основной группе представлена на рис. 8.

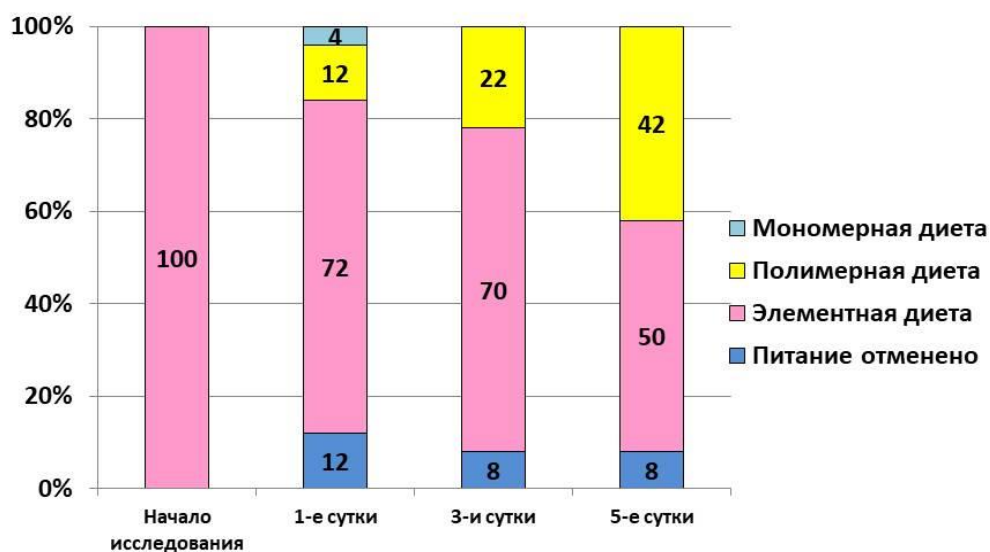


Рисунок 8 – Частота назначения различных продуктов питания в основной группе.

Большая часть пациентов контрольной группы, хоть и стартовали с ГЭР, начали получать стандартную энтеральную диету уже к концу первых суток от момента назначения стартовой диеты, но в последующие сутки их количество сократилось на 8% и составило 68% к окончанию исследования. Кроме этого, 9% детей были переведены на элементную диету в связи с непереносимостью стандартной. Количество пациентов, у которых ЭП было отменено полностью, было выше в контрольной группе, хотя различия были статистически незначимыми ($p=0,08$). Частота назначения различных продуктов питания в контрольной группе представлена на рис. 9.

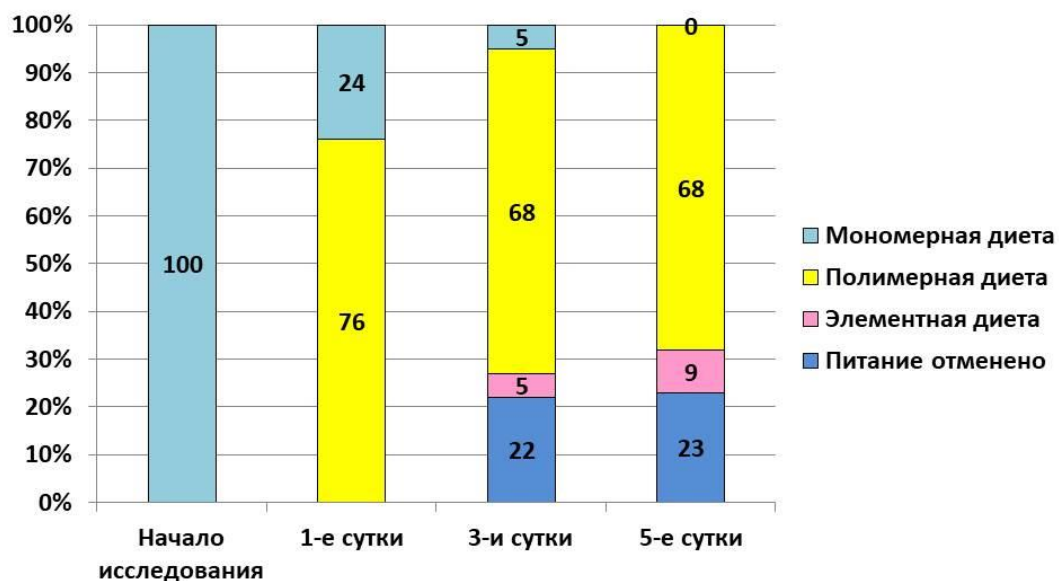


Рисунок 9 – Частота назначения различных продуктов питания в контрольной группе.

Пациенты основной группы лучше усваивали ЭП и обеспечивали большую часть энергопотребности за счет энтеральных калорий по сравнению с контрольной группой. При этом, лучшая переносимость питания в основной группе отмечалась как в начале, так и в конце исследования. Различия в группах были статистически значимыми ($p < 0,001$) как в начале исследования, так и при его окончании ($p = 0,04$). Показатель иКПИ в группах на первые и пятые сутки исследования представлен на рис. 10 и 11.

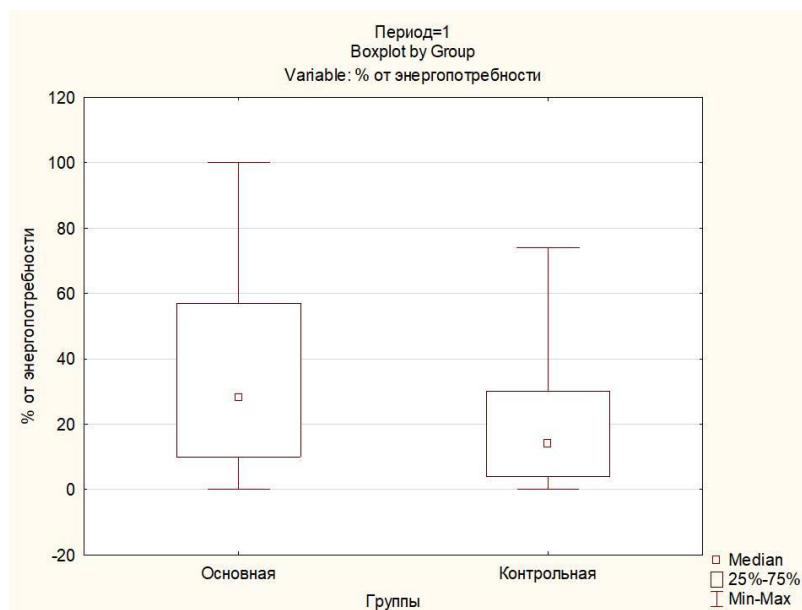


Рисунок 10 – показатель иКПИ в основной и контрольной группе на первые сутки исследования.

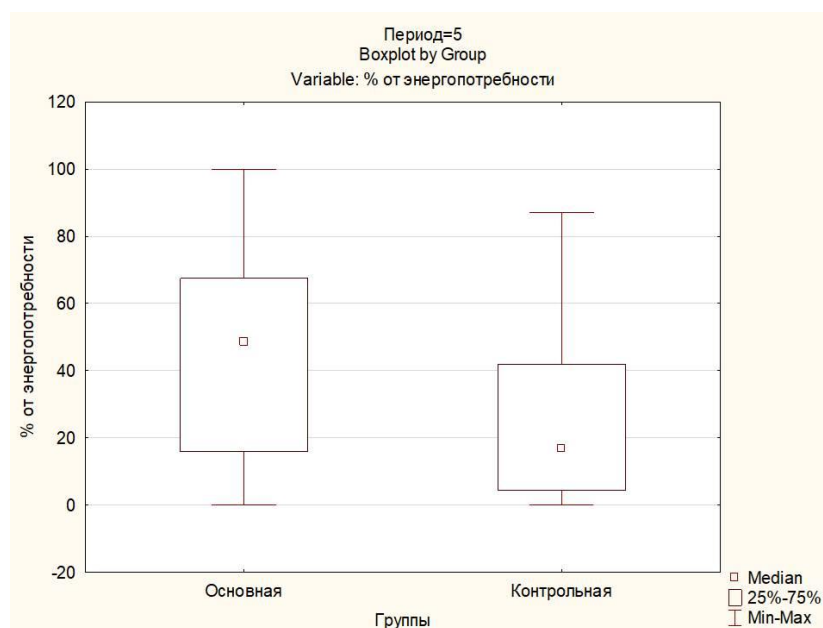


Рисунок 11 – Показатель иКПИ в основной и контрольной группе на пятые сутки исследования.

В действительности, прирост объёма ЭП происходил значительно быстрее в основной группе. В результате, обеспечение более половины энергопотребности за счёт ЭП осуществлялось в этой группе значительно раньше ($p < 0,001$). Анализ

времени достижения объёма энтерального питания, обеспечивающего более 50% энергопотребности, представлен на рис. 12.

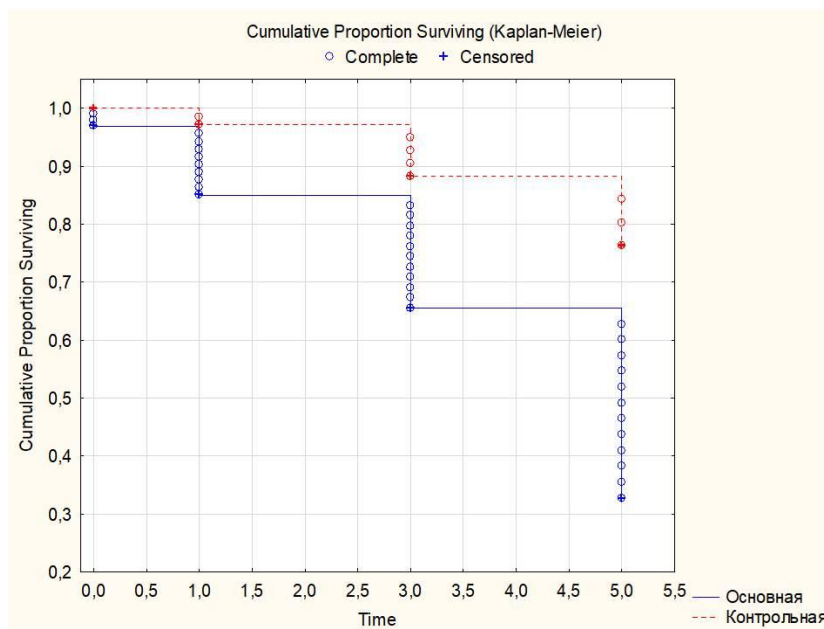


Рисунок 12 – Сравнение времени достижения объёма энтерального питания обеспечивающего более 50% энергопотребности в основной и контрольной группе.

К концу исследования (на пятые сутки) доля пациентов, способных усвоить 100% объём питания, составила 9% в основной группе и 1% в контрольной ($p=0,011$). Следует отметить, что пациенты, получившие в качестве стартового продукта элементную диету, в последующем лучше усваивали стандартную диету. Так, к окончанию исследования 42% детей основной группы, получающие стандартную диету, в среднем усваивали 58 [49; 73] ккал/кг/сутки, в то время как в контрольной группе 68% детей, получающих стандартную диету, усваивали только 20 [12; 54] ккал/кг/сутки ($p<0,001$).

Проведённый анализ показал, что назначение продуктов с элементарным составом в качестве стартовой диеты позволяет положительно влиять на способность кишечника к обеспечению энергопотребности и лучшей адаптации к стандартным диетам в последующем. Полученные данные свидетельствуют о

преимуществе элементных диет в обеспечении энергопотребности перед электролитным раствором, не смотря на то, что большинство детей, получивших ГЭР качестве начала питания, в последующем получали стандартные энтеральные диеты.

4.2. Влияние стартовой энтеральной диеты на частоту развития осложнений, связанных с гастроинтестинальной недостаточностью

Важным прогностическим фактором для наращивания объема ЭП является наличие или отсутствие непереносимости питания. Пациенты основной группы имели меньший риск развития непереносимости питания по сравнению с контрольной (OR 0,49; 95% ДИ 0,28-0,82). Показатель кумулятивного риска развития непереносимости питания в основной группе был ниже уже в первые сутки от начала питания. В динамике отличия рисков статистически значимо увеличивалась (рис. 13).

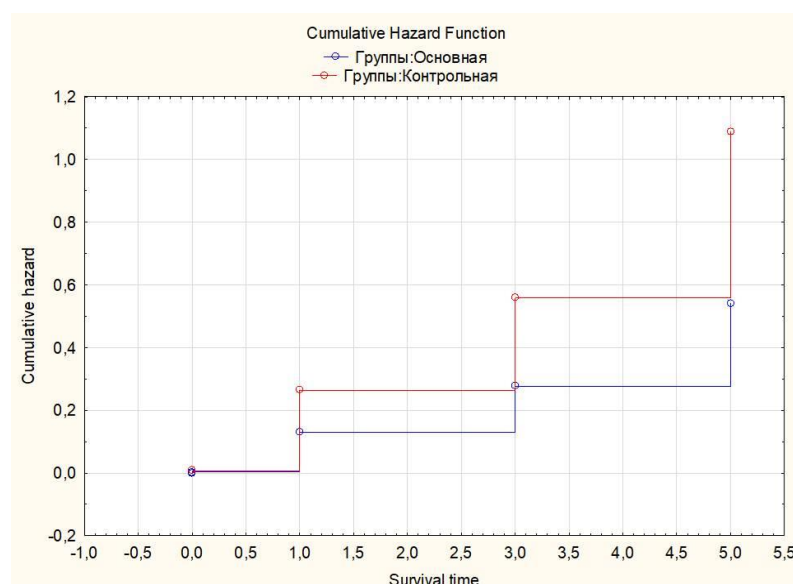


Рисунок 13 - Показатель относительного риска развития непереносимости питания в основной и контрольной группе.

Риск развития интраабдоминальной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома не имел статистически значимых отличий (тест временной регрессии Вальда (W) составил 3,0 ($p=0,08$; OR 1,8; 95% ДИ 0,92-3,8). В то же время, пациенты контрольной группы чаще требовали прекращения питания и повторного назначения вазопрессоров (рис. 14 и 15). Данное обстоятельство может быть взаимосвязано с более частым развитием желудочно-кишечного кровотечения в контрольной группе, где его частота составила 6,5% против 1,8% в основной ($p=0,02$). Наличие желудочно-кишечного кровотечения ассоциировалось с прекращением питания ($\gamma=0,75$; $p=0,04$), повторным назначением вазопрессоров ($\gamma=76$; $p<0,001$), и ростом абдоминального давления ($\gamma=0,9$; $p<0,001$).

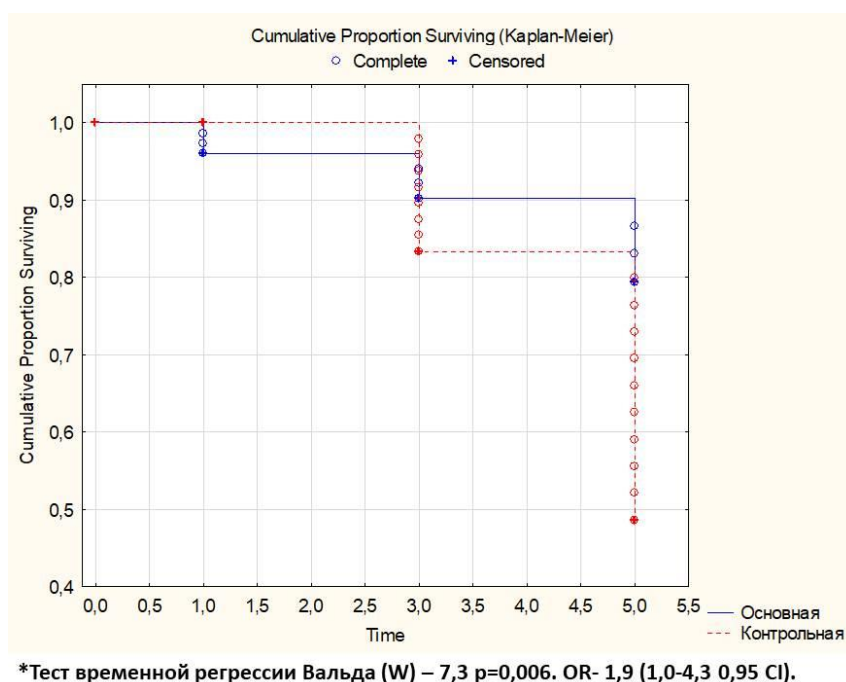


Рисунок 14 – Частота прекращения питания в основной и контрольной группе.

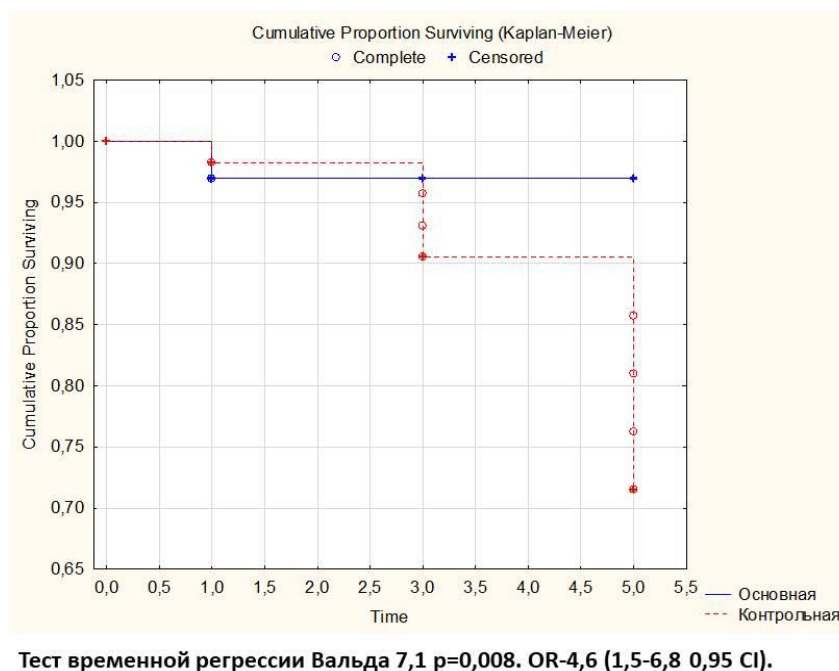


Рисунок 15 – Частота повторного назначения вазопрессоров в основной и контрольной группе.

Назначение энтеральных диет с элементарным составом в качестве стартового продукта питания сопровождалось меньшим риском непереносимости питания и меньшим количеством осложнений, связанных с интраабдоминальной гипертензией, что, несомненно, сказалось и на дальнейшем течении заболевания.

4.3. Сравнение эффективности применения стартовых диет.

Оценка эффективности продукта питания для начала ЭП пациентов, перенесших абдоминальную операцию, или критическое состояние, проводилась на основании показателей коэффициента усваиваемости продукта – КУП и коэффициента переносимости продукта – КПП. КУП отражал количество питания, которые пациент может усвоить без определённого риска и, по сути, показывал долю ЭП от общей энергопотребности исследуемой группы. КУП был выше в основной группе ($p=0,04$) по сравнению с контрольной (рис. 16).

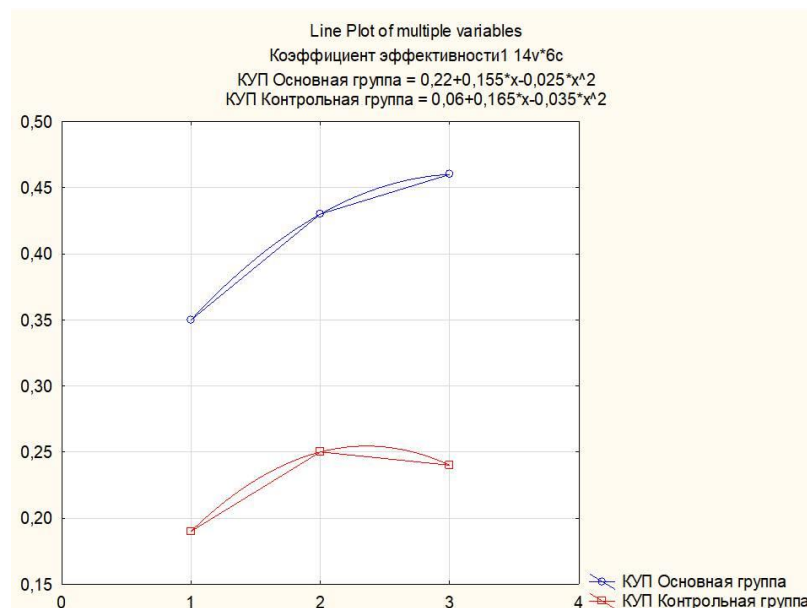


Рисунок 16 – Коэффициент усваиваемости продукта в основной и контрольной группе.

Важно, что назначение продуктов с элементарным составом в последующем повышало эффективность использования полимерных диет. Сравнение коэффициента усваиваемости полимерных диет в основной и контрольной группе показало, что к пятым суткам от начала питания пациенты, получившие элементарную диету в качестве первого продукта питания, в последующем лучше адаптировались к полимерной диете, чем пациенты, исходно получившие ГЭР. Различия в группах статистически значимы ($p=0,01$), рис. 17.

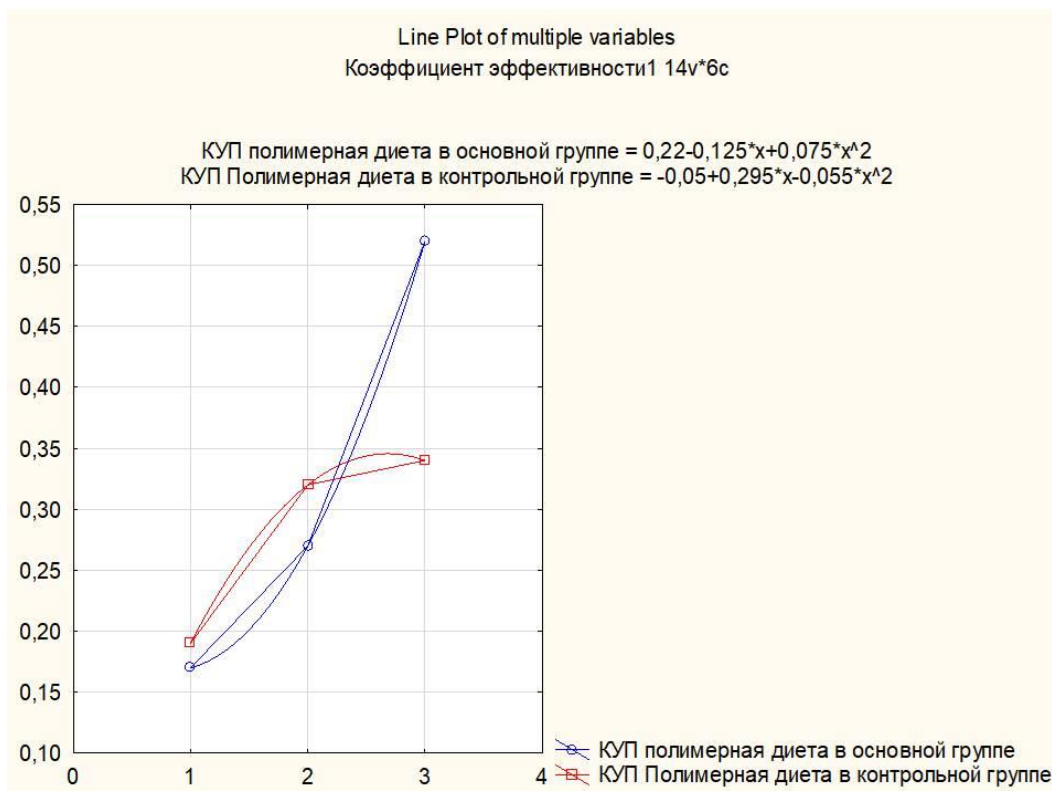


Рисунок 17 – Коэффициент усваиваемости полимерной диеты в основной и контрольной группе.

Коэффициент переносимости продукта – КПП – характеризовал долю пациентов, у которых не было осложнений, связанных с назначением ЭП. В основной группе КПП увеличивался к окончанию исследования, в контрольной же он уменьшался ($p=0,033$), что указывало на лучшую переносимость продуктов питания у пациентов основной группы (рис. 18).

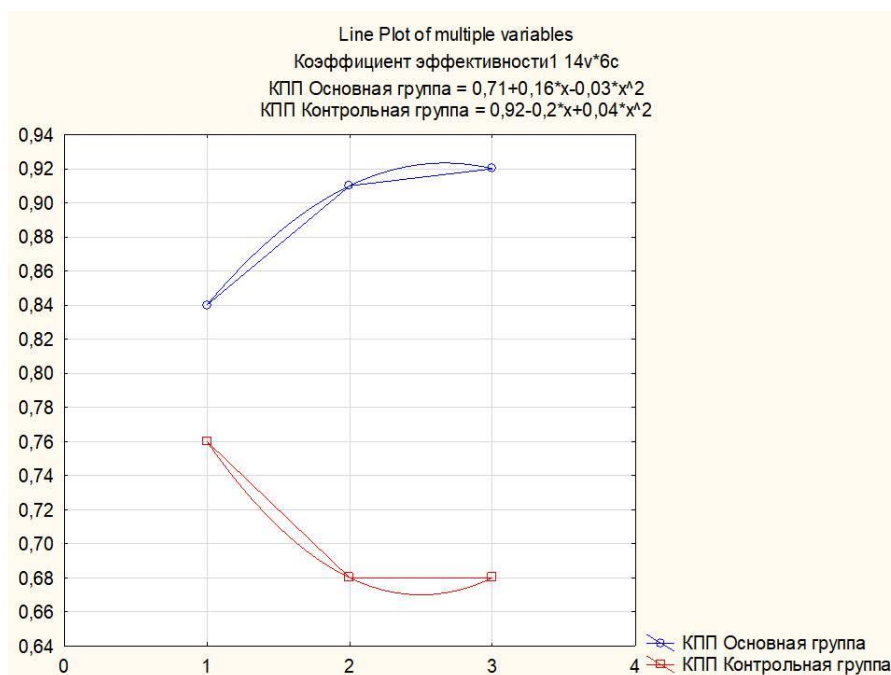


Рисунок 18 – Коэффициент переносимости продукта в основной и контрольной группе.

Эффективность стартовой диеты оценивалась на основании показателей КУП и КПП в основной и контрольной группе. На основании данных показателей производилось определение коэффициента эффективности стартовой диеты – КЭСД, который рассчитывался с помощью с помощью функции: $y = x_1 \cdot x_2$, где «y» – КЭСД, « x_1 » – КУП, « x_2 » – КПП.

Эффективность стартовой диеты в основной группе была значительно выше, чем в контрольной, на протяжении всего периода исследования (рис. 19). К окончанию исследования эффективность стартовой диеты составила 0,42 балла, тогда как в контрольной она соответствовала 0,16 баллам. Статистическая значимость отличий была подтверждена с помощью углового преобразования Фишера, который составил $\varphi^*=4,2$ ($p<0,01$).

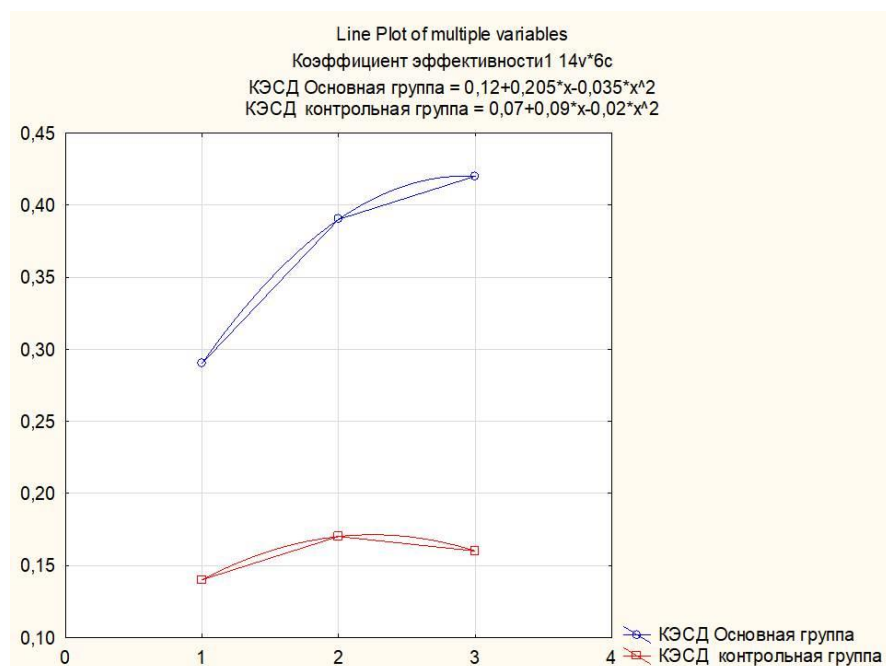


Рисунок 19 – Коэффициент эффективности стартовой диеты в основной и контрольной группе.

Резюме:

Стартовые диеты на основании продуктов с элементным составом отличаются большей эффективностью по сравнению с мономерными диетами на основе смеси ГЭР, так как способствуют лучшей усвояемости и переносимости последующих диет. Сравнение времени достижения объёма энтерального питания, обеспечивающего более 50% энергопотребности в основной и контрольной группе показало, что прирост объёма ЭП происходил значительно быстрее в группе, получавшей в качестве стартового элементное питание, в результате чего обеспечение более половины энергопотребности за счёт ЭП происходило значительно более рано ($p < 0,001$).

Также пациенты, получившие в качестве стартового продукта элементную диету, в последующем лучше усваивали и стандартную, и к окончанию исследования 42% детей основной группы, получающие стандартную диету, в среднем усваивали 58 [49; 73] ккал/кг/сутки, в то время как в контрольной группе 68% детей, получающих её же, усваивали только 20 [12; 54] ккал/кг/сутки

($p < 0,001$). Таким образом, назначение продуктов с элементным составом в качестве стартовой диеты позволяет положительно влиять на способность кишечника к обеспечению энергопотребности и лучшей адаптации к стандартным диетам в последующем.

Пациенты контрольной группы, в качестве старта у которых был использован ГЭР, чаще требовали прекращения питания и повторного назначения вазопрессоров, что также было ассоциировано с более частым развитием желудочно-кишечного кровотечения (6,5% против 1,8% в основной группе, $p = 0,02$). Так, старт ГЭР статистически значимо чаще сопровождался кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта ($\gamma = 0,75$; $p = 0,04$) и повторным назначением вазопрессоров ($\gamma = 0,76$; $p < 0,001$), а так же был тесно связан и с ростом показателя абдоминального давления ($\gamma = 0,9$; $p < 0,001$).

Сравнение коэффициента усваиваемости полимерных диет в основной и контрольной группе показало, что к пятым суткам от начала питания пациенты, получившие элементную диету в качестве первого продукта питания, в последующем лучше адаптировались к полимерной диете, чем пациенты, исходно получившие ГЭР ($p = 0,01$), а также в основной группе к окончанию исследования отмечалось увеличение КПП, в то время, как в контрольной он уменьшался ($p = 0,033$), что указывало на лучшую переносимость продуктов питания у пациентов основной группы.

На основании углового преобразования Фишера, который составил $\phi^* = 4,2$ ($p < 0,01$) было доказано, что эффективность элементной стартовой диеты значительно выше, чем ГЭР на протяжении всего периода исследования (0,42 балла против 0,16 баллов). Полученные результаты позволяют рассматривать элементные продукты питания в качестве диет, применяемых у пациентов имеющих риск развития ГИН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт ребенка является уязвимой системой, отвечающей за весь гомеостаз организма. Системный стресс, такой как тяжелая травма, острое заболевание или хирургическое вмешательство, может нарушить этот тонкий баланс, приводя к деструкции эпителия ворсин, дисфункции энтероцитов, потере кишечного барьера и перемещению внутрипросветных компонентов в систему кровообращения. Эти процессы также нарушают баланс кишечной микробиоты и приводят к утрате целого барьерного органа, что зачастую играет ведущую роль в развитии бактериемии или сепсиса. Таким образом, нарушенный кишечный барьер может привести к бактериальной транслокации и бактериемии, системному воспалению и сепсису, септическому шоку и коллапсу кровообращения с синдромом полиорганной дисфункции или без него. Дисфункция кишечника и недостаточность желудочно-кишечного тракта связаны с длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии и повышением смертности.

Безусловно, хирургические заболевания, требующие оперативных вмешательств на желудочно-кишечном тракте и ряд соматических заболеваний, вызывающих гипоперфузию жизненно важных органов, и, в первую очередь, кишечника, могут привести к недостаточности функции желудочно-кишечного тракта или гастроинтестинальной недостаточности. Её симптомы включают пищевую непереносимость, желудочно-кишечное кровотечение и сброс по зонду. В более тяжелых случаях недостаточность желудочно-кишечного тракта может привести к печеночной дисфункции, холециститу и панкреатиту. Нередко она сопровождается интраабдоминальной гипертензией.

Послеоперационные пациенты часто испытывают кишечную недостаточность различной степени тяжести. Недавно была предложена классификационная система острого повреждения желудочно-кишечного тракта с возрастающей степенью тяжести: от степени I (риск развития дисфункции или отказа желудочно-кишечного тракта), степени II (дисфункция желудочно-кишечного тракта), степени III (недостаточность желудочно-кишечного тракта) до степени IV (недостаточность желудочно-кишечного тракта с серьезным влиянием на функции отдаленных органов). Ранняя диагностика недостаточности желудочно-кишечного тракта является сложной задачей, так как проблемы с энтеральным питанием, включая рвоту, задержку опорожнения желудка и диарею, могут возникать почти у половины пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Поскольку энтеральное питание оказывает благотворное влияние на кишечный барьер, а парентеральное питание может привести к дальнейшему ухудшению физиологии желудочно-кишечного тракта, проведение раннего энтерального питания является приоритетной задачей интенсивной терапии, а выбор стартового раствора для энтерального питания – важной ее частью. На сегодняшний день рекомендации относительно стартовой формулы для энтеральной поддержки в остром периоде критического состояния не имеют единства. Большинство клинических руководств рассматривают в качестве старта трофическое питание стандартными полимерными диетами, а при их непереносимости назначение олигомерных или элементных формул. В некоторых работах показана эффективность мономерных диет, электролитных растворов или глюкозы. В Российском протоколе нутритивной терапии детей в критических состояниях рекомендуется стартовать с глюкозы с переходом на иммуномодулирующие формулы.

Популяция детей в отделениях интенсивной терапии, нуждающихся в выборе стартовой нутритивной поддержки, неоднородна, большинство детских отделений реанимации являются многопрофильными, т.е. испытывают

необходимость в универсальных протоколах. Между тем не исключается и детальный подход к индивидуализации процесса с целью улучшения клинических результатов. В современной литературе чаще встречается нозологический подход, в то время как потребность отделений реанимации в универсальности прослеживается достаточно четко.

Таким образом, выбор качественного состава стартовой нутритивной поддержки у детей дошкольного возраста является важным методом лечения критического состояния, направленным как на сохранение целостности самого кишечника, так и на благополучие всего детского организма. Полиморфизм мнений и рекомендаций относительно подходов к этому вопросу требует дальнейшего изучения, что явилось поводом для нашего исследования, целью которого явилось изучение влияния стартовой нутритивной поддержки на течение гастроинтестинальной недостаточности у детей в критическом состоянии.

С июля 2013 по июль 2018 года нами проведено исследование течения гастроинтестинальной дисфункции у детей в возрасте от 1 месяца до 7 лет параллельно в двух областных бюджетных учреждениях здравоохранения Тюменской области. В исследование включено 50 пациентов, у которых выполнено 194 наблюдения. Организатор исследования осуществлял наблюдение, сбор, анализ информации и не имел возможности влиять на выбор варианта лечения и результат, чем была достигнута «ослеплённость» исследования. Для включения в исследование были разработаны критерии включения и исключения учитывающие: возраст ребёнка, выраженность желудочно-кишечных расстройств по шкале гастроинтестинального повреждения, время назначения и характер назначаемой диеты, согласие законных представителей.

Рандомизация пациентов и формирование групп осуществлялось на основании назначаемой стартовой диеты. Основную группу составили пациенты, которым в качестве стартовой диеты назначался специализированный продукт энтерального питания с элементным составом. В контрольную группу вошли дети, которым в качестве стартовой диеты была назначена мономерная

энтеральная диета на основе смеси раствора электролитов и глюкозы. Однородность и сопоставимость основной и контрольной групп была достигнута методом подбора пар. Были созданы две популяции, максимально приближенные к генеральной совокупности педиатрических пациентов многопрофильного ОРИТ, не отличающиеся между собой по основным характеристикам, но различные по составу стартовой энтеральной диеты, что позволило максимально точно определить влияние стартовой диеты на пищеварительный тракт и течение основного заболевания. Все этапы исследования были согласованы с этическим комитетом Тюменского государственного медицинского университета и этическими комитетами клинических баз.

Проведенные исследования показали, что большинство детей, госпитализированных в ОРИТ в результате тяжёлого заболевания или абдоминального хирургического вмешательства, исходно не могли усваивать энтеральное питание в необходимом объёме даже на 5-6 сутки пребывания в отделении реанимации. У 39% детей непереносимость питания сохранялась даже спустя 5 суток от начала энтерального питания. У 1/3 детей при этом регистрировался повышенный уровень интраабдоминального давления. Наличие интраабдоминальной гипертензии являлось противопоказанием для наращивания объема энтерального питания и перехода от трофического режима алиментации к более значимым объемам. Также ориентиром служили и негативные показатели гемодинамики, такие, как снижение ударного индекса, доставки кислорода и среднего артериального давления, а также рост лактата и падение темпа почасового диуреза (в среднем до $1,1 \pm 0,3$ мл/кг/час или ниже).

Оценка объема сброса по желудочному зонду показала тесную корреляцию ($r=0,62$; $p<0,001$) с результатами по шкале гастроинтестинального повреждения и уровнем интраабдоминального давления ($r=0,15$; $p=0,03$). При этом, увеличение объема вводимого детям энтерального питания в ОРИТ происходило в основном в течение первых суток от времени его назначения – от $1,8 [1,2; 3,2]$ мл/кг м.т. до

4,3 [1,6; 8,1] мл /кг м.т., в последующем замедляясь, и не превышая 0,5 мл/кг м.т./сут.

Не смотря на активную тактику работы с желудочно-кишечным трактом (80% детей были выведены к пятым суткам на энтеральное питание), лишь 32% были способны усвоить более половины от расчетной потребности и только 8,7% детей усваивали энтеральное питание в полном объеме. Причиной тому была сохраняющаяся гастроинтестинальная недостаточность. Её развитие было связано с более длительным пребыванием в ОРИТ и повышенным риском смерти (OR 2,8; 95% ДИ 1,6-14,5), что подчеркивает важность сохранения анатомической целостности и сохранности функции пищеварительной системы в остром периоде заболевания.

Оценка по шкале гастроинтестинального повреждения явилась ценным инструментом диагностики гастроинтестинальной недостаточности, показав взаимосвязь с необходимостью повторного назначения вазопрессоров ($\gamma=0,88$; $p<0,001$) и более высоким риском смерти ($\gamma=0,88$; $p<0,001$). Такую же зависимость продемонстрировал и показатель выраженности сброса по желудочному зонду, ассоциируясь с необходимостью повторного назначения вазопрессоров ($\gamma=0,64$; $p<0,001$) и большей продолжительностью пребывания в ОРИТ ($\gamma=0,28$; $p=0,002$).

Дальнейшие исследования показали, что стартовые диеты на основании продуктов с элементным составом отличаются большей эффективностью по сравнению с мономерными диетами на основе глюкозо-электролитного раствора, так как способствуют лучшей усваиваемости и переносимости последующих диет. Сравнение времени достижения объёма энтерального питания, обеспечивающего более 50% энергопотребности в основной и контрольной группе показало, что прирост объёма энтерального питания происходил значительно быстрее в группе, получавшей в качестве стартового элементное питание, в результате чего обеспечение более половины энергопотребности за счёт энтерального питания происходило значительно более рано ($p<0,001$).

Также пациенты, получившие в качестве стартового продукта элементную диету, в последующем лучше усваивали и стандартную, и к окончанию исследования 42% детей основной группы, получающие стандартную диету, в среднем усваивали 58 [49; 73] ккал/кг/сутки, в то время как в контрольной группе 68% детей, получающих её же, усваивали только 20 [12; 54] ккал/кг/сутки ($p < 0,001$). Следовательно, назначение продуктов с элементным составом в качестве стартовой диеты позволяет положительно влиять на способность кишечника к обеспечению энергопотребности и лучшей адаптации к стандартным диетам в последующем.

Пациенты контрольной группы, в качестве старта у которых был использован глюкозо-электролитный раствор, чаще требовали прекращения питания и повторного назначения вазопрессоров, что также было ассоциировано с более частым развитием желудочно-кишечного кровотечения (6,5% против 1,8% в основной группе, $p = 0,02$). Так, старт глюкозо-электролитным раствором статистически значимо чаще сопровождался кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта ($\gamma = 0,75$; $p = 0,04$) и повторным назначением вазопрессоров ($\gamma = 76$; $p < 0,001$), а так же был тесно связан и с ростом показателя абдоминального давления ($\gamma = 0,9$; $p < 0,001$).

Сравнение коэффициента усваиваемости полимерных диет в основной и контрольной группе показало, что к пятым суткам от начала питания пациенты, получившие элементную диету в качестве первого продукта питания, в последующем лучше адаптировались к полимерной диете, чем пациенты, исходно получившие глюкозо-электролитный раствор ($p = 0,01$), а также в основной группе к окончанию исследования отмечалось увеличение коэффициента переносимости продукта питания, в то время, как в контрольной он уменьшался ($p = 0,033$), что указывало на лучшую переносимость у пациентов основной группы.

На основании углового преобразования Фишера, который составил $\phi^* = 4,2$ ($p < 0,01$) было доказано, что эффективность элементной стартовой диеты значительно выше, чем глюкозо-электролитного раствора на протяжении всего

периода исследования (0,42 балла против 0,16 баллов). Полученные результаты позволяют рассматривать элементные продукты питания в качестве диет, применяемых у пациентов, имеющих риск развития или уже реализовавшуюся клинически гастроинтестинальную недостаточность.

Проведенные исследования способны ответить на вопрос о влиянии стартовой нутритивной поддержки на течение гастроинтестинальной недостаточности у детей в критическом состоянии, что позволяет осуществить выбор стартовой энтеральной диеты в широкой популяции пациентов детских отделений реанимации.

ВЫВОДЫ:

1. Особенностью течения критического состояния у детей является неспособность к усвоению энтерального питания в необходимом объеме к 5-6 суткам пребывания в ОРИТ. Непереносимость питания сохраняется у 39% детей даже спустя 5 суток от начала энтерального питания, сопровождаясь у 1/3 пациентов повышением интраабдоминального давления.

2. Наличие интраабдоминальной гипертензии, тесно коррелирующее с объемом сброса по желудочному зонду ($r=0,62$; $p<0,001$) и баллом по шкале гастроинтестинального повреждения ($r=0,15$; $p<0,03$), снижение УИ, DO_2 , АД сред., рост лактата и падение темпа почасового диуреза (до $1,1\pm 0,3$ мл/кг/час и ниже) являются противопоказанием для наращивания объема энтерального питания у детей с гастроинтестинальной недостаточностью.

3. Шкала гастроинтестинального повреждения у детей с гастроинтестинальной недостаточностью тесно взаимосвязана с повторным назначением вазопрессоров ($\gamma=0,88$; $p<0,001$) и риском смерти ($\gamma=0,88$; $p<0,001$), превосходя по точности показатель выраженности сброса по желудочному зонду, связанного с необходимостью повторного назначения вазопрессоров ($\gamma=0,64$; $p<0,001$) и большей продолжительностью пребывания в ОРИТ ($\gamma=0,28$; $p=0,002$).

4. Применение глюкозо-электролитного раствора в качестве стартовой энтеральной нагрузки детей с гастроинтестинальным повреждением ассоциировано с повторным назначением вазопрессоров ($\gamma=0,76$; $p<0,001$), развитием кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (6,5% против 1,8%; $p=0,02$) и ростом показателя интраабдоминальной гипертензии ($\gamma=0,9$; $p<0,001$).

5. Стартовые диеты на основе продуктов с элементным составом способствуют более эффективному приросту объема энтерального питания и

обеспечению энергопотребности ($p < 0,001$). В сравнении с мономерными диетами на основе глюкозо-электролитного раствора, продукты с элементарным составом оказываются более эффективными ($\varphi^* = 4,2$; $p < 0,01$) на протяжении всего периода лечения (0,42 балла против 0,16 баллов), что позволяет рекомендовать их в качестве стартовых у детей с риском развития или имеющейся гастроинтестинальной недостаточностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. В интенсивной терапии критических состояний у детей с риском развития или наличием гастроинтестинальной недостаточности необходимо принимать во внимание, что из 80% детей, вышедших к пятым суткам на ЭП, лишь 32% способны усвоить более $\frac{1}{2}$ от расчетной потребности и лишь 8,7% усваивают ЭП в полном объеме.

2. Шкала гастроинтестинального повреждения, тесно коррелирующая ($r=0,62$; $p<0,001$) своими показателями с объемом сброса по желудочному зонду и связанная с уровнем ИАД ($r=0,15$; $p=0,03$) в практической деятельности детского ОРИТ должна являться маркером возможности или противопоказанием для наращивания объема ЭП и перехода от трофического питания к более значимым объемам. Дополнительным ориентиром, позволяющим отменить назначение или снизить темп наращивания объема энтерального питания также могут являться снижение УИ, DO_2 , сред. АД, рост лактата и падение темпа почасового диуреза (в среднем до $1,1 \pm 0,3$ мл/кг/час или ниже).

3. Пациенты, получающие в качестве старта энтеральной нагрузки ГЭР, чаще требуют прекращения питания и повторного назначения вазопрессоров, что ассоциируется с более частым развитием желудочно-кишечного кровотечения (6,5% против 1,8% в основной группе, $p=0,02$).

4. Стартовые диеты на основании продуктов с элементарным составом отличаются большей эффективностью по сравнению с мономерными диетами на основе смеси ГЭР, так как способствуют лучшей усвояемости и переносимости последующих диет. В клинической практике следует учитывать, что прирост объема ЭП происходит значительно быстрее у детей, получающих в качестве стартового продукта не ГЭР, а элементарное питание, в результате чего обеспечение

более половины энергопотребности за счёт ЭП происходит значительно более рано ($p < 0,001$).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АД	– артериальное давление
ГИН	– гастроинтестинальная недостаточность
ГЭР	– глюкозо-электролитный раствор
ДИ	– доверительный интервал
ИАД	– интраабдоминальное давление
иКПИ	– индекс количества питания
КП	– количество питания
КПП	– коэффициент переносимости продукта
КУП	– коэффициент усваиваемости продукта
КЭСД	– коэффициент эффективности стартовой диеты
ОП	– объем питания
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПП	– парентеральное питание
СИ	– сердечный индекс
Сред. АД	– среднее артериальное давление
УИ	– ударный индекс
ЧСС	– частота сердечных сокращений

- ЭП – энтеральное питание
- ASPEN – Американское общество парентерального и энтерального питания
- DO₂ – доставка кислорода
- DRI – Dietary reference intakes
- ESPEN – Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма
- ESPGAN – Европейская ассоциация педиатрических гастроэнтерологов
- OR – odds ratio, отношение шансов
- VO₂ – потребление кислорода
- W – Wald test, критерий Вальда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ерпулева, Ю. В. Использование полуэлементных смесей на ранних этапах энтерального питания у детей с тяжелой травмой / Ю. В. Ерпулева, А. У. Лекманов // Русский медицинский журнал – 2007. – № 21. – С. 1585. – Url : https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ispolyzovanie_poluelementnyh_smesey_na_ranni_h_etapah_enteralnogo_pitaniya_u_detey_s_tyagheloy_travmoy (дата обращения 06.01.2019). – Текст : электронный.
2. Ерпулева, Ю. В. Эффективность раствора глутамина в парентеральном питании у пациентов с хирургической патологией / Ю. В. Ерпулева, Ю. И. Кучеров, С. Р. Адлейба // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – № 8 (3). – С. 60-66. – doi.org/10.30946/2219-4061-2018-8-3-60-66.
3. Оценка клинической эффективности включения глутамина дипептида в программу парентерального питания новорожденных с очень низкой массой тела / Т. Е. Заячникова, А. Н. Давыдова, Н. В. Деларю [и др.] // Лекарственный справочник ГЭОТАР. – 2016. – Url : <http://www.lsgeotar.ru/otsenka-klinicheskoy-effektivnosti-vkliucheniya-glutamina.html> (дата обращения 08.01.2019). – Текст : электронный.
4. Карпенко, Н. С. Оценка роли нутритивного статуса и коррекции недостаточности питания у детей в онкогематологии. Анализ мирового опыта / Н. С. Карпенко, Н. П. Шень // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, №1. – С. 62-67.
5. Лейдерман, И. Н. Принципы создания стандартных алгоритмов нутритивной поддержки в практике отделений реанимации и интенсивной терапии / И. Н. Лейдерман А. Л. Левит, А. А. Белкин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 39-43.
6. Лейдерман, И. Н. Нутритивная поддержка в отделении реанимации и интенсивной терапии. Стандартные алгоритмы и протоколы : Учебно-методическое пособие для врачей, клинических ординаторов, врачей интернов / И. Н. Лейдерман, А. В. Николенко О. Г. Сивков. – М., 2010. – 36 с., ил. – Изд. 2-е, испр. и доп.

7. Эффективность использования раствора глутамина у детей с тяжелой ожоговой травмой в отделении интенсивной терапии / А. У. Лекманов, Ю. В. Ерпулева, И. В. Золкина, П. А. Россаус // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 1. – С. 49-51.
8. Лекманов, А. У. Практика клинического питания в детских отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты исследования Нутрипед – 2015 / А. У. Лекманов, Ю. В. Ерпулева, С. Г. Суворов // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – № 61 (5). – С. 376-380.
9. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации : Методические рекомендации / Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – М, 2009. –36 с.
10. Петров, Д. В. Эффективность парентерального применения глутамина при сепсисе у доношенных и недоношенных новорожденных / Д. В. Петров, Э. В. Недашковский // Педиатрия, журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2015. – Том 94, № 1. – С. 31-38.
11. Романова, Л. Л. Нутритивная поддержка у детей с изолированной и сочетанной тяжелой черепно-мозговой травмой : автореф. дисс. ... кандидата медицинских наук : 14.01.20 / Романова Лада Леонидовна; [Место защиты: Ур. гос. мед. акад.] – Екатеринбург, 2012. – 26 с.
12. Третьяков, Д. С. Роль острого энтерального повреждения в развитии полиорганной дисфункции у детей : автореф. дисс. ... кандидата медицинских наук : 14.01.20 / Третьяков Денис Сергеевич; [Место защиты: Ур. гос. мед. ун-т]. – Екатеринбург, 2018. - 24 с.
13. Третьяков, Д. С. Этиология, эпидемиология и исходы дисфункции пищеварения в структуре критического состояния в педиатрических отделениях реанимации / Д. С. Третьяков // Университетская медицина Урала. – 2015. – № 1. – С. 45-46.
14. Хонько, В. С. Применение глутамина в неонатальной практике / В. С. Хонько // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4. – С. 52-57.
15. Цыпин, Л. Е. Оценка питательного статуса у детей : Пособие для врачей / Под ред. Л. Е. Цыпина., А. А. Корсунского. – М. : РГМУ, 2005. – 44 с. – ISBN 5-88458-099-1.

16. Чубарова, А. И. Частота развития некротизирующего энтероколита в отделении интенсивной терапии новорожденных / А. И. Чубарова, Г. Р. Хаматвалеева, Т. Н. Эверстова // Вестник российского государственного медицинского университета. – 2012. – № 3. – С. 15-18.
17. Шень, Н. П. Новые тенденции нутритивной поддержки в педиатрии / Н. П. Шень, Д. В. Сучков, Ю. Х. Сайфитдинов // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, №6. – С. 82-85.
18. Шмаков А.Н., Александрович Ю.С., Степаненко С.М. Протокол Нутритивная терапия детей в критических состояниях / А. Н. Шмаков, Ю. С. Александрович, С. М. Степаненко // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – № 1. – С.14-23.
19. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study / C. Alberda, L. Gramlich, N. Jones [et al.] // Intensive Care Med. – 2009; – Vol. 35(10). – P. 1728-37. – Doi: 10.1007/s00134-009-1567-4.
20. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants / T. M. Alkharfy, R. Ba-Abbad, A. Hadi [et al.] // Saudi J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20(5). – P. 293–296. – Doi: 10.4103/1319-3767.141688.
21. Allan P. Intestinal failure: a review / P. Allan, S. Lal // F1000Research. – 2018. – Doi:10.12688/f1000research.12493.1.
22. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients / M. J. Allingstrup, N. Esmailzadeh, A. Wilkens Knudsen [et al.] // Clin Nutr. – 2012. – Vol. 31. – P. 462–468. – Doi: 10.1016/j.clnu.2011.12.006.
23. Protective mechanisms of mitochondria and heart function in diabetes / M. K. A. Aon, C. G. Tocchetti, N. Bhatt [et al.] // Antioxid Redox Signal. – 2015. – Vol. 22. – P. 1563–1586. – Doi: 10.1089/ars.2014.6123.
24. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism / Y. M. Arabi, M. P. Casaer, M. Chapman [et al.] // Intensive Care Med. – 2017. – Vol. 43. – P. 1239–1256. – doi: 10.1007/s00134-017-4711-6.
25. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients / J. Arends, P. Bachmann, V. Baracos [et al.] // Clin Nutr. – 2017. – Vol. 36(1). – P. 11-48. – Doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.

26. The frequency, risk factors, and complications of gastrointestinal dysfunction during enteral nutrition in critically ill patients / A. G. Atasever, P. E. Ozcan, K. Kasali [et al.] // *Ther Clin Risk Manag.* – 2018. – Vol. 14. – P. 385–391. – Doi: 10.2147/TCRM.S158492.
27. Baum, M. The influence of a taurine containing drink on cardiac parameters before and after exercise measured by echocardiography / M. Baum, M. Weiss // *Amino Acids.* – 2001. – Vol. 20(1). – P. 75–82.
28. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue / J. Bergstrom, P. Furst, L. O. Noree, E. Vinnars // *Journal of Applied Physiology.* – 1974. – Vol. 36(6). – P. 693–697.
29. Bielawska, B. Parenteral Nutrition and Intestinal Failure / B. Bielawska, J. P. Allard // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9(5). – P. 466. – Doi: 10.3390/nu9050466.
30. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management : Recommendations of the ESICM working group on abdominal problems / A. R. Blaser, M. L. Malbrain, J. Starkopf [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2012. – Vol. 38. – P. 384–394.
31. Boerlage, A. A. The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment / A. A. Boerlage, E. Ista, H. J. Duivenvoorden [et al.] // *Eur J Pain.* – 2015. – 19(4). – P. 473-9. – Doi: 10.1002/ejp.569.
32. Practical Approach to Paediatric Enteral Nutrition: A Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition ESPGHAN Committee on Nutrition / C. Braegger, T. Decsi, J. A. Dias [et al.] // *JPGN.* 2010. – Vol. 51, № 1. – P. 110-122. – Doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d336d2.
33. Castegna, A. Glutamine Synthetase: Localization Dictates Outcome / A. Castegna, A. Menga // *Genes (Basel).* – 2018. – Vol. 9(2). – P. 108. – Doi: 10.3390/genes9020108.
34. Feeding behavior and dietary intake of male children and adolescents with autism spectrum disorder: A case-control study / K. Castro, L. S. Faccioli, D. Baronio [et al.] // *Int J Dev Neurosci.* – 2016. – Vol. 53. – P. 68-74. – Doi: 10.1016/j.ijdevneu.2016.07.003.

35. Chaidez, V. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development / V. Chaidez, R. L. Hansen, I. Hertz-Picciotto // *J Autism Dev Disord.* – 2014. – Vol. 44(5). – P. 1117–1127. – Doi: 10.1007/s10803-013-1973-x.
36. Chesney, R. W. Taurine and the renal system / R. W. Chesney, X. Han, A. B. Patters // *J Biomed Sci.* – 2010. – Vol. 17(1). – P. S1-S4. – Doi: 10.1186/1423-0127-17-S1-S4.
37. Chow, O. Immunonutrition: Role in Wound Healing and Tissue Regeneration / O. Chow, A. Barbul // *Adv Wound Care (New Rochelle).* – 2014. – Vol. 3(1). – P. 46–53.
38. Nutrition and metabolism in burn patients / A. Clark, J. Imran, T. Madni, S. S. E. Wolf // *Burns Trauma.* – 2017. – Vol. 5. – P. 11. – Doi: 10.1186/s41038-017-0076-x.
39. Safety issues associated with commercially available energy drinks / K. A. Clauson, K. M. Shields, C. E. McQueen, N. Persad // *J Am Pharm Assoc (Wash DC).* – 2008. – Vol. 48(3). – P. e55–e63.
40. Glutamine regulates expression of key transcription factor, signal transduction, metabolic gene, and protein expression in a clonal pancreatic beta-cell line / M. Corless, A., N. H. Kiely McClenaghan [et al.] // *J Endocrinol.* – 2006. – Vol. 190(3). – P. 719–27.
41. Protein requirements of the critically ill pediatric patient / J. A. Coss-Bu, J. Hamilton-Reeves, J. J. Patel [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2017. – Vol. 32. – P. 128S–141S.
42. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation / V. Cruzat, M. M. Rogero, K. N. Keane [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10(11). – Doi: 10.3390/nu10111564.
43. Molecular mechanisms of glutamine action / R. Curi, C. J. Lagranha, S. Q. Doi [et al.] // *Journal of Cellular Physiology.* – 2005. – Vol. 204(2). – P. 392–401.
44. Early introduction of a semi-elemental formula may be cost saving compared to a polymeric formula among critically ill patients requiring enteral nutrition: A cohort cost–consequence model / A. S. Curry, S. Chadda, A. Danel, D. L. Nguyen // *Clinico-Economics and Outcomes Research.* – 2018. – Vol. 10. – P. 293-300. – Doi: 10.2147/CEOR.S155312.

45. Dae, Y. Y. Enteral Nutrition in Pediatric Patients / Y. Y. Dae // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* – 2018. – Vol. 21(1). – P. 12–19. – Doi: 10.5223/pghn.2018.21.1.12.
46. Glutamine and glutamate nitrogen exchangeable pools in cultured fibroblasts: a stable isotope study / D. Darmaun, D. E. Matthews, J. F. Desjeux, D. M. Bier // *Journal of Cellular Physiology.* – 1988. – Vol. 134(1). – P. 143–148.
47. Understanding the impact of hypoglycemia on the cardiovascular system / I. C. Davis, I. Ahmadizadeh, J. Randell [et al.] // *Expert Rev Endocrinol Metab.* – 2017. – Vol. 12(1). – P. 21–33. – Doi: 10.1080/17446651.2017.1275960.
48. Deer R.R., Volpi E. Protein Requirements in Critically Ill Older Adults / R. R. Deer, E. Volpi // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10(3). – P. 378. – 2018. – Doi: 10.3390/nu10030378.
49. Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors one year after diagnosis / F. R. Demehri, L. Stephens, E. Herrman [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2015. – Vol. 50(1). – P. 131-5. – Doi: 10.1016/j.jpedsurg.
50. Duggan, C. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract / C. Duggan, J. Gannon, W. Allan Walker // *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2002. – Vol. 75(5). – P. 789–808.
51. The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid / H. Eagle, V. I. Oyama, M. Levy [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* – 1956. – Vol. 218(2). – P. 607–616.
52. Ejike, J. C. What is the normal intra-abdominal pressure in critically ill children and how should we measure it? / J. C. Ejike, K. Bahjri, M. Mathur // *Crit Care Med.* – 2008 – Vol. 36(7). – P. 2157-62. – Doi: 10.1097/CCM.0b013e31817b8c88.
53. Predictors of in-hospital mortality in a cohort of elderly Egyptian patients with acute upper gastrointestinal bleeding / M. A. Elsebaey, H. Elashry, T. A. Elbedewy [et al.] // *Medicine.* – 2018. – Vol. 97. – № 16. – P. e0403. – Doi: 10.1097/MD.00000000000010403.
54. New human data on the assessment of energy drinks / Federal Institute for Risk Assessment. – 2011. – Url: www.bfr.bund.de/cm/245/new_human_data_on_the_assessment_of_energy_drinks.pdf.

55. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults / E. Fernandez, R. Perez, A. Hernandez [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2011. – Vol. 3(1). – P. 53–72. – Doi: 10.3390/pharmaceutics3010053.
56. Protein requirements in the critically ill: A randomized controlled trial using parenteral nutrition / S. Ferrie, M. Allman-Farinelli, M. Daley, K. Smith // *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* – 2016. – Vol. 40. – P. 795–805.
57. Evidence for the use of parenteral nutrition in the pediatric intensive care unit / T. Fivez, D. Kerklaan, D. Mesotten [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 36. – P. 218–223.
58. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children / T. Fivez, D. Kerklaan, D. Mesotten [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374. – P. 1111–1122.
59. Gaull, G. E. Taurine in pediatric nutrition: review and update / G. E. Gaull // *Pediatrics*. – 1989. – Vol. 83(3). – P. 433–42.
60. Chapter 5.2.1. Short bowel syndrome: Half a century of progress / O. Goulet, Y. Finkel, S. Kolacek, J. Puntis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2018. – Vol. 66(1). – P. S71–S76.
61. Goulet O. Early or late parenteral nutrition in critically ill children: Practical implications of the PEPaNIC trial / O. Goulet, F. Jochum, B. Koletzko // *Ann. Nutr. Metab.* – 2017. – Vol. 70. – P. 34–38.
62. Irreversible intestinal failure / O. Goulet, F. Ruemmele, F. Lacaille, V. Colomb // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2004. – Vol. 38. – P. 250–269. – Doi: 10.1097/00005176-200403000-00006.
63. Effect of taurine on total parenteral nutrition-associated cholestasis / F. Guertin, C. C. Roy, G. Lepage [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 1991. – Vol. 15(3). – P. 247–51.
64. Amino acid supplements in critically ill patients / J. Gunst, I. Vanhorebeek, S. E. Thiessen, G. Van den Berghe // *Pharmacol. Res.* – 2018. – Vol. 130. – P. 127–131.
65. Factors influencing posttraumatic seizures in children / Y. S. Hahn, S. Fuchs, A. M. Flannery [et al.] // *Neurosurgery*. – 1988. – Vol. 22, № 5. – P. 864–867.
66. Oral glutamine slows down whole body protein breakdown in Duchenne muscular dystrophy / R. G. Hankard, D. Hammond, M. W. Haymond, D. Darmaun // *Pediatric Research*. – 1998. – Vol. 43(2). – P. 222–226.

67. Evidence for Altered Glutamine Metabolism in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected Primary Human CD4+ T Cells / A. Hegedus, M. K. Williamson, M. B. Khan [et al.] // *AIDS Res Hum Retroviruses*. – 2017. – Vol. 33(12). – P. 1236–1247. – Doi: 10.1089/aid.2017.0165.
68. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome / M. S. Herridge, C. M. Tansey, A. Matté [et al.] // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 364. – P. 1293–1304. – Doi: 10.1056/NEJMoa1011802.
69. Protective effect of taurine on diabetic rat endothelial dysfunction / N. Ikubo, M. Saito, P. Tsounapi [et al.] // *Biomed Res*. – 2011. – Vol. 32. – P. 187–193. – Doi: 10.2220/biomedres.32.187.
70. Early Supplemental Parenteral Nutrition in Critically Ill Children: An Update / A. Jacobs, I. Verlinden, I. Vanhorebeeka [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2019. – Vol. 8(6). – P. 830. – <https://doi.org/10.3390/jcm8060830>.
71. The efficacy of the COMFORT scale in assessing optimal sedation in critically ill children requiring mechanical ventilation / H. S. Jin, M. S. Yum, S. L. Kim [et al.] // *J Korean Med Sci*. – 2007. – Vol. 22(4). – P. 693-7.
72. Nutritional support for critically ill children / A. Joffe, N. Anton, L. Lequier [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. – № 5. – P. CD005144. – Doi: 10.1002/14651858.CD005144.pub3.
73. Jong, C. J. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production / C. J. Jong, J. Azuma, S. W. Schaffer // *Amino Acids*. – 2012. – Vol. 42. – P. 2223–2232. – Doi: 10.1007/s00726-011-0962-7.
74. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children / K. F. Joosten, D. Kerklaan, S. C. Verbruggen // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. // – 2016. – Vol. 19. – P. 226–233.
75. Alterations in glutamine metabolism and its conversion to citrulline in sepsis / C. Kao, J. Hsu, V. Bandi, F. Jahoor // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 304(12). – P. E1359–E1364. – Doi: 10.1152/ajpendo.00628.2012.
76. Predictors of Enteral Autonomy in Children with Intestinal Failure: A Multicenter Cohort Study / F. A. Khan, R. H. Squires, H. J. Litman [et al.]; Pediatric Intestinal Failure Consortium // *J Pediatr*. – 2015. – Vol. 167(1). – P. 29-34.e1. – Doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.040.

77. Kim, C. Taurine chloramine produced from taurine under inflammation provides anti-inflammatory and cytoprotective effects / C. Kim, Y. N. Cha // *Amino Acids*. – 2014. – Vol. 46. – P. 89-100. – Doi: 10.1007/s00726-013-1545-6.
78. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome [Electronic resource] / A. W. Kirkpatrick, D. J. Roberts, J. De Waele [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2013. – Vol. 39, № 7. – P. 1190–1206. – Published online 2013 May 15. – Doi: 10.1007/s00134-013-2906-z.
79. The impact of implementation of a nutrition support algorithm on nutrition care outcomes in an intensive care unit / C. M. Kiss, L. Byham-Gray, R. Denmark [et al.] // *Nutr Clin Pract*. – 2012. – Vol. 27(6). – P. 793-801. – Doi: 10.1177/0884533612457178.
80. Kong, S. Regulation of Intestinal Epithelial Cells Properties and Functions by Amino Acids / S. Kong, Y. H. Zhang, W. Zhang // *Biomed Res Int*. – 2018. – Published online 2018 May 9. – Doi: 10.1155/2018/2819154.
81. Lacey, J. M. Is glutamine a conditionally essential amino acid? / J. M. Lacey, D. W. Wilmore // *Nutrition Reviews*. – 1990. – Vol. 48(8). – P. 297–309.
82. Can energy intake alter clinical and hospital outcomes in PICU? / B.M.K. Larsen, M. R. Beggs, A. Y. Leong [et al.] // *Clin. Nutr. ESPEN*. – 2018. – Vol. 24. – P. 41–46.
83. The role of I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by gut microbiota changes in obesity / E. Lau, C. Marques, D. Pestana [et al.] // *Nutr Metab (Lond)*. – 2016. – Vol. 13. – P. 31. – Doi: 10.1186/s12986-016-0089-7. eCollection 2016.
84. Lee, E. H. Quantitative Analysis of Distribution of the Gastrointestinal Tract Eosinophils in Childhood Functional Abdominal Pain Disorders / E. H. Lee, H. R. Yang, H. S. Lee // *J Neurogastroenterol Motil*. – 2018. – Vol. 24(4). – P. 614–627. – Published online 2018 Oct 1. – Doi: 10.5056/jnm18050.
85. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children/ S. Leteurtre, A. Duhamel, B. Grandbastien [et al.] // *CMAJ*. – 2010. – Vol. 182(11). – P. 1181–1187. – doi: [10.1503/cmaj.081715].

86. Glutamine is an important precursor for de novo synthesis of arginine in humans / G. C. Lighthart-Melis, M. C. G. Van De Poll, P. G. Boelens [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 87(5). – P. 1282–1289.
87. Mangalat, N. Pediatric Intestinal Failure Review / N. Mangalat, J. Teckman // *Children (Basel)*. – 2018. – Vol. 5(7). – P. 100. – Published online 2018 Jul 20. – Doi: 10.3390/children5070100.
88. Marcinkiewicz, J. Taurine and inflammatory diseases / J. Marcinkiewicz, E. Kontny // *Amino Acids*. – 2014. – Vol. 46. – P. 7–20. – Doi: 10.1007/s00726-012-1361-4.
89. Plasma Glutamine Is a Minor Precursor for the Synthesis of Citrulline: A Multispecies Study / J. C. Marini, U. Agarwal, I. C. Didelija [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2017. – Vol. 147. – № 4. – P. 549–555.
90. Marino, I. R. Surgeon's perspective on short bowel syndrome: Where are we? / I. R. Marino, A. Lauro // *World J Transplant*. – 2018. – Vol. 8(6). – P. 198–202. – doi: 10.5500/wjt.v8.i6.198.
91. Martinez, E. E. The science and art of pediatric critical care nutrition/ E. E. Martinez, N. M. Mehta // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2016. – Vol. 22. – P. 316–324.
92. Newcombe, J. Abdominal Compartment Syndrome in Children / J. Newcombe, M. Mathur, J. Chiaka Ejike // *Critical Care Nurse*. – 2012. – Vol. 32. – № 6. – P. 51-61. – Doi: 10.4037/ccn2012761.
93. Enteral Nutrition and Formulas / Z. McCallum, J.E. Bines ; in C. Duggan, J. B. Watkins, B. Koletzko, W. A. Walker editors // *Nutrition in pediatrics*. – 2016. – P. 1023-1034. – 5th ed.
94. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study / N. M. Mehta, L. J. Bechard, D. Zurakowski [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2015. – Vol. 102(1). – P. 199-206. – Doi: 10.3945/ajcn.114.104893.
95. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition / N. M. Mehta, H. E. Skillman, S. Y. Irving [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. – 2017. – Vol. 41(5). – P. 706-742. – Doi: 10.1177/0148607117711387. Epub 2017 Jun 2.

96. Oral glutamine and amino acid supplementation inhibit whole-body protein degradation in children with Duchenne muscular dystrophy / E. Mok, C. Eleouet-Da Violante, C. Daubrosse [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2006. – Vol. 83(4). – P. 823–828.
97. Mok, E. Glutamine Supplementation in Sick Children: Is It Beneficial? / E. Mok, R. Hankard // *J Nutr Metab*. – 2011. – Doi: 10.1155/2011/617597.
98. Intra-abdominal hypertension is more common than previously thought: A prospective study in a mixed medical-surgical ICU / P. B. Murphy, N. G. Parry, N. Sela. [et al.] // *Crit Care Med*. – 2018. – Vol. 46. – P. 958–964.
99. Neu, J. Glutamine in the fetus and critically III low birth weight neonate: metabolism and mechanism of action / J. Neu // *Journal of Nutrition*. – 2001. – Vol. 131(9). – P. 2585S–2589S.
100. Neu, J. Glutamine supplementation in neonates: is there a future? / J. Neu // *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. – 2013. – Vol. 77. – P. 47-56. – Doi: 10.1159/000351383.
101. Gastrointestinal and psychiatric symptoms among children and adolescents with autism spectrum disorder / E. Neuhaus, R. A. Bernier, S. W. Tham, S. J. Webb // *Front. Psychiatry*/ – 2018. – № 9. – P. 515. – Doi: 10.3389/fpsy.2018.00515.
102. Newcombe, J. Abdominal compartment syndrome in children / J. Newcombe, M. Mathur, J. C. Ejike // *Crit Care Nurse*. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 51–61.
103. Newsholme, E. A. Glutamine metabolism in lymphocytes: its biochemical, physiological and clinical importance / E. A. Newsholme, Crabtree B., M. S. M. Ardawi // *Quarterly Journal of Experimental Physiology*. – 1985. – Vol. 70(4). – P. 473–489.
104. Dietary Nutrient Intake in School-Aged Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure / T. T. Nguyen, R. D. Risbud, C. D. Chambers, J. D. Thomas // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2016. – Vol. 40(5). – P. 1075–1082. – Doi: 10.1111/acer.13035.
105. Nowak, D. The Effect of Acute Consumption of Energy Drinks on Blood Pressure, Heart Rate and Blood Glucose in the Group of Young Adults / D. Nowak, M. Gośliński, K. Nowatkowska // *Int J Environ Res Public Health*. – 2018. – Vol. 15(3). – P. 544. – Doi: 10.3390/ijerph15030544.
106. Dri dietary reference intakes // Panel on Macronutrients; Panel on the Definition of Dietary Fiber; Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients; Subcommittee

- on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes; Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. – 2005. –
https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/energy_full_report.pdf (дата обращения 07.01.2019).
107. Parimi, P. S. Glutamine supplementation in the newborn infant / P. S. Parimi, S. C. Kalhan // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2007. – Vol. 12(1). – P. 19-25.
108. As extracellular glutamine levels decline, asparagine becomes an essential amino acid / N. N. Pavlova, S. Hui, J. M. Ghergurovich [et al.] // *Cell Metab.* – 2018. – Vol 27(2). – P. 428-438.e5. – Doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.006.
109. Pediatric acute respiratory distress syndrome : consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference / Pediatric acute lung injury consensus conference group // *Pediatric Critical Care Medicine.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 428–439.
110. Permissible intraabdominal hypertension following complex abdominal wall reconstruction / C. C. Petro, S. Raigani, M. Fayeziadeh [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2015. – Vol. 136. – P. 868–881.
111. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults / L. Pironi, J. Arends, J. Baxter [et al.] // *Clin Nutr.* – 2015. – Vol. 34(2). – P. 171–80.
112. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults / L. Pironi, J. Arends, F. Bozzetti [et al.] // *Clin Nutr.* – 2016. – Vol. 35(2). – P. 247–307.
113. Clinical classification of adult patients with chronic intestinal failure due to benign disease: An international multicenter cross-sectional survey / L. Pironi, D. Konrad, C. Brandt [et al.] // *Clin Nutr.* – 2018. – Vol. 37(2). – P. 728-738. – Doi: 10.1016/j.clnu.2017.04.013.
114. Pourafshar, N. Urine ammonium, metabolic acidosis and progression of chronic kidney disease / N. Pourafshar, S. Pourafshar, M. Soleimani // *Nephron.* – 2018. – Vol. 138. – P. 222–228 – Doi: 10.1159/000481892.
115. Preiser, J. C. High protein intake during the early phase of critical illness: Yes or no? / J. C. Preiser // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 261-6.

116. Acute skeletal muscle wasting in critical illness / Z. A. Puthuchery, J. Rawal, M. McPhail [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310. – P. 1591–1600. – Doi: 10.1001/jama.2013.278481.
117. Hyperammonemia in gene-targeted mice lacking functional hepatic glutamine synthetase / N. Qvartrkhava, P. A. Lang, B. Görg [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2015. – Vol. 112. – P. 5521–5526. – Doi: 10.1073/pnas.1423968112.
118. Gastrointestinal Failure score in critically ill patients: a prospective observational study / A. Reintam, P. Parm, R. Kitus [et al.] // *Critical Care*. – 2008. – Vol. 12(4) – P. R90. – Doi: 10.1186/cc6958.
119. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients / B. A. Reintam, P. Parm, R. Kitus [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2009. – Vol. 53(3). – P. 318-24. – Doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01860.x.
120. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems / B. A. Reintam, M. L. Malbrain, J. Starkopf [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2012. – Vol. 38, № 3. – P. 384–394. – Doi: 10.1007/s00134-011-2459-y.
121. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Intra-Abdominal Hypertension in Critically Ill Patients – A Prospective Multicenter Study (IROI Study) / B. A. Reintam, A. Regli, B. De Keulenaer [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 47. – № 4. – P. 535-542. – Doi: 10.1097/CCM.0000000000003623.
122. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines / B. R. Reintam, J. Starkopf, W. Alhazzani et al. // *Intensive Care Med*. – 2017. – Vol. 43. – P. 380–398.
123. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial superoxide generation and apoptosis / C. Ricci, V. Pastukh, J. Leonard [et al.] // *Am J Physiol*. – 2008. – Vol. 294. – P. C413–C422. – Doi: 10.1152/ajpcell.00362.2007.
124. Taurine ameliorates impaired mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS / M. Rikimaru, Y. Ohsawa, A. M. Wolf [et al.] // *Intern Med*. – 2012. – Vol. 51. – P. 3351–3357. – Doi: 10.2169/internalmedicine.51.7529.

125. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria / S. G. Robin, C. Keller, R. Zwiener [et al.] // *J Pediatr.* – 2018. – Vol. 195. – P. 134-139. – Doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.012. Epub 2018 Feb 3.
126. Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure [Electronic resource] / A. K. Roy, C. Mc Gorrian, C. Treacy [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 26–37. – Doi: 10.1159/000347037.
127. Schaffer, S. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent / S. Schaffer, H. W. Kim // *Biomol Ther (Seoul)*. – 2018. – Vol. 26(3). – P. 225–241. – Doi: 10.4062/biomolther.2017.251.
128. Schaffer, S. W. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes / S. W. Schaffer, J. Azuma, M. Mozaffari // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2009. – Vol. 87. – P. 91–99. – Doi: 10.1139/Y08-110.
129. Effect of taurine on ischemia-reperfusion injury / S. W. Schaffer, C. J. Jong, T. Ito, J. Azuma // *Amino Acids.* – 2014. – Vol. 46. – P. 21–30. – Doi: 10.1007/s00726-012-1378-8.
130. Role of taurine in the pathogenesis of MELAS and MERRF / S. W. Schaffer, C. J. Jong, T. Ito, J. Azuma // *Amino Acids.* – 2014. – Vol. 46. – P. 47–56. – Doi: 10.1007/s00726-012-1414-8.
131. Health Effects of Energy Drinks on Children, Adolescents, and Young Adults / S. M. Seifert, J. L. Schaechter, E. R. Hershorin, S. E. Lipshultz // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 127(3). – P. 511–528. – Doi: 10.1542/peds.2009-3592.
132. Mitochondrial defects associated with B-alanine toxicity: relevance to hyper-beta-alaninemia / A. Shetewy, K. Shimada-Takaura, D. Warner [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2016. – Vol. 416. – P. 11–22. – Doi: 10.1007/s11010-016-2688-z.
133. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit / P. Singer, B. A. Reintam, M. M. Berger [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 1-32. – Doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
134. Minireview on Glutamine Synthetase Deficiency, an Ultra-Rare Inborn Error of Amino Acid Biosynthesis / M. Spodenkiewicz, C. Diez-Fernandez, V. Rüfenacht [et al.] // *Biology (Basel)*. – 2016. – Vol. 5(4). – P. 40. – Doi: 10.3390/biology5040040.

135. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient : Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N) / B. E. Taylor, S. A. McClave, R. G. Martindale [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2016. – Vol. 40(2). – P. 159-211. – Doi: 10.1177/0148607115621863.
136. Thabet, F. C. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pediatrics. A review / F. C. Thabet, J. C. Ejike // J Critical Care. – 2017. – Vol. 41. – P. 275-282. – Doi: 10.1016/j.jcrc.2017.06.004.
137. Standards for nutrition support: adult hospitalized patients / A. Ukleja, K. L. Freeman, K. Gilbert [et al.] // Nutr Clin Pract. – 2010. – Vol. 25. – P. 403-414 – Doi: 10.1177/0884533610374200.
138. Role of the gut microbiota in nutrition and health / A. M. Valdes, J. Walter, E. Segal, T. D. Spector // BMJ. – 2018. – Vol. 361. – P. k2179. – Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
139. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids / J. B. van Goudoever, V. Carnielli, D. Darmaun, M. S. de Pijpau; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition // Clinical Nutrition. – 2018. – Vol. 37(6). – P. 2315-2323. – Doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.945.
140. Outcomes of delaying parenteral nutrition for 1 week vs initiation within 24 hours among undernourished children in pediatric intensive care: A subanalysis of the PEPaNIC randomized clinical trial / E. Van Puffelen, J. M. Hulst, I. Vanhorebeek [et al.] // JAMA Netw. Open. – 2018. – Vol. 1. – P. e182668.
141. Early versus late parenteral nutrition in critically ill, term neonates: A preplanned secondary subgroup analysis of the PEPaNIC multicentre, randomised controlled trial / E. Van Puffelen, I. Vanhorebeek, K. F. M. Joosten [et al.] // Lancet Child Adolesc. Health. – 2018. – Vol. 2. – P. 505–515.
142. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age / Y. Vandenplas, A. Abkari, M. Bellaiche [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2015. – Vol. 61(5). – P. 531–537. – Doi: 10.1097/MPG.0000000000000949.
143. Effect of early supplemental parenteral nutrition in the paediatric ICU: A preplanned observational study of post-randomisation treatments in the PEPaNIC trial /

- I. Vanhorebeek, S. Verbruggen, M. P. Casaer [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2017. – Vol. 5. – P. 475–483.
144. Verstraete, S. What's new in the long-term neurodevelopmental outcome of critically ill children / S. Verstraete, G. Van den Berghe, I. Vanhorebeek // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – P. 649–651.
145. Circulating phthalates during critical illness in children are associated with long-term attention deficit: A study of a development and a validation cohort / S. Verstraete, I. Vanhorebeek, A. Covaci [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42. – P. 379–392.
146. Long-term developmental effects of withholding parenteral nutrition for 1 week in the paediatric intensive care unit: A 2-year follow-up of the PEPaNIC international, randomised, controlled trial / S. Verstraete, S. C. Verbruggen, J. A. Hordijk [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2019. – Vol. 7(2). – P. 141-153. – Doi: 10.1016/S2213-2600(18)30334-5.
147. Gut Microbiota as a Modulator of Paneth Cells During Parenteral Nutrition in Mice / J. Wang, F. Tian, P. Wang [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2018. – Vol. 42(8). – P. 1280-1287. – Doi: 10.1002/jpen.1162.
148. Weijs, P.J. Fundamental determinants of protein requirements in the ICU / P. J. Weijs // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2014. – Vol. 17(2). – P. 183-9. – Doi: 10.1097/MCO.0000000000000029.
149. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery / A. Weimann, M. Braga, F. Carli [et al.] // *Clin Nutr.* – 2017. – Vol. 36(3). – P. 623-650. – Doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
150. Welbourne, T. C. Renal regulation of interorgan glutamine flow in metabolic acidosis / T. C. Welbourne, D. Childress, G. Givens // *American Journal of Physiology.* – 1986. – Vol. 251(5). – P. R859–R866.
151. Wilmore, D. W. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein / D. W. Wilmore, S. J. Dudrick // *JAMA.* – 1968. – Vol. 203. – P. 860–864.
152. The potential protective effects of taurine on coronary heart disease / O. P. Wójcik, K. L. Koenig, A. Zeleniuch-Jacquotte [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 208(1). – P. 19–25.

153. Administration of antibiotics contributes to cholestasis in pediatric patients with intestinal failure via the alteration of FXR signaling / Y. Xiao, K. Zhou, Y. Lu [et al.] // *Exp Mol Med.* – 2018. – Vol. 50(12). – P. 155. – Doi: 10.1038/s12276-018-0181-3.
154. Systematic Review of the Effect of Enteral Feeding on Gut Microbiota in Preterm Infants / W. Xu, M. P. Judge, K. Maas [et al.] // *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* – 2018. – Vol. 47(3). – P. 451-463. – Doi: 10.1016/j.jogn.2017.08.009.
155. L-Glutamine enhances enterocyte growth via activation of the mTOR signaling pathway independently of AMPK / D. Yi, Y. Hou, L. Wang [et al.] // *Amino Acids.* – 2015. – Vol. 47(1). – P. 65-78. – Doi: 10.1007/s00726-014-1842-8.
156. Yi, D. Y. Enteral Nutrition in Pediatric Patients / D. Y. Yi // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* – 2018. – Vol. 21(1). – P. 12–19. – Doi: 10.5223/pghn.2018.21.1.12.
157. Molecular Regulation of Nitrate Responses in Plants / L. Zhao, F. Liu, N. M. Crawford, Y. Wang // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19(7). – P. 2039. – Doi: 10.3390/ijms19072039.
158. Maternal L-glutamine supplementation during late gestation alleviates intrauterine growth restriction-induced intestinal dysfunction in piglets / Y. Zhu, T. Li, S. Huang [et al.] // *Amino Acids.* – 2018. – Vol. 50(9). – P. 1289-1299. – Doi: 10.1007/s00726-018-2608-5.