

Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор)

И. Н. Пасечник

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ
Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1 А

Nutritional Support for Critically Ill Patients (Review)

Igor N. Pasechnik

Central State Medical Academy, RF President Affairs Department,
19 Marshal Timoshenko Str., Bldg. 1A, 121359 Moscow, Russia

Для цитирования: И. Н. Пасечник. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 40–59. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-40-59 [На русск. и англ.]

For citation: Igor N. Pasechnik. Nutritional Support for Critically Ill Patients (Review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanmatology*. 2020; 16 (4): 40–59. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-40-59 [In Russ. and Engl.]

Резюме

В последнее десятилетие снизилась госпитальная летальность больных в критических состояниях. Одновременно увеличилось число пациентов, у которых был диагностирован синдром «После Интенсивной Терапии» (ПИТ-синдром), формирование которого приводит к снижению качества жизни больных, выпущенных из стационара. Одним из наиболее важных компонентов, препятствующих развитию ПИТ-синдрома, является нутритивная поддержка.

Цель обзора: показать необходимость дифференцированного подхода к нутритивной поддержке больных в критических состояниях на этапах лечения и реабилитации.

Из более 200 первичных отобранных источников литературы из различных баз данных (Scopus, Web of science, РИНЦ и др.) для анализа оставили 82 источника, в основном за последние 5 лет. Более ранние публикации использовали при сохранении их актуальности для клиницистов.

В обзоре представлены данные о реальной практике проведения нутритивной поддержки у больных в критических состояниях. Подчеркивается, что в большинстве случаев до начала лечения не оценивается риск нутритивной недостаточности, а потребности в белке и энергии удовлетворяются не полностью. На основании стадийности течения критического состояния представлен алгоритм проведения нутритивной поддержки.

Заключение. Современные подходы к обеспечению больных в критическом состоянии нутриентами и энергией предусматривают градацию назначения нутритивной поддержки в зависимости от стадии заболевания. Акцент делается на постепенном достижении целевых значений белка и энергии, преимущественном использовании энтерального способа доставки пищевых компонентов, преемственности в проведении нутритивной поддержки между отделениями, а также госпитальным и амбулаторным этапами лечения. Такой подход позволяет не только оптимизировать результаты оказания помощи этой крайне тяжелой категории пациентов, но и снизить выраженность и длительность проявления ПИТ-синдрома.

Ключевые слова: критическое состояние; нутритивная поддержка; ПИТ-синдром

Summary

Hospital mortality in critical illness has decreased over the last decade. At the same time, there has been an increase in the number of patients diagnosed with post-intensive care syndrome (PIT-syndrome) which reduces the life quality after discharge. One of the most important components preventing the development of PIT syndrome is nutritional support.

The aim of the review is to highlight the need for a differentiated approach to nutritional support of critically ill patients during their treatment and rehabilitation.

Among more than 200 primary sources of literature from various databases (Scopus, Web of science, RINC, etc.), 82 sources mainly published in the last 5 years were selected for review. Earlier publications maintaining clinical relevance were also included into the analysis.

Адрес для корреспонденции:

Игорь Николаевич Пасечник
E-mail: pasigor@yandex.ru

Correspondence to:

Igor N. Pasechnik
E-mail: pasigor@yandex.ru

The review presents data on real practice of nutritional support in critically ill patients. In most cases, the risk of nutritional deficiencies is not assessed before treatment, and protein and energy requirements are not fully met. The algorithm of nutritional support is provided based on the phases of critical illness.

Conclusion. Contemporary approaches to the nutrient and energy provision to critically ill patients suggest the differentiated nutritive support prescription depending on the disease stage. The emphasis is made on gradual achievement of target values of protein and energy provision, priority of enteral administration of nutrients, continuity in nutritional support between departments, as well as hospital and outpatient treatment periods. This approach allows both optimization of medical care for this extremely challenging category of patients and a reduction in the severity and duration of the PIT syndrome.

Keywords: critical illness; nutritional support; PIT syndrome

DOI:10.15360/1813-9779-2020-4-40-59

Введение

За последнее десятилетие отмечен прогресс в лечении больных в критических состояниях (КС). Наиболее демонстративным подтверждением этого утверждения является снижение госпитальной летальности пациентов с сепсисом. В ретроспективном исследовании с 2000 по 2012 годы были проанализированы истории болезни 101064 пациентов из 171 отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. Показано, что летальность снизилась с 35% (95% CI, 33,2–36,8) до 18,4% (95% CI, 17,8–19,0, $p<0,001$), годовой темп снижения составил 1,3%. Такая динамика не может не радовать.

Однако, при ближайшем рассмотрении картина не столь оптимистична. Большинство пациентов после выписки из стационара нуждаются в длительной реабилитации и имеют стойкие функциональные нарушения [2]. Говорить об их полном выздоровлении не приходится. Так, в систематическом обзоре, опубликованном Hopkins R. и соавт. в 2017 г., приводятся данные, что 7–85% выживших пациентов ОРИТ имеют трудности с выполнением так называемых инструментальных действий, которые являются частью повседневной деятельности [3]. В англоязычной литературе имеется специальный термин Instrumental Activities of Daily Living (IADL).

К IADL относятся работа по дому, распоряжение личными средствами, совершение покупок в магазинах, приготовление пищи, пользование телефоном; в их основе лежат когнитивные и физические нарушения [3, 4]. У части пациентов IDAL со временем регрессируют.

В качестве примера приведем больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [5]. После выписки из стационара у них диагностируют нарушение физических и нейрокогнитивных функций гораздо чаще, чем дыхательные нарушения. В течение длительного времени наблюдаются явления миопатии, полинейропатии, слабость и утомляемость. Причем нередко эти изменения регистрируются и через 5 лет.

Introduction

Over the last decade, there has been progress in the treatment of critically ill patients demonstrable by reduction of hospital mortality in sepsis patients.

In a retrospective study from 2000 to 2012, the case records of 101,064 patients from 171 intensive care units (ICU) were analyzed [1]. The mortality rate was shown to decrease from 35% (95% CI, 33.2–36.8) to 18.4% (95% CI, 17.8–19.0, $P<0.001$), the annual rate of decrease was 1.3%. This trend is quite encouraging.

However, the situation is not so optimistic at a closer look. Most patients need long-term rehabilitation after discharge from hospital and have persistent functional disorders [2]. Needless to say, complete recovery remains out of question. Thus, a systematic review published by R. Hopkins et al. in 2017 indicates that 7–85% of survived ICU patients have difficulties in performing the instrumental activities of daily living (IADL) [3].

Instrumental activities of daily living include household chores, financial management, shopping, cooking, using the phone and can be impaired due to cognitive and physical disorders [3, 4]. In some patients, impaired IADL subside over time.

Patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) can serve as an example [5]. After discharge from hospital they are diagnosed with impaired physical and neurocognitive functions much more often than respiratory disorders. Myopathy, polyneuropathy, weakness and fatigue are observed for a long time and often persisted after 5 years.

Thus, in patients who have suffered from ARDS, cognitive impairment is seen in 70–100% of cases at the time of discharge, in 46–80% after 1 year, and in more than 20% of cases after 5 years. A rhetorical question arises: «Do we create survivors... or victims?»

In 2012, the term post-intensive care syndrome (PICS) was approved to characterize disorders occurring in patients who survived critical illness and were discharged from hospital [6].

The PICS encompasses somatic, neurological and socio-psychological consequences of ICU stay affecting patient's daily life [7, 8].

Так у больных, перенесших ОРДС, на момент выписки когнитивные нарушения выявляют в 70–100% случаев, через 1 год — в 46–80%, через 5 лет > 20%. Возникает риторический вопрос: «...создаем мы выживших ... или жертв?»

В 2012 г. для обозначения нарушений, возникающих у больных, перенесших КС и выписанных из стационара, был согласован термин Post-Intensive Care Syndrome (PICS) [6]. В русскоязычной литературе он получил название ПИТ-синдром — синдром «После Интенсивной Терапии». ПИТ-синдром объединяет совокупность ограничивающих повседневную жизнь пациента соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания в условиях ОРИТ [7, 8].

Существует большое количество публикаций, касающихся профилактики и лечения ПИТ-синдрома. Однако, одной из наиболее важных и малозатратных стратегий предотвращения и устранения последствий этого состояния является нутритивная поддержка (НП) больных в КС на всех этапах курации — от момента госпитализации в ОРИТ до окончания реабилитации [9].

Вместе с тем, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что больные в КС не получают должного количества энергии и белка и, как следствие, увеличиваются показатели летальности [10–12]. Zusman O. и соавт. в ретроспективном когортном исследовании сопоставили количество энергии, необходимое пациентам согласно непрямой калориметрии, и фактически полученное больными, а также назначение белка у 1171 больного в КС [13]. Установили, что недостаточное поступление белка и энергии в процессе лечения больных в КС ассоциировано с увеличением риска летального исхода. Кроме того, по мнению авторов в большинстве исследований использовались расчетные показатели, что в условиях дефицита данных об истинных потребностях в энергии часто сопровождается неправильным подбором НП.

В связи с этим, интересны результаты однодневного аудита, проводившегося раз в год в период с 2007 по 2013 годы под названием «нутриционный день в ОРИТ» [14]. В исследование было включено 9777 пациентов из 46 стран. Согласно проведенному анкетированию установлено, что большинство пациентов не получают должного количества энергии, расчет необходимого числа калорий проводился без учета идеального веса пациента. Около 40% больных не кормили в 1-е сутки пребывания в ОРИТ. Авторы делают вывод, что назначение НП не основывается на действующих клинических рекомендациях. НП в большинстве случа-

Many publications are available concerning prevention and treatment of PICS. However, one of the most important and cost-effective strategies to prevent and control the consequences of this condition is the nutritional support (NS) of critically ill patients at all stages of care, from the moment of hospitalization in ICU to the end of rehabilitation [9].

At the same time, the results of the research show that critically ill patients do not have proper energy and protein provision and, as a result, mortality rate increases [10–12]. O. Zusman et al. in a retrospective cohort study compared the required (according to indirect calorimetry) and actually obtained energy, as well as protein intake, in 1171 critically ill patients [13]. Insufficient protein and energy intake in critically ill patients were found to associate with increased risk of death. Besides, according to the authors, most studies used calculated indicators, which are often misleading and can result in inappropriate selection of NS.

In this regard, the results of a one-day audit conducted once a year in the period from 2007 to 2013 and entitled «Nutritional day in ICU» are quite relevant [14]. The research included 9777 patients from 46 countries. According to the survey, the majority of patients were found not to receive the required energy provision, the calculation of the required calories was performed without taking into account the ideal weight of the patient. About 40% of patients were not fed on the first day of ICU stay. The authors conclude that NS prescription is not based on current clinical guidelines. In most cases, the NS remains pro forma prescribed not affected by the patient's body weight and the nature of disease, and is commonly reduced to a certain constant calorie level.

There are few studies that assess the quality of NS after transfer from ICU. Particularly interesting is the paper by E. Ridley et al. analyzing the protein and energy consumption in patients transferred from ICU to the relevant departments [15]. Patients were found to be prescribed 1238 [869–1813] kcal and 60 [35–89.5] g protein. However, according to indirect calorimetry results, 1982 [1843–2345] kcal were required. Oral delivery of nutrients was predominant. The nutrition received by the patients was clearly insufficient for complete rehabilitation.

Therefore, most publications indicate that critically ill patients often do not receive adequate NS at all stages of treatment [16, 17]. In 2019, the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) guidelines were published, attempting to fill knowledge gaps and focus clinicians' attention on key issues of protein-energy deficiency [18].

Purpose of this review is to highlight the need in a differentiated approach to nutritional support for critical illness patients at the treatment and rehabilitation stages.

ев формализирована, не зависит от веса тела пациента и характера заболевания и ограничена определенным, часто фиксированным уровнем калорий.

Исследований, оценивающих качество НП после перевода из ОРИТ, немного. Тем интереснее публикация Ridley EJ и совт., в которой анализируется потребление белка и энергии у пациентов, переведенных из ОРИТ в профильное отделение [15]. Было показано, что больным назначали 1238 [869–1813] ккал и 60 [35–89, 5] г белка. При этом согласно результатам непрямой калориметрии требовалось 1982 [1843–2345] ккал. Преобладающим был пероральный способ доставки питательных веществ. Получаемое пациентами питание было явно недостаточным для полноценной реабилитации.

Таким образом, большинство публикаций свидетельствуют, что зачастую больные в КС не получают адекватной НП на всех этапах куратории этой крайне тяжелой категории больных [16, 17]. В 2019 году были опубликованы рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN), в которых предпринята попытка устраниить проблемы в знаниях и акцентировать внимание клиницистов на ключевых вопросах белково-энергетической недостаточности [18].

Цель обзора — показать необходимость дифференцированного подхода к нутритивной поддержки больных в критических состояниях на этапах лечения и реабилитации.

Методы оценки нутритивной недостаточности

Обсуждая НП у больных в КС, необходимо учитывать, что в большинстве случаев врачи анестезиологи-реаниматологи впервые сталкиваются с пациентом на этапе его поступления в ОРИТ. Поэтому, в отличие от пациентов в плановой хирургии, мы не можем повлиять на преморбидное состояние больного. В ОРИТ, как правило, пациент попадает при развитии полиорганной недостаточности на фоне острого заболевания или обострения хронического [19]. На этом этапе представляется необходимым провести скрининг пищевого статуса больного, т. к. это позволяет объективизировать его состояние и акцентирует внимание врача на необходимости проведения НП. Установлено, что скрининг позитивно сказывается на результатах лечения реанимационных больных [20].

Для оценки нутритивного риска используется несколько шкал, чаще всего упоминают NRS-2002 (Nutritional Risk Screening), предложенную ESPEN, и шкалу NUTRIC [21–23]. Они принципиально различаются между собой: в первой шкале акцент делается на показатели,

Assessment of Nutritional Deficiency

When discussing NS in critically ill patients, one must take into account that most ICU doctors first encounter a patient on admission to ICU. Therefore, unlike with the elective surgery patients, we cannot intervene in the preexistent condition of the patient. As a rule, a patient is admitted to ICU due to multiorgan failure caused by acute disorder or exacerbated chronic one [19]. At this stage, it seems necessary to perform a screening of the patient's nutritional status, as it allows to objectively assess the patient's condition and focus the doctor's attention on the need for NS. Screening has been found to have a positive effect on the treatment results in intensive care patients [20].

Several scales are used to assess the nutritional risk, most common of them being NRS-2002 (Nutritional Risk Screening), proposed by ESPEN, and NUTRIC [21–23]. They are fundamentally different from each other: the first scale focuses on indicators characterizing nutrition, while the second relies on assessment of patient's condition severity. There is no single opinion on which scale is optimal.

A paper dealing with the nutritional status assessment of 120 critically ill patients showed that NRS-2002 is more sensitive and specific for the detection of nutritional risk [23]. However, another paper, after having studied 312 patients, reports the advantages of the NUTRIC scale [21]. Thus, further studies on the choice of a scale to assess the risk of nutritional deficiency in intensive care patients are required [22].

In critically ill patients, several vulnerable periods associated with metabolic disorders/abnormalities requiring different approaches to nutrient and energy supply, can be identified [9, 18]. These include stay in ICU, comprising acute (1–4 days) and subacute (> 5 days) phases, period after transfer to the relevant department (post-ICU), and post-discharge and rehabilitation period (outpatient period).

The new approaches to assessing the effectiveness of NS should also be noted: now its adequacy is also linked to the rehabilitation results [24, 25]. Indeed, earlier the emphasis was placed on the mortality rate (ICU, inpatient, 30, 60, 90 days after the disease onset), the duration of the patient's mechanical ventilation period, rate of infectious complications. Now new criteria have been added including functional outcomes, muscle weakness, etc. [9].

Principles of Nutritional Support in Critically Ill Patients

The modern strategy of NS in critically ill patients suggests:

1. early start of enteral feeding (EF), if there are no limitations;

характеризующие питание, а во второй — на методы оценки тяжести состояния больного. Единой точки зрения, какая шкала является оптимальной, не выработано.

В одной из публикаций на основе анализа нутритивного статуса 120 больных в КС было показано, что NRS-2002 обладает большей чувствительностью и специфичностью в отношении выявления нутритивного риска [23]. Однако в другой публикации после обследования 312 пациентов сообщается о преимуществах шкалы NUTRIC [21]. Таким образом, требуются дальнейшие исследования выбора шкалы, позволяющей наиболее точно определить риск возникновения нутритивной недостаточности у реанимационных больных [22].

У больных в КС, применительно к НП, выделяют несколько периодов, связанных с метаболическими нарушениями/изменениями и требующими различных подходов к обеспечению нутриентами и энергией [9, 18]. К ним относят: пребывание в ОРИТ — острая (1–4 дня) и подострая (> 5) дней фазы, время после перевода в профильное отделение (после-ОРИТ) и период после выписки из стационара и проведения реабилитационных мероприятий (после-стационара).

Также необходимо обратить внимание на новые подходы к оценке эффективности НП: теперь ее адекватность связывают еще и с результатами реабилитации [24, 25]. Действительно, ранее делали акцент на показателях летальности (ОРИТ, стационар, 30, 60, 90 дней после начала заболевания), длительности нахождения больного на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), количестве инфекционных осложнений. Теперь добавились новые критерии: функциональные исходы, наличие мышечной слабости и т. д. [9].

Принципы проведения нутритивной поддержки у больных в КС

Современная тактика проведения НП у больных в КС предусматривает:

1. раннее начало энтерального питания (ЭП), если нет ограничений;
2. оценку потребностей в энергии с помощью непрямой калориметрии;
3. при невозможности проведения непрямой калориметрии должным считают 70% от расчетной величины энергии;
4. постепенное увеличение количества белка и энергии в течение первых 4-х дней с шагом 25% в день;
5. в конце острой фазы целью назначения белка и энергии являются, соответственно, показатели 1,3 г/кг/сут и 100% (70%) ккал в зависимости от метода оценки;

2. оценку потребностей в энергии с помощью непрямой калориметрии;

3. если непрямой калориметрии нет, то 70% от расчетной величины энергии считают приемлемыми;

4. постепенное увеличение количества белка и энергии в течение первых 4-х дней с шагом 25% в день;

5. в конце острой фазы, целевые показатели белка и энергии составляют 1,3 г/кг/сут и 100% (70%) ккал, соответственно, в зависимости от метода оценки;

6. позже, когда пациент восстанавливается, энергетическая поддержка должна возрастать с 20–25 ккал/кг/сут (125% от измеренных или расчетных значений пост-ICU) до 25–35 ккал/кг/сут (150% от измеренных или расчетных значений пост-ICU), в то время как подача белка должна возрастать до 1,5–2,0 и 2,0–2,5 г/кг/сут, соответственно, в некоторых заболеваниях [9, 18].

Enteral Nutrition in Critically Ill Patients

По данным ESPEN, питание должно быть начато с ранней энтеральной диеты (EEN), которая имеет преимущества перед отсроченным питанием и ранним parenteralным питанием (EPN) [18], для пациентов в ICU. Раннее начало EEN в критически больных пациентов в первые 48 часов с момента госпитализации в ICU (最好是 within 24 hours). Раннее питание связано с меньшим количеством инфекционных осложнений, более быстрым восстановлением функций желудочно-кишечного тракта и иммунного статуса. Однако, раннее питание может быть отложено из-за нескольких факторов.

Раннее питание не может быть начато, если есть признаки кишечной обструкции. Оно должно быть отложено в случае аномальной сplanchnic кровообращения из-за кишечной ишемии, шока, синдрома сдавления. Абсорбция питательных веществ в кишечнике увеличивает потребление кислорода и энергии и может способствовать прогрессии кишечной ишемии. Также, EEN избегают в случае гастроинтестинального кровотечения, потому что это затрудняет эндоскопическое обследование. Если остаточный объем желудка (> 500 мл за 6 часов) присутствует, EEN не предоставляется. В то же время, для решения этой проблемы можно попробовать использовать прокинетики и постпилорик питание.

Раннее питание также спорно в пациентах с шоком. Считается, что EEN может быть начато после стабилизации гемодинамических параметров перед отменой вазопрессоров [26, 27]. В исследовании NUTRIREA-II пациенты с шоком были отмечены как имеющие повышенный риск сplanchnic ишемии и гастроинтестинальной обструкции, вызванные ранним питанием [28]. Однако, последующий пост-хок анализ показал, что на 3-й день у пациентов, получающих EEN, уровень цитрулина был выше, чем у пациентов, получающих parenteral nutrition [29]. Уровень цитрулина считается маркером состояния энтероцитов, поэтому авторы делают вывод о том, что EEN лучше, чем parenteral nutrition.

6. в дальнейшем, по мере восстановления пациента, доставка энергии увеличивается с 20–25 ккал/кг/сут (125% от измеренных или расчетных значений после ОРИТ) до 25–35 ккал/кг/сут (150% от измеренных или расчетных значений после-стационара), а белка соответственно до 1,5–2,0 и 2,0–2,5 г/кг/сут при некоторых нозологиях [9, 18].

Энтеральное питание у больных в КС

Согласно рекомендациям ESPEN больным, находящимся в ОРИТ, НП целесообразно начинать с раннего ЭП (РЭП), которое имеет преимущества в сравнении с отсроченным ЭП и ранним парентеральным питанием (ПП) [18]. РЭП у больных в КС целесообразно начинать в первые 48 ч от момента поступления в ОРИТ (предпочтительнее в течение 24 ч). Проведение РЭП ассоциировано со снижением числа инфекционных осложнений, более быстрым восстановлением функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и иммунного статуса. Вместе с тем, ряд обстоятельств могут привести к задержке начала раннего ЭП.

Проведение РЭП невозможно при наличии признаков кишечной непроходимости. Приходится откладывать его начало и при нарушении спланхнического кровообращения вследствие ишемии кишечника, шока, развития компартмент-синдрома. Всасывание питательных веществ в кишечнике повышает потребление кислорода и расход энергии и может способствовать прогрессированию ишемических изменений в кишечной стенке. Так же от РЭП отказываются в условиях кровотечения из ЖКТ, т. к. при этом значительно ухудшаются условия визуализации патологических изменений. При большом остаточном объеме желудка (> 500 мл за 6 ч) РЭП не проводится. Однако, для решения этой проблемы целесообразно использовать назначение прокинетиков и постпилорическое кормление.

Много вопросов возникает о проведении РЭП у больных с шоком. Считается, что РЭП можно начинать после начальной стабилизации гемодинамики до отмены вазопрессоров [26, 27]. В исследовании NUTRIREA-II было отмечено, что у больных с шоком наблюдается повышенный риск спланхнической ишемии и непроходимости ЖКТ, вызванный форсированным ЭП [28]. Однако, при последующем Post Нос анализе выявлено, что уровень цитрулина на 3-и сутки был выше у больных, получавших РЭП, в сравнении с ПП [29]. Учитывая, что содержание цитрулина расценивается как маркер состояния энteroцитов, авторы делают

the beneficial effect of REP on intestinal mucosa even in patients with shock.

Nutritional Support and Energy Delivery

According to the current guidelines, in the first few days of critically ill patients should not receive the full energy supply based on data obtained by indirect calorimetry or calculated by the equations. The calculation methods are rather subjective, they should not be taken into consideration. At first glance, it seems ambiguous to refuse to introduce 100% calories of the required value measured by indirect calorimetry. However, this approach is based on several factors. The hypermetabolic and hypercatabolic syndrome is known to develop under stress-response conditions in intensive care patients [30]. With the underlying inflammatory response, the excess energy is produced due to protein, fat and glycogen breakdown [31, 32]. Insulin resistance associated with hyperglycemia develops. Meanwhile, the NS cannot reduce the endogenous energy production [33]. In addition, the risk of death in the acute period of critical condition is known to be minimal with the supply of 70–80% of energy of the value calculated by indirect calorimetry [13].

In one of the first large-scale studies aimed at finding the optimal timing of starting the PN in critically ill patients, hypercaloric feeding initiated from the first day of ICU stay was demonstrated to associate with increased rate of complications [34]. The authors included 4640 critically ill patients in the study. All patients received EN, and in the 1st group ($n=2312$) PN was administered from the 1st day, and in the 2nd group ($n=2328$) it was initiated from the 8th day of staying in ICU. Late initiation of PN was associated with less infectious complications, duration of mechanical ventilation and renal replacement therapy, and cost of treatment. Other studies showed that episodes of hyperglycemia requiring high doses of insulin were more often registered in patients with hypercaloric feeding [35, 36]. Thus, a step-by-step increase in energy delivery by 25% per day until the target values are reached is recommended.

Particular attention should be given to the refeeding syndrome (RS), which develops after the reintroduction of nutrition in patients previously deprived of caloric intake. The pathogenesis of RS has not been fully studied; there are many definitions of this state [37]. Potentially life-threatening electrolyte disturbances are considered to be its serious manifestations. The serum phosphate level has been proposed as the main diagnostic criterion of RS. Hypophosphatemia (below 0.65 mmol/l) developing within 72 hours after feeding reintroductio of feeding is diagnostic for RS [38]. Several studies have shown that limiting caloric intake to

вывод о пользе РЭП для слизистой оболочки кишечника даже у больных с шоком.

Нутритивная поддержка и доставка энергии

Согласно действующим рекомендациям, в первые несколько дней развития КС пациенты не должны получать энергию в полном объеме согласно данным, полученным при непрямой калориметрии или рассчитанным по формулам. В отношении расчетных методов вопросов не возникает, они достаточно субъективны. Неоднозначным, на первый взгляд, является отказ от введения 100% калорий от измеренной величины при непрямой калориметрии. Однако такой подход связан с целым рядом факторов. Известно, что в условиях стресс-ответа у реанимационных больных развивается состояние гиперметаболизма-гиперкатаболизма [30]. На фоне воспалительной реакции происходит выработка избыточного количества энергии за счет распада белков, жиров, гликогена [31, 32]. Развитие инсулинерезистентности ассоциировано с гипергликемией. При этом с помощью НП не удается снизить продукцию эндогенной энергии [33]. Кроме того показано, что риск смертельного исхода в остром периоде критического состояния минимален при доставке 70–80% энергии от измеренной с помощью методов непрямой калориметрии [13].

В одной из первых масштабных работ, посвященной срокам начала ПП у больных в КС, продемонстрировано, что введение значительного количества энергии с первых суток пребывания в ОРИТ ассоциировано с увеличением количества осложнений [34]. Авторы включили в исследование 4640 больных в КС. Все больные получали ЭП, кроме того, в 1-й группе ($n=2312$) назначали ПП с 1-х суток, а во 2-й ($n=2328$) — с 8-х суток нахождения в ОРИТ. Установили, что поздняя инициация ПП сопровождалась уменьшением количества инфекционных осложнений, длительности ИВЛ и заместительной почечной терапии, стоимости лечения. В других исследованиях было отмечено, что у больных в КС при повышенном введении энергии чаще регистрировались эпизоды гипергликемии, требовавшие назначение высоких доз инсулина [35, 36]. Таким образом, в настоящий момент рекомендуется ступенчатое увеличение доставки энергии на 25% в сутки до достижения целевых значений.

Отдельного внимания заслуживает рефидинг-синдром (РФС) — состояние, развивающееся после возобновления питания у больных, не поучавших его какое-то время.

500 kcal/day or less than 50% of the required value within 2–3 days after resuming feeding can prevent adverse outcomes [39, 40].

Nutritional Support and Protein Delivery

Critically ill patients should receive sufficient protein as a source of amino acids to meet their synthetic needs. Initial low lean muscle mass in patients admitted to ICU (evaluated during the first four days) is a risk factor for adverse outcomes [41]. This, to a certain extent, is associated with the use of endogenous proteins as amino acid donators in critical illness. In 63 critically ill patients the rectus femoris muscle state was assessed by ultrasound. In addition, the protein synthesis and breakdown rate were studied [42]. A significant reduction in the size of the rectus femoris muscle during the first 7 days of disease was found; the reduction in muscle mass reached 1 kg/day, while protein synthesis was also decreased, and the severity of protein loss correlated with the organ failure progression.

Improved prognosis was reported in critically ill patients when they were prescribed increased doses of protein [43–45]. The paper by M. Nicolo et al. showed an increase in survival of critically ill patients who received more than 80% of calculated protein doses on the 4th and 12th days of ICU stay compared to patients who received 60.5% (51 g) and 66.7% (57 g) of the calculated value (OR 0.68; 95% CI, 0.50–0.91 and OR 0.60; 95% CI, 0.39–0.93, respectively) [46].

Interestingly, there are also publications proving the opposite. For example, a recent retrospective study of 455 critically ill patients on mechanical ventilation studied the relationship between the protein supply prescribed in the first seven days and 6-month mortality [47]. Patients were ranked in 3 groups by protein level, which they received: <0.8 g/kg/day, 0.8–1.2 g/kg/day and >1.2 g/kg/day. Mortality was found to be higher in those who received the protein >1.2 g/l/day as compared to the patients who received <0.8 g/kg/day of protein until the third day of ICU stay and >0.8 g/kg/day later. On the other hand, low protein intake (<0.8 g/kg/day) was associated with the highest lethality rates. Optimal, in terms of outcome, was a gradual increase in protein intake from <0.8 g/kg/day during 1–2 days to 0.8–1.2 g/kg/day during next 3–5 days and >1.2 g/kg/day after the 5th day of ICU stay.

Another study confirmed that early protein prescription had a positive effect on survival of critically ill patients [48]. In a retrospective cohort study with participation of critically ill patients receiving EN or PN, the relationship between timing of protein prescription, its doses and 60-day survival rates was studied. Two groups were allocated: the «early protein» group, where patients received

Патогенез РФС до конца не изучен, имеется много определений этого состояния [37]. Серьезными его проявлениями считаются электролитные нарушения, потенциально опасные для жизни больного. В качестве основного диагностического критерия предлагается определять уровень фосфатов в крови. Гипофосфатемия (ниже 0,65 ммоль/л), развивающаяся в течение 72 ч после возобновления кормления, позволяет диагностировать РФС [38]. В нескольких работах показано, что ограничение калорийности питания до 500 ккал/сут или менее 50% от потребности в течение 2–3 дней после возобновления кормления позволяет предотвратить летальные исходы [39, 40].

Нутритивная поддержка и доставка белка

Больные в КС должны получать достаточное количество белка, служащего источником аминокислот, для удовлетворения пластических потребностей. Установлено, что исходная низкая мышечная масса у больных, поступивших в ОРИТ (оценка проводилась в первые четыре дня), является фактором риска неблагоприятного исхода [41]. Это, в известной мере, связано с использованием эндогенных белков в качестве донаторов аминокислот при развитии КС. У 63 больных в КС с помощью ультразвукового исследования прямой мышцы бедра оценивали ее состояние. Кроме того, были изучены скорость синтеза белка и его распад [42]. Установлено значительное уменьшение объема прямой мышцы бедра в первые 7 дней заболевания, снижение мышечной массы достигало 1 кг/сут, при этом синтез протеинов был снижен, а выраженность потерь белка зависела от степени прогрессирования органичной недостаточности.

Сообщается также об улучшении прогноза у больных в КС при назначении повышенных доз белка [43–45]. В работе Nicolo M. и соавт. было показано увеличение выживаемости пациентов в КС, получавших более 80% расчетной дозы белка на 4-е и 12-е сутки пребывания в ОРИТ в сравнении с больными, которые получали соответственно 60,5% (51 г) и 66,7% (57 г), OR 0,68; 95% CI, 0,50–0,91 и OR 0,60; 95% CI, 0,39–0,93 [46].

Стоит заметить, что имеются и публикации, доказывающие обратное. Так, в недавнем ретроспективном исследовании у 455 больных в КС, находящихся на ИВЛ, изучили взаимосвязь между количеством белка, назначаемом в первые семь дней, и показателями 6-месячной летальности [47]. Больных ранжировали в 3 группы по уровню белка, которые они получали: <0,8 г/кг/сут, 0,8–1,2 г/кг/сут и >1,2 г/кг/сут.

protein at a dose of >0.7 g/kg/day during the first three days of ICU stay, and the «late protein» group receiving protein dosed <0.7 g/kg/day. Out of 2253 patients in the 1st group, 371 died (36%), while in the 2nd group there were 517 deaths (43%), $P<0.001$ between groups. In multifactorial Cox regression analysis early protein administration was associated with increased survival rate in ICU patients (HR 0.83, 95% CI 0.71–0.97, $P=0.017$).

A natural question emerges: why is the survival rate at the initial stages of critical illness development higher at non-optimal levels of protein and energy delivery (as compared to the measured and calculated values)? This question has no definite answer. There are several assumptions. Indeed, in inflammation, many cytokines reduce appetite and prevent the absorption of nutrients, which can be considered as a protective reaction necessary for the initiation of catabolic processes [49, 50]. In catabolic response there occurs activation of autophagy, a catabolic process by which intracellular content is delivered to the lysosome via an intermediate organelle and undergo degradation there [51]. Autophagy in critically ill patients can be considered as a protective reaction [52]. Degradation of proteins and intracellular structures occurs in inflammation and oxidative stress. Mitochondrial dysfunction frequently seen in oxidative stress is an important component of impaired cellular function [53]. In view of the above, the reduced delivery of protein and energy during the first days of critical condition is designed to maintain the catabolic direction of metabolism and autophagy. During autophagy a significant part of denatured proteins and damaged mitochondria is utilized helping to normalize the cell functioning [49]. However, this short period last only 2–3 days, and is replaced by progressive hypermetabolic and hypercatabolic responses with increased mortality. Therefore, the timely delivery of macronutrients and energy at this stage associates with increased survival of critically ill patients.

Thus, the majority of researchers currently recommend the early prescription of protein to critically ill patients with a gradual increase in its intake and energy delivery. The use of EN is a priority for achieving these goals [9, 18].

When prescribing NS, it is essential to take into account the protein/energy ratio in the administered formulations. This is necessary to prevent excessive energy delivery to critically ill patients, especially obese and overweight [54, 55]. They have high protein but low caloric requirements [18]. When enteral feeding is not sufficient for meeting the protein requirements or contraindicated, parenteral amino acid administration starting from days 4–7 should be considered. Initially malnourished patients may require this even earlier [18, 56].

Most clinics use sipping solutions and polymeric formulas for tube feeding. There is no evi-

Установили, что показатели летальности были выше в группе больных, получавших белок $>1,2$ г/л/сут, в сравнении с пациентами, которым назначали белок $<0,8$ г/кг/сут до третьего дня пребывания в ОРИТ, а далее $>0,8$ г/кг/сут. Вместе с тем, низкое потребление белка ($<0,8$ г/кг/сут) ассоциировало с самыми высокими показателями летальности. Оптимальным, с точки зрения исхода заболевания, являлось постепенное увеличение назначения белка: с $<0,8$ г/кг/сут на 1–2 день до 0,8–1,2 г/кг/сут на 3–5 день и $>1,2$ г/кг/сут после 5-го дня пребывания в ОРИТ.

Еще в одном исследовании было подтверждено, что раннее назначение белка позитивно влияет на выживаемость больных в КС [48]. В ретроспективном когортном исследовании у больных в КС, получавших ЭП или ПП, изучили взаимосвязь между сроками и дозами назначения белка и показателями 60-дневной выживаемости. Выделили две группы: «раннюю белковую», пациенты которой получали белок в дозе $>0,7$ г/кг/сут в первые три дня пребывания в ОРИТ, и «позднюю белковую» — $<0,7$ г/кг/сут. Из 2253 пациентов в 1-й группе умерло 371 больных (36%), во 2-й — 517 (43%), $p<0,001$ между группами. При многофакторном регрессионном анализе Кокса раннее введение белка ассоциировало с увеличением выживаемости пациентов ОРИТ (HR 0,83, 95% CI 0,71–0,97, $p=0,017$).

Возникает закономерный вопрос: почему на начальных этапах развития КС выживаемость выше при неоптимальных уровнях (в сравнении с измеренными и расчетными) доставки белка и энергии? Однозначно на этот вопрос ответить нельзя. Высказывается ряд предположений. Действительно, в условиях воспаления многие цитокины снижают аппетит и препятствуют усвоению питательных веществ, причем это можно рассматривать как защитную реакцию, необходимую для инициации катаболических процессов [49, 50]. При катаболизме происходит активация аутофагии — процесса, при котором внутренние компоненты клетки доставляются внутрь ее лизосом или вакуолей и подвергаются в них деградации [51]. Аутофагию у больных в КС можно рассматривать как протективную реакцию [52]. Известно, что в условиях воспаления и окислительного стресса происходит повреждение белков и внутриклеточных структур. Митохондриальная дисфункция, которая часто наблюдается при окислительном стрессе, является важным компонентом дезорганизации функционирования клетки [53]. В связи с вышеизложенным, сниженная доставка белка и энергии в первые сутки развития КС призвана сохранить катаболическую направленность

dence of better tolerability or greater efficacy of semi-elemental formulas. Moreover, in some studies, the treatment results were worse with the use of semi-elemental formulas compared to the polymeric ones [57, 58]. Currently polymeric formulas remain the drugs of choice for carrying out EF in critically ill patients [59]. To prove the advantages of semi-elemental/elemental formulas, if any, further studies are required in patients with shock, enteral insufficiency and small intestinal malabsorption.

Another controversial question is the regimen of enteral feeding: bolus or continuous? In real practice, enteral formulas are introduced in a mixed manner, as often even with continuous administration, the feeding has to be stopped for various procedures. Recently, a paper has been published which argues that bolus feeding is more physiological [60]. It provides evidence that intermittent feeding increases protein synthesis in healthy volunteers. At the same time, no data on the benefits of intermittent feeding in critically ill patients have been obtained. In most publications preference is given to continuous feeding. According to a systematic review and meta-analysis, diarrhea is less frequent in continuous feeding [18]. Thus, before new results are obtained, continuous feeding seems most appropriate.

When choosing formulas for EF in critically ill patients, the preference is usually given to preparations containing a large amount of protein in a small volume; in addition, the amount of delivered energy should be taken into account. As an example, we will mention two preparations, Fresubin Intensive and Fresubin 2 kcal HP (Fresenius Kabi). Fresenius Intensive contains 10 g of protein per 100 ml and 1.22 kcal per 1 ml, which allows to deliver the required amount of proteins in the acute critical condition without excessive calorie intake. When prescribing one pack (500 ml), a 75 kg patient receives about 0.7 g/kg protein and 620 kcal/day, which meets ESPEN recommendations for critically ill patients [18]. Further protein and energy delivery can be increased by administration of Fresubin 2 kcal HP (10 g protein per 100 ml and 2.0 kcal per 1 ml). The addition of phosphates to the formula prevents the refeeding syndrome. The use of Fresubin 2 kcal HP reduces fluid overload, and its optimized fat/ carbohydrate ratio is well tolerated by patients with respiratory failure.

Parenteral Feeding in Critically Ill Patients

The preferable regimen of NS in critically ill patients is enteral. Early PN is usually not recommended during the first 3–7 days of ICU stay. There may be exceptions to this rule in patients who are unable to receive EN (usually, post-surgery) and in patients with severe malnutrition [18, 59, 61]. Most

обменных процессов и аутофагию. При аутофагии утилизируется значительная часть денатурированных белков и поврежденных митохондрий и таким образом нормализуется работа клетки [49]. Однако это непродолжительный период, длиющийся 2–3 суток, в дальнейшем при прогрессировании процессов гиперметаболизма-гиперкатаболизма наблюдается увеличение летальности. Поэтому своевременная доставка пластических веществ и энергии на этом этапе сопровождается повышением выживаемости больных в КС.

Таким образом, в настоящее время большинство исследователей рекомендуют раннее назначение белка пациентам в КС с постепенным увеличением его количества, одновременно поэтапно увеличивается доставка энергии. Использование ЭП является приоритетным для достижения этих целей [9, 18].

При проведении НП важно учитывать соотношение белка и энергии во вводимых препаратах. Это необходимо для предотвращения избыточной доставки энергии больным в КС. Особенно это касается пациентов с ожирением и избыточным весом [54, 55]. У них потребность в белке высокая, а в калориях — нет [18]. У пациентов, которым не удается ввести достаточное количество белка с помощью ЭП или имеются противопоказания для ЭП, необходимо рассмотреть возможность, начиная с 4–7 суток, парентерального введения аминокислот. У больных с исходной недостаточностью питания такая потребность может возникнуть на более ранних сроках [18, 56].

В большинстве клиник при проведении ЭП используются препараты для сипинга и полимерные смеси для зондового питания. Доказательств лучшей переносимости или большей эффективности полуэлементных смесей нет. Более того, в некоторых исследованиях результаты лечения были хуже при применении полуэлементных смесей в сравнении с полимерными [57, 58]. На текущий момент полимерные смеси остаются препаратами выбора для проведения ЭП у больных в КС [59]. Для доказательств преимуществ полуэлементных/элементных смесей, если таковые имеются, требуются дальнейшие исследования у больных с шоком, энтеральной недостаточностью и нарушениями всасывания в тонкой кишке.

Еще одним спорным вопросом является метод введения энтеральных смесей: болясный или постоянный? В реальной практике введение смесей осуществляется по смешанному типу, т. к. часто даже при непрерывном введении приходится останавливать кормление на выполнение различных процедур. Недавно была опубликована работа, в которой

often one of the reason for non-prescribing the early PN is based on the meta-analysis data published in 2016 by G.Elke et al [62]. The authors, based on the analysis of 18 randomized clinical trials involving 3347 patients, have shown that EN, compared with PN, is associated with fewer infectious complications (RR 0.64, 95% CI 0.48, 0.87, $P=0.004$, I²=47%) and ICU length of stay. At the same time, there were no differences in the duration of mechanical ventilation and mortality between groups. However, it should be noted that the difference in infectious complications depended not only on the type of NS, but also on the calorie intake received by patients. Significant differences were seen in groups where the calorie intake in PN exceeded that in patients with EN and also when the total calorie intake was not assessed. There were no differences in infectious complications rate with identical energy supply (RR 0.94, 95% CI 0.80, 1.10, $P=0.44$, I²=0%). The authors conclude that the advantages of EN are largely due to the lower energy supply in this type of NS.

Thus, the question of an early additional PN remains open. Opponents of the use of parenteral NS preparations refer to their higher cost and complexity of administration. On the other hand, it is clear that PN is in high demand and widely used in the surgical clinics, especially post GI surgery. Initial nutritional deficiency or its high risk necessitates the use of PN. Discussion of the wider use of PN has intensified in the context of the coronavirus pandemic (COVID-19) [63–65]. The efficacy of the prone-position (abdominal position) during lung ventilation in the treatment of respiratory failure in COVID-19 patients makes clinicians more likely to use PN.

A recent randomized pilot study compared the efficacy of EN and a combination of EN with early PN during the first seven days after transfer to ICU in patients with body mass index (BMI) <25 kg/m² and >35 kg/m² [56]. The study was based on the idea that increased energy/protein delivery to patients through a combination of delivery regimens would improve the 60-day survival and quality of life, as measured by the Barthel index (daily activity index). Patients were found to receive more protein and energy in combined EN and early PN when compared with EN only ($P<0.001$). These differences were more evident in surgical patients. Meanwhile, there were no differences in the rate of infectious complications between the groups. A statistically insignificant trend to reduced hospital mortality was also observed in patients with initially high risk of nutritional deficiency and with BMI <25 kg/m² receiving a combination of EN and early PN. There was also increased Barthel index in patients receiving combined NS. The authors conclude that it is necessary to continue research and focus primarily on surgical patients with a high risk of nutritional deficiency.

утверждается, что болясное кормление более физиологично [60]. В ней приводятся сведения, что при дробном кормлении увеличивается синтез белка у здоровых добровольцев. Вместе с тем, данных о преимуществах прерывистого питания у больных в КС не получено. В большинстве публикаций предпочтение отдается непрерывному кормлению. По данным системного обзора и мета-анализа при постоянном введении смесей реже возникает диарея [18]. Таким образом, до получения новых результатов целесообразно применять постоянное введение энтеральных смесей.

При выборе смесей для ЭП у больных в КС обычно ориентируются на препараты, содержащие большое количество белка в небольшом объеме, кроме того, необходимо учитывать и количество доставляемой энергии. В качестве примера приведем два препарата: Фрезубин Интенсив и Фрезубин 2 ккал ВП (Fresenius Kabi). В Фрезубин Интенсив содержится 10 г белка в 100 мл и 1,22 ккал в 1 мл, что позволяет доставлять нужное количество протеинов в остром периоде КС без избыточного введения энергии. При назначении одной упаковки (500 мл смеси) больной весом 75 кг получает около 0,7 г/кг/сут белка и 620 ккал/сут, что соответствует рекомендациям ESPEN для больных в КС в остром периоде [18]. В дальнейшем доставка белка и энергии может быть увеличена за счет назначения Фрезубин 2 ккал ВП (10 г белка в 100 мл; 2,0 ккал в 1 мл). Включение в состав препарата фосфатов позволяет предотвратить развитие РФС. Назначение Фрезубин 2 ккал ВП снижает объем волемической нагрузки, а оптимизированное соотношение жиров и углеводов хорошо переносится пациентами с дыхательной недостаточностью.

Парентеральное питание у больных в КС

Методом выбора НП у больных в критических состояниях является энтеральный способ доставки питательных веществ и энергии. Раннее ПП обычно не рекомендуется начинать в первые 3–7 суток пребывания в ОРИТ. Исключения из этого правила могут быть у больных, которым невозможно проведение ЭП (обычно это хирургические больные), и пациентов с выраженной недостаточностью питания [18, 59, 61]. Чаще всего отказ от раннего ПП обосновывают данными мета-анализа, опубликованного в 2016 году Elke G. и соавт. [62]. Авторы на основании анализа 18 рандомизированных клинических исследований, включавших 3347 пациентов, показали, что ЭП по сравнению с ПП ассоциировано с уменьшением числа

Whatever we say about the benefits of EN, about 20% of ICU patients need PN. The recent studies show that the majority of PN complications are due to the wrong technique and include excessive energy provision, technical errors in the administration of individual preparations containing amino acids, fats and carbohydrates.

At present, PN is considered to be the only type of NS in patients with intolerance to EN, high fistulas, gastrointestinal bleeding. Parenteral nutrition is also required as a component of NS when the reference protein and energy intake is not achieved within 7 days (in malnourished patients within 2–3 days) of EN [18]. The most frequently used are the «three-in-one» («all-in-one») preparations, their administration is associated with lower probability of technical errors and infection [66–68].

The «three in one» SmofKabiven (Fresenius Kabi) combines the advantages of PN products containing all the necessary ingredients in one package with the immunomodulatory properties of ω -3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic). The composition of SmofKabiven fats is optimized according to the needs of critically ill patients. Notably, ESPEN guidelines recommend including only fat emulsions containing fish oil with ω -3 acids due to their anti-inflammatory effect into the NS critically ill patients [18]. This statement was confirmed by a systematic review and meta-analysis published by L. Pradelli et al. in 2020. Based on analysis of 49 randomized clinical trials involving 3641 patients, the authors conclude that use of ω -3 fatty acids as part of PN leads to reduced risk of infectious complications, as well as in the length of ICU and inpatient stay [69].

Micronutrients such as microelements and vitamins are essential components of a complete PN. Their intravenous administration is considered optimal because of high bioavailability, accurate dosing and the avoidance GI-related side effects from mucosal exposure [30]. Modern technologies have made it possible to overcome the issue of vitamin incompatibility: parenteral forms of multivitamins and mineral compositions containing a daily dose of vitamins or minerals are currently available. The Addamel H (Fresenius Kabi) parenteral preparation contains 9 microelements such as Se, Zn, Fe, Cr, I, F, Mn, Mo.

Vitamins, along with microelements, are actively involved in the carbohydrate, protein and fat metabolism. In PN, they are used as supplements, such as a water-soluble Soluvit N vitamin complex and fat-soluble Vitalipid N Adult (Fresenius Kabi) vitamin complex.

Preparations for PN do not contain glutamine amino acid, which is due to glutamine instability. This issue is resolved by prescription of Dipeptiven (Fresenius Kabi), which contains

инфекционных осложнений (RR 0,64, 95% CI 0,48, 0,87, $p=0,004$, I(2)=47%) и длительности пребывания больных в ОРИТ. При этом продолжительность ИВЛ и показатели летальности по группам не различались. Вместе с тем стоит заметить, что различие в числе инфекционных осложнений зависело не только от вида НП, но и количества калорий, получаемых пациентами. Достоверными различия были в группах, где количество калорий при ПП превышало таковое у больных с ЭП, а также, когда общее количество калорий не оценивалось. При идентичном обеспечении энергией различий по числу инфекционных осложнений не было (RR 0,94, 95% CI 0,80, 1,10, $p=0,44$, I(2)=0%). Авторы делают выводы, что преимущества ЭП во многом связаны с меньшей доставкой энергии при этом виде НП.

Таким образом, вопрос о раннем дополнительном ПП остается открытым. Противники использования парентеральных препаратов для НП ссылаются на их более высокую стоимость и трудоемкость проведения НП. С другой стороны понятно, что ПП особенно в хирургической клинике востребовано и широко используется у больных, оперированных на органах ЖКТ. Исходная нутритивная недостаточность или высокий риск ее развития диктуют необходимость применения ПП. Дискуссия по более широкому использованию ПП активизировалась в связи с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19) [63–65]. Эффективность прон-позиций (положение на животе) во время ИВЛ при лечении дыхательной недостаточности у больных COVID-19 заставляет клиницистов шире использовать ПП.

В недавнем рандомизированном пилотном исследовании сравнили эффективность ЭП и комбинации ЭП с ранним ПП в течение первых семи дней после перевода в ОРИТ у больных в КС с индексом массы тела (ИМТ) <25 кг/м² и >35 кг/м² [56]. В основе исследования лежала идея, что увеличение доставки энергии/белка пациентам за счет комбинации способов доставки повысит 60-дневную выживаемость и качество жизни, которое оценивали по индексу Бартела (индекс повседневной активности). Установили, что при сочетании ЭП и раннего ПП пациенты получали больше белка и энергии в сравнении с ЭП ($p<0,001$). Эти различия больше выражены у хирургических больных. При этом число инфекционных осложнений не различалось по группам. Также наблюдали статистически незначимую тенденцию к снижению показателей госпитальной летальности у больных с исходно высоким риском нутритивной недостаточности и при ИМТ <25 кг/м² при использовании комбинации ЭП и раннего ПП. Также наблюдали повышение

L-alanine-L-glutamine. Use of the latter in PN has a positive effect on gastrointestinal mucosa and prevents bacterial translocation in critically ill patients with multiorgan failure.

According to a systematic review of 16 randomized clinical trials (843 critically ill patients), adding glutamine dipeptide to the standard PN led to reduction of infectious complications, length of ICU stay and mortality [70].

Most clinicians recognize the need for NS monitoring in ICU patients. However, no studies of the impact of NS monitoring on its results have been reported [71]. At present it is generally accepted to create local protocols for NS results evaluation [30, 72]. Control of its effectiveness and side effects (refeeding syndrome) is done based on signs and symptoms, instrumental (indirect calorimetry, bioimpedance measurement) and laboratory (level of glucose, electrolytes, triglycerides, nitrogen balance, etc.) investigations.

Nutritional Support for Critically Ill Patients After Transfer from ICU.

There are few publications on evaluation of NS efficiency in critically ill patients after their transfer to the relevant department. It would be logical to assume that protein and energy needs are increasing at this stage of treatment. This is caused by activation of reparative processes and restoration of the patients' muscle mass in the process after their activation and rehabilitation. According to clinical guidelines, protein requirements are estimated at 1.5 g/kg/day and energy requirements at 30 kcal/kg/day, or 125% of indirect calorimetry measurements [18]. Patients at this stage are being transferred under the care of a specialist (internal medicine or surgery practitioner, etc.), who is usually less well informed about NS. Therefore, it is important to focus clinicians' attention on this stage of the patient's treatment and adequate nutrients and energy provision. Otherwise, with insufficient muscle mass recovery, the rehabilitation will be impaired, and prognosis will worsen.

In reality, unfortunately, after the transfer from ICU, the situation with patient's care is far from ideal. Thus, the studies published by J. L. Merriweather et al. evaluated NS in patients after their transfer from ICU [73, 74]. The authors concluded that NS did not comply with the basic provisions of clinical guidelines: there were problems with nutrition organization, not all patients were ready to be fed due to cognitive impairment inability to adapt to living conditions after critical illness.

In another cohort study, 32 patients were assessed for metabolic status and food intake after transfer from ICU (15). The patients were found to receive only 65% of energy and 54% of protein from the required values.

индекса Бартела у больных, получавших сочетанную НП. Авторы делают вывод о необходимости продолжения исследований и акцентирования внимания прежде всего на пациентах хирургического профиля с высоким риском нутритивной недостаточности.

Сколько бы мы ни говорили о преимуществах ЭП, около 20% больных ОРИТ нуждаются в ПП. Работы последних лет свидетельствуют, что большинство осложнений ПП связано с неправильной техникой его проведения: избыточное введение энергии, технические погрешности при введении отдельных препаратов, содержащих аминокислоты, жиры и углеводы.

В настоящий момент ПП рассматривается как единственный вид НП у больных с непереносимостью ЭП, высокими свищами, кровотечениями из ЖКТ. Востребовано ПП и как компонент НП, когда в течение 7 дней, а у истощенных больных и ранее (2–3 сутки), не удается добиться доставки референтных значений белка и энергии с помощью ЭП [18]. Чаще всего используются препараты «три в одном» («все в одном»), при назначении которых снижаются вероятность технических ошибок персонала и вероятность инфицирования [66–68].

Препарат «три в одном» СМОФКабивен (Fresenius Kabi) совмещает в себе преимущества средств для ПП, содержащих все необходимые ингредиенты в одном пакете, с иммуномодулирующими свойствами ω -3 жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеноевой) рыбьего жира. Необходимо заметить, что состав жиров СМОФКабивена оптимизирован в соответствии с потребностями больных в КС. Важно подчеркнуть, что рекомендации ESPEN для больных в КС содержат положение о необходимости использовать только жировые эмульсии, в состав которых входит рыбий жир с ω -3 кислотами из-за их противовоспалительного действия [18]. Этот тезис нашел свое подтверждение в систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном Pradelli L. и соавт. в 2020 году. Авторы на основании анализа 49 рандомизированных клинических исследований, включавших 3641 пациента, делают вывод, что включение в состав ПП ω -3 жирных кислот приводит к уменьшению в сравнении со стандартным ПП, риска развития инфекционных осложнений, длительности пребывания в ОРИТ и стационаре [69].

Существенным элементом полного ПП являются микронутриенты: микроэлементы и витамины. Оптимальным является их внутривенное введение, которое имеет следующие преимущества: высокую биодоступность, возможность точного дозирования и исключение побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с воздействием

One of the reasons for inadequate nutrition of patients transferred from ICU was the removal of a feeding tube. Tube withdrawal resulted in the reduction of energy delivery by 22% and protein delivery by 27% [9].

Similar results were demonstrated by L. S. Chapple et al. [75]. The authors emphasize that, after transfer from ICU, patients who get only oral support are at risk of malnutrition compared with patients who have been prescribed tube feeding. It is noted, however, that dietitians did not provide due attention to post-ICU patients.

According to many clinicians, post-ICU patients get less intensive and invasive treatment. An intention to withdraw the nasogastric tube is well justified and is associated with increased patient comfort, reduced discomfort and fewer challenges in daily activity. However, the decision to remove the tube should be made after assessing the feasibility of adequate protein and energy delivery in a particular patient [73, 75].

When performing NS in post-ICU patients, it is necessary to consider the changes in digestion due to loss of appetite, abnormal swallowing caused by prolonged endotracheal intubation, disturbed gastric and intestinal emptying. Treatment of such patients often requires medication therapy and multidisciplinary approach with the participation of dieticians, gastroenterologists, neurologists, rehabilitation specialists [76, 77].

Nutritional Support in the Rehabilitation period

After discharge from hospital, the nutritional status of patients often deteriorates. This is due both to the erroneous feeling that treatment is over as well as to the specific outpatient issues. Inadequate rehabilitation service, especially for surgical patients, has a negative impact on treatment results. It is optimal to transfer patients from the hospital to a rehabilitation center, but it is rather a wishful thinking than reality.

Most patients are discharged from hospital with loss of lean muscle mass. Its recovery requires a significant consumption of nutrients and energy. Clinical guidelines recommend the optimal intake of protein and energy for the post-ICU patients at 2.0–2.5 g/l and 35 kcal/kg, respectively [18]. The focus on the patient's muscle mass is explained by poor prognosis in case of initial lack of muscle tissue, which can be detected in a special mode while performing a CT scan. After discharge from hospital, increased delivery of protein and energy is required for muscle mass recovery along with physical exercise. This approach improves the quality of life of patients who underwent rehabilitation [78].

After discharge from hospital, the optimal way to achieve the required protein and calorie intake

на слизистую оболочку [30]. Современные технологии позволили преодолеть трудности несовместимости витаминов, сейчас имеются парентеральные формы поливитаминов и наборов минералов, содержащие суточную дозу витаминов или минералов. В состав препарата для парентерального введения «Аддамель Н» (Fresenius Kabi) входят 9 микроэлементов: Se, Zn, Fe, Cu, Cr, I, F, Mn, Mo.

Витамины, наряду с микроэлементами, активно участвуют в обмене углеводов, белков и жиров. В ПП они используются в виде добавок, таких как комплекс водорастворимых витаминов «Солувит Н» и жирорастворимых витаминов «Виталипид Н взрослый» (Fresenius Kabi).

Препараты для ПП не содержат аминокислоту глутамин, что связано с технологическими особенностями производства из-за нестабильности глутамина. Эта проблема решается за счет назначения препарата «Дипептивен» (Fresenius Kabi), содержащего L-аланин-L-глутамин. Включение последнего в ПП позитивно сказывается на состоянии слизистой ЖКТ и позволяет предотвратить транслокацию бактерий у больных с полиорганной недостаточностью в КС.

По данным систематического анализа 16 рандомизированных клинических исследований (843 больных в КС) было установлено, что включение в состав ПП дипептида глутамина сопровождалось снижением числа инфекционных осложнений, длительности ИВЛ и показателей летальности в сравнении со стандартным ПП [70].

Большинством клиницистов признается необходимость мониторинга НП у больных в ОРИТ. Вместе с тем сообщается, что исследование влияния мониторинга на результаты НП не проводилось [71]. В настоящий момент общепринятым считается создание локальных протоколов оценки результатов НП [30, 72]. Контроль ее эффективности и наличия побочных эффектов (рефидинг-синдром) осуществляют на основании клинических признаков, инструментальных методов исследований (непрямая калориметрия, биоимпедансометрия) и лабораторных методов (уровень глюкозы, электролитов, триглицеридов, азотистый баланс и пр.).

Нутритивная поддержка больных в КС после перевода из ОРИТ

Публикаций, посвященных оценке эффективности НП у больных в КС после перевода их в профильное отделение, немного. Вместе с тем логично предположить, что потребности в белке и энергии на этом этапе лечения возрастают. Это обусловлено актива-

цией репаративных процессов в организме больного и восстановлением мышечной массы пациентов в процессе их активизации и реабилитации. Согласно клиническим рекомендациям, потребности в белке оцениваются как 1,5 г/кг/сут, а энергии — 30 ккал/кг/сут или 125% от измеренных при непрямой калориметрии [18]. У пациентов на этом этапе происходит смена лечащего врача с анестезиолога-реаниматолога на профильного специалиста (терапевт, врач хирургической специальности и пр.),

is to prescribe supplementary oral nutrition. The sipping technique is usually used for this purpose. Continuity in NS is important. Many studies have shown the efficacy of oral supplementation in reducing complications, the length of stay and the mortality rate in hospital [79, 80]. Supplementary oral nutrition in hospital has resulted in significant economic effect. For every dollar spent on inpatient supplementary oral nutrition, \$52 were saved on hospitalization costs [81]. In addition, oral supplementation in elderly patients discharged from hospital was shown to result in a 50% reduction in 90-day mortality [82].

Most patients who sustained sepsis and were discharged from hospital are believed not to receive sufficient protein and energy with a standard diet. This deficit period sometimes stretches over time from 3 months to 2 years. Therefore, in this category of patients it is advisable to use supplementary oral nutrition [9].

Conclusion

Assessment of critical care efficacy cannot be restricted to the length of ICU stay, inpatient care and mortality. For an unbiased and comprehensive evaluation not only the post-discharge life span but also its quality should be taken into account. The implementation of full-scale rehabilitation undoubtedly increases both life expectancy of patients who sustained critical illness and their ability to adaptation after discharge. Important role is assigned to NS in the attenuation of the consequences of PIT syndrome, which largely affects the quality of life. Current approaches to the provision of nutrients and energy to critically ill patients include gradual NS introduction depending on the stage of the disease. The existing clinical guidelines emphasize the gradual achievement of the target values of protein and energy intake, predominantly enteral feeding, continuity of NS between departments, inpatient and outpatient stages of treatment. The use of supplementary oral nutrition is an essential part of rehabilitation. This approach allows to increase the efficacy of critical care and improve the post-discharge life quality in this extremely challenging category of patients.

цией репаративных процессов в организме больного и восстановлением мышечной массы пациентов в процессе их активизации и реабилитации. Согласно клиническим рекомендациям, потребности в белке оцениваются как 1,5 г/кг/сут, а энергии — 30 ккал/кг/сут или 125% от измеренных при непрямой калориметрии [18]. У пациентов на этом этапе происходит смена лечащего врача с анестезиолога-реаниматолога на профильного специалиста (терапевт, врач хирургической специальности и пр.),

которые, как правило, менее ориентированы на НП и не столь хорошо информированы о ее особенностях. Поэтому представляется важным акцентировать внимание клиницистов на этот этап лечения больного и обеспечения его необходимым количеством нутриентов и энергии. В противном случае при недостаточном восстановлении мышечной массы процесс реабилитации будет нарушен, а с ним и ухудшится прогноз лечения.

К сожалению, на практике после перевода из ОРИТ ситуация далека от идеальной. Так в исследованиях, опубликованных Merriweather J. L. и соавт., оценена НП у больных после их перевода из ОРИТ [73, 74]. Авторы делают вывод, что НП не соответствовала основным положениям клинических рекомендаций: выявлялись проблемы при организации питания, не все пациенты были готовы к приему пищи в связи с когнитивными изменениями и неспособностью адаптироваться к условиям существования после перенесенного КС.

В другом когортном исследовании у 32 больных после перевода из ОРИТ оценивали метаболический статус и потребление пищи [15]. Оказалось, что пациенты получали всего 65% энергии и 54% белка от должных значений.

Одной из причин неадекватности питания больных, переведенных из ОРИТ, является удаление из ЖКТ зонда для кормления. Отмечено, что отказ от зондового кормления приводил к снижению доставки пациентами энергии на 22%, а белка на 27% [9].

Похожие результаты были представлены в работе Chapple L. S. и соавт. [75]. Авторы подчеркивают, что после перевода из ОРИТ в группе риска недостаточности питания оказываются пациенты, получающие только пероральную поддержку в сравнении с больными, которым назначали зондовое питание. При этом отмечено, что врачи диетологи не уделяли должного внимания пациентам, поступившим из ОРИТ.

Перевод из ОРИТ у многих клиницистов тесно ассоциирует с уменьшением интенсивности лечения и снижением инвазивности процедур. Желание удалить зонд для кормления вполне оправдано и связано с повышением комфорта для пациента, снижением неприятных ощущений и трудностей повседневной активности. Однако, решение об удалении зонда необходимо принимать после оценки возможности адекватной доставки белка и энергии у конкретного больного [73, 75].

При проведении НП у больных, переведенных из ОРИТ, необходимо помнить об изменениях процесса пищеварения, которые связаны с потерей аппетита, нарушением процесса

глотания из-за длительного стояния интубационной или трахеостомической трубок, нарушением процессов опорожнения желудка и моторики кишечника. Курация таких больных нередко требует медикаментозной терапии и мультидисциплинарного подхода с участием врачей диетологов, гастроэнтерологов, неврологов, реабилитологов [76, 77].

Нутритивная поддержка на этапе реабилитации

После выписки из стационара пищевой статус пациентов нередко ухудшается. Это связано как с ошибочным ощущением, что лечение окончено, так и с определенными проблемами поликлинического звена. Неразвитость реабилитационной службы, особенно для хирургических больных, негативно сказывается на результатах лечения. Оптимальным является перевод больных из стационара в реабилитационный центр, однако это скорее желаемое действие, а не реальное.

Большинство пациентов выписывается из стационара с потерей мышечной массы. Для ее восстановления требуется потребление значительного количества нутриентов и энергии. В клинических рекомендациях содержатся положения об оптимальном количестве белка и энергии, необходимое пациенту после выписки из стационара, соответственно 2,0–2,5 г/л и 35 ккал/кг [18]. Пристальное внимание к мышечной массе пациентов обусловлено плохим прогнозом при исходном дефиците мышечной ткани, который может быть выявлен с помощью специальной программы при компьютерной томографии. После выписки из стационара для восстановления мышечной массы наряду с физическими упражнениями требуется увеличенная доставка белка и энергии. При таком подходе повышается качество жизни пациентов, прошедших реабилитацию [78].

После выписки из стационара оптимальным способом достижения необходимого уровня потребления белка и калорий является назначение пациентам перорального дополнительного питания. Обычно для этого используется метод сипинга. Важным является преемственность в проведении НП. В многочисленных исследованиях была показана эффективность перорального дополнительного питания для снижения количества осложнений, длительности госпитализации и уровня смертности в больнице [79, 80]. Назначение перорального дополнительного питания в стационаре приводило к значимому экономическому эффекту. На каждый доллар, потраченный на пероральное дополнительное питание в стационаре, было

сэкономлено 52 доллара на расходах, связанных с госпитализацией [81]. Кроме того было показано, что назначение дополнительного перорального питания пожилым больным, выписанным из стационара, приводило к 50% снижению 90-дневной летальности [82].

В настоящий момент считается, что большинство пациентов, перенесших сепсис и выписанных из стационара, не получают со стандартным питанием достаточного количества белка и энергии. Этот период растягивается по времени от 3 мес до 2 лет. Поэтому у такой категории пациентов целесообразно использовать пероральное дополнительное питание [9].

Заключение

Эффективность оказания помощи больным в КС перестали оценивать только по длительности пребывания в ОРИТ, стационаре и показателям летальности. Для объективной характеристики необходимо учитывать не только продолжительность жизни пациентов вне стационара, но и ее качество. Проведение полноценных реабилитационных мероприя-

тий, безусловно, повышает как продолжительность жизни больных, перенесших КС, так и способность к адаптации после выписки из клиники. В демпфировании последствий ПИТ-синдрома, который в значительной мере и определяет качество жизни, важная роль отводится НП. Современные подходы к обеспечению больных в КС нутриентами и энергией предусматривают градацию назначения НП в зависимости от стадии заболевания. В действующих клинических рекомендациях акцент делается на постепенное достижение целевых значений белка и энергии, преимущественного использования энтерального способа доставки пищевых компонентов, преемственности в проведении НП между отделениями, а также госпитальным и амбулаторным этапами лечения. Использование перорального дополнительного питания является составной частью реабилитационных мероприятий. Такой подход позволяет не только оптимизировать результаты оказания помощи этой крайне тяжелой категории пациентов, но и повысить их качество жизни после выписки из стационара.

Литература

- Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014; 311 (13): 1308–16. DOI: 10.1001/jama.2014.2637.
- Kress J.P., Hall J.B. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014; 370 (17): 1626–1635. DOI: 10.1056/NEJMra1209390.
- Hopkins R.O., Suchyta M.R., Kamdar B.B., Darowski E., Jackson J.C., Needham D.M. Instrumental Activities of Daily Living after Critical Illness: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14 (8): 1332–1343. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-059SR.
- Голубева Е.Ю., Данилова Р.И., Соловьев А.Г. Социально-экологические подходы в оценке потребности в уходе за пожилыми людьми. *Экология человека*. 2005; 9: 48–53.
- Herridge M.S., Moss M., Hough C.L., Hopkins R.O., Rice T.W., Bienvenu O.J., Azoulay E. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (5): 725–738. DOI: 10.1007/s00134-016-4321-8.
- Needham D.M., Davidson J., Cohen H., Hopkins R.O., Weinert C., Wunsch H., Zawistowski C., Bemis-Dougherty A., Berney S.C., Bienvenu O.J., Brady S.L., Brodsky M.B., Denehy L., Elliott D., Flatley C., Harabin A.L., Jones C., Louis D., Meltzer W., Muldoon S.R., Palmer J.B., Perme C., Robinson M., Schmidt D.M., Scruth E., Spill G.R., Storey C.P., Render M., Votto J., Harvey M.A. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012; 40 (2): 502–529. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da75.
- Реабилитация в интенсивной терапии РеаБит. Клинические рекомендации. 2015; 25 с.
- Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y., Hifumi T., Sakuramoto H., Kawasaki T., Taito S., Kensuke Nakamura, Unoki T., Kawai Y., Kenmotsu Y., Saito M., Yamakawa K., Nishida O. Post-intensive Care Syndrome: Its Pathophysiology, Prevention, and Future Directions. *Acute Med Surg*. 2019; 6 (3): 233–246. DOI: 10.1002/ams.2415.
- van Zanten A.R.H., De Waele E., Wischmeyer P.E. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Critical Care*, 2019; 23: 368. DOI: 10.1186/s13054-019-2657-5
- Lee Z-Y., Heyland D.K. Determination of Nutrition Risk and Status in Critically Ill Patients: What Are Our Considerations? *Nutr Clin Pract*. 2019; 34: 96–111. DOI: 10.1002/ncp.10214.
- Lambell K.J., Tatuci-Babet O.A., Chapple L.-A. S., Gantner D., Ridley E.J. Nutrition therapy in critical illness: a review of the literature for clinicians. *Critical Care*. 2020; 24: 35. DOI: 10.1186/s13054-020-2739-4.
- De Waele E., Malbrain M., Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 395. DOI: 10.3390/nu12020395.
- Zusman O., Theilla M., Cohen J., Kagan I., Bendavid I., Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 367.
- Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014; 311 (13): 1308–16. DOI: 10.1001/jama.2014.2637.
- Kress J.P., Hall J.B. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014; 370 (17): 1626–1635. DOI: 10.1056/NEJMra1209390.
- Hopkins R.O., Suchyta M.R., Kamdar B.B., Darowski E., Jackson J.C., Needham D.M. Instrumental Activities of Daily Living after Critical Illness: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14 (8): 1332–1343. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-059SR.
- Golubeva E.Yu., Danilova R.I., Soloviev A.G. Socio-ecological approaches in assessing the need for care for the elderly. *Ekologiya cheloveka*. 2005; 9: 48–53 [In Russ.].
- Herridge M.S., Moss M., Hough C.L., Hopkins R.O., Rice T.W., Bienvenu O.J., Azoulay E. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (5): 725–738. DOI: 10.1007/s00134-016-4321-8.
- Needham D.M., Davidson J., Cohen H., Hopkins R.O., Weinert C., Wunsch H., Zawistowski C., Bemis-Dougherty A., Berney S.C., Bienvenu O.J., Brady S.L., Brodsky M.B., Denehy L., Elliott D., Flatley C., Harabin A.L., Jones C., Louis D., Meltzer W., Muldoon S.R., Palmer J.B., Perme C., Robinson M., Schmidt D.M., Scruth E., Spill G.R., Storey C.P., Render M., Votto J., Harvey M.A. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012; 40 (2): 502–529. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da75.
- Rehabilitation in intensive care. Reabit. Clinical guidelines. 2015; 25 p. [In Russ.].
- Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y., Hifumi T., Sakuramoto H., Kawasaki T., Taito S., Kensuke Nakamura, Unoki T., Kawai Y., Kenmotsu Y., Saito M., Yamakawa K., Nishida O. Post-intensive Care Syndrome: Its Pathophysiology, Prevention, and Future Directions. *Acute Med Surg*. 2019; 6 (3): 233–246. DOI: 10.1002/ams.2415.
- van Zanten A.R.H., De Waele E., Wischmeyer P.E. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Critical Care*, 2019; 23: 368. DOI: 10.1186/s13054-019-2657-5
- Lee Z-Y., Heyland D.K. Determination of Nutrition Risk and Status in Critically Ill Patients: What Are Our Considerations? *Nutr Clin Pract*. 2019; 34: 96–111. DOI: 10.1002/ncp.10214.
- Lambell K.J., Tatuci-Babet O.A., Chapple L.-A. S., Gantner D., Ridley E.J. Nutrition therapy in critical illness: a review of the literature for clinicians. *Critical Care*. 2020; 24: 35. DOI: 10.1186/s13054-020-2739-4.
- De Waele E., Malbrain M., Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 395. DOI: 10.3390/nu12020395.
- Zusman O., Theilla M., Cohen J., Kagan I., Bendavid I., Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 367.

- PMID: 27832823 PMCID: PMC5105237. DOI: 10.1186/s13054-016-1538-4
14. Bendavid I., Singer P., Theilla M., Themessl-Huber M., Sulz I., Mouhieddine M., Schuh C., Mora B., Hiesmayr M. NutritionDay ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin Nutr.* 2017; 36 (4): 1122–1129. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.012.
 15. Ridley E.J., Parke R.L., Davies A.R., Bailey M., Hodgson C., Deane A.M., McGuinness S., Cooper D.J. What happens to nutrition intake in the post-intensive care unit hospitalization period? An observational cohort study in critically ill adults. *JPNEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019; 43 (1): 88–95. DOI: 10.1002/jpen.1196
 16. Havens J.M., Columbus A.B., Seshadri A.J., Olufajo O.A., Mogensen, K.M., Rawn J.D., Salim A., Christopher K.B. Malnutrition at Intensive Care Unit Admission Predicts Mortality in Emergency General Surgery Patients. *JPNEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018; 42: 156–163. DOI: 10.1177/0148607116676592.
 17. Lugli A.K., de Watteville A., Hollinger A., Goetz N., Heidegger C.P. Medical Nutrition Therapy in Critically Ill Patients Treated on Intensive and Intermediate Care Units: A Literature Review. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (9): 1395. DOI: 10.3390/jcm8091395.
 18. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejio J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019; 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
 19. Mogensen K.M., Robinson M.K., Casey J.D., Gunasekera N.S., Moromizato T., Rawn J.D., Christopher K.B. Nutritional Status and Mortality in the Critically Ill. *Crit. Care Med.* 2015; 43: 2605–2615. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001306.
 20. Suárez-Llanos J.P., Rosat-Rodrigo A., García-Niebla J., Vallejo-Torres L., Delgado-Brito I., García-Bello M.A., Pereyra-García-Castro F., Barrera-Gómez M.A. Comparison of Clinical Outcomes in Surgical Patients Subjected to CIPA Nutrition Screening and Treatment versus Standard Care. *Nutrients.* 2019; 11 (4): pii: E889. DOI: 10.3390/nu11040889.
 21. Canales C., Elsayes A., Yeh D.D., Belcher D., Nakayama A., McCarthy C.M., Chokengarmwong N., Quraishi S.A. Nutrition Risk in Critically Ill Versus the Nutritional Risk Screening 2002: Are They Comparable for Assessing Risk of Malnutrition in Critically Ill Patients? *JPNEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019; 43 (1): 81–87. DOI: 10.1002/jpen.1181.
 22. Coruja M.K., Cobalchini Y., Wentzel C., Fink J.D.S. Nutrition Risk Screening in Intensive Care Units: Agreement Between NUTRIC and NRS 2002 Tools. *Nutr Clin Pract.* 2019. DOI: 10.1002/ncp.10419.
 23. Rattanachaiwong S., Zribi B., Kagan I., Theilla M., Heching M., Singer P. Comparison of nutritional screening and diagnostic tools in diagnosis of severe malnutrition in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2020. pii: S0261-5614 (20)30099-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.02.035.
 24. Arabi Y.M., Casaer M.P., Chapman M., Heyland D.K., Ichai C., Marik P.E., Martindale R.G., Mcclave S.A., Preiser J.-C., Reignier J., Rice T.W., Van den Berghe G., van Zanten A.R.H., Weij P.J. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Medicine.* 2017; 43: 1239–1256. DOI: 10.1007/s00134-017-4711-6
 25. Arabi Y.M., Preiser J.C. A critical view on primary and secondary outcome measures in nutrition trials. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 1875–1877. DOI: 10.1007/s00134-017-4894-x.
 26. Reintam Blaser A., Starkopf J., Alhazzani W., Berger M.M., Casaer M.P., Deane A.M., Fruhwald S., Hiesmayr M., Ichai C., Jakob S.M., Loudet C.I., Malbrain M.L.N.G., Montejio González J.C., Paugam-Burtz C., Poeze M., Preiser J.-C., Singer P., van Zanten A.R.H., De Waele J., Wendon J., Werner J., Whitehouse T., Wilmer A., Oudemans-van Straaten H.M. and ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (3): 380–398. DOI 10.1007/s00134-016-4665-0
 27. Reignier J., Van Zanten A.R.H., Arabi Y.M. Optimal timing, dose and route of early nutrition therapy in critical illness and shock: the quest for the Holy Grail. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (9): 1558–1560. DOI: 10.1007/s00134-018-5302-x.
 28. Reignier J., Boisramé-Helms J., Brisard L., Lascarrou J.-B., Hssain A.A., Anguel N., Argaud L., Asehnoune K., Asfar P., Bellec F., Botoc V., Bretagnol A., Bu H.-N., Canet E., Da Silva D., Darmon M., Das V., Devaquet J., Djibre M., Ganster E., Garrouste-Orgeas M., Gaudry S., Gontier O., Guérin C., Guidet B., Guitton C., Herbrecht J.-E., Lacherade J.-C., Leto-cart P., Martino F., Maxime V., Mercier E., Mira J.-P., Nseir S., Piton G., Quenot J.-P., Richecoeur J., Rigaud J.-P., Robert R., Rolin N., Schuebel C., Sirodot M., Tinturier F., Thévenin D., Giraudieu B., Le Gouge A. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet.* 2018; 391 (10116): 133–143. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32146-3.
 29. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 30. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 31. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 32. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 33. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 34. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 35. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 36. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 37. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 38. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 39. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 40. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 41. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 42. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 43. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 44. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 45. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 46. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 47. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 48. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 49. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 50. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 51. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 52. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 53. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 54. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 55. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 56. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 57. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 58. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 59. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 60. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 61. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 62. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 63. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 64. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 65. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 66. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 67. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 68. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 69. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 70. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 71. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 72. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 73. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 74. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 75. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 76. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 77. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 78. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E., Djibré M., Gaudry S., Thévenin D., Reignier J. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 948–956. DOI: 10.1007/s00134-019-05649-3.
 79. Piton G., Le Gouge A., Brûlé N., Cypriani B., Lachérade J.-C., Nseir S., Mira J., Mercier E., Sirodot M., Rigaud J.-P., Malaquin S., Soum E.,

30. Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р., Борисов А.Ю. Основы нутритивной поддержки больных в критических состояниях. — М.: РИА «Колизей», 2012. — 160 с.
31. Wischmeyer P.E. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery. *Crit Care*. 2017; 21 (Suppl 3): 316. DOI: 10.1186/s13054-017-1906-8.
32. Bear D.E., Wandrag L., Merriweather J.L., Connolly B., Hart N., Grocott M.P.W. The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 226. DOI: 10.1186/s13054-017-1810-2
33. Fraipont V., Preiser J.C. Energy estimation and measurement in critically ill patients. *JPNEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37 (6): 705–713. DOI: 10.1177/0148607113505868.
34. Casaaer M.P., Mesotten D., Hermans G., Wouters P.J., Schetz M. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011; 365 (6): 506–517. DOI: 10.1056/NEJMoa1102662.
35. TARGET Investigators, for the ANZICS Clinical Trials Group, Chapman M., Peake S.L., Bellomo R., Davies A., Deane A., Horowitz M., Hurford S., Lange K., Little L., Mackle D., O'Connor S., Presneill J., Ridley E., Williams P., Young P. Energy-dense versus routine enteral nutrition in the critically ill. *N Engl J Med.* 2018; 379 (19): 1823–1834.
36. Allingstrup M.J., Kondrup J., Wiis J., Claudius C., Gøttrup Pedersen U., Hein-Rasmussen R., Rye Bjerregaard M., Steensen M., Hartvig Jensen T., Lange T., Bruun Madsen M., Møller M., Perner A. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (11): 1637–1647. DOI: 10.1007/s00134-017-4880-3.
37. Friedli N., Stanga Z., Culkin A., Crook M., Laviano A., Sobotka L., Kressig R.W., Christian Kondrup J., Müller B., Schuetz P. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition.* 2018; 47: 13–20. DOI: 10.1016/j.nut.2017.09.007.
38. van Zanten A.R. Nutritional support and refeeding syndrome in critical illness. *Lancet Respir Med.* 2015; 3 (12): 904–905. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00433-6.
39. Olthof L.E., Koekkoek W.A.C.K., van Setten C., Kars J.C.N., van Blokland D.A., van Zanten A.R.H. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr.* 2018; 37 (5): 1609–1617. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.001.
40. Doig G.S., Simpson E., Heighes P.T., Bellomo R., Cheshire D., Caterson I.D., Reade M.C., Harrigan P.W.J. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015; 3 (12): 943–952. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00418-X.
41. Weij P.J., Loosjaard W.G., Dekker I.M., Stapel S.N., Girbes A.R.J., Oude-mans-van Straaten H.M., Beishuizen A. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2014; 18 (2): R12. DOI: 10.1186/cc13189.
42. Puthucheary Z.A., Rawal J., McPhail M., Connolly B., Ratnayake G., Chan P., Hopkinson N.S., Padhikar R., Dew T., Sidhu P.S., Veloso C., Seymour J., Agley C.C., Selby A., Limb M., Edwards L.M., Smith K., Rowleson A., Rennie M.J., Moxham J., Harridge S.D.R., Hart N., Montgomery H.E. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013; 310 (15): 1591–1600.
43. Elke G., Wang M., Weiler N. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: a secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care.* 2014; 18: R29. DOI: 10.1186/cc13720.
44. van Zanten A.R. Should We Increase Protein Delivery During Critical Illness? *JPNEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (6): 756–762. DOI: 10.1177/0148607115626905.
45. Compher C., Chittams J., Sammarco T. Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a multicenter, multinational observational study. *Crit Care Med.* 2017; 45: 156–163. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002083.
46. Nicolo M., Heyland D.K., Chittams J., Sammarco T., Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. *JPNEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (1): 45–51. DOI: 10.1177/0148607115583675.
47. Koekkoek W.A.C.K., van Setten C.H.C., Olthof L.E., Kars J.C.N.H., van Zanten A.R.H. Timing of PROTein INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanicalVENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr.* 2019; 38 (2): 883–890. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.012.
48. Bendavid I., Zusman O., Kagan I., Theilla M., Cohen J., Singer P. Early Administration of Protein in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients.* 2019; 11 (1). pii: E106. DOI: 10.3390/nu11010106.
49. van Niekerk G., Meaker C., Engelbrecht A.M. Nutritional support in sepsis: when less may be more. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 53. DOI: 10.1186/s13054-020-2771-4.
50. Van Dyck L., Casaaer M.P., Gunst J. Autophagy and Its Implications Against Early Full Nutrition Support in Critical Illness. *Nutr Clin Pract.* 2018; 33 (3): 339–347. DOI: 10.1002/ncp.10084.
51. Pakos-Zebrucka K., Koryga I., Mnich K., Ljubic M., Samali A., Gorman A.M. The integrated stress response. *EMBO Rep.* 2016; 17 (10): 1374–1395. DOI: 10.15252/EMBR.201642195
50. Pasechnik I. N., Gubaidullin R. R., Borisov A. Yu. Basics of nutritional support for patients in critical conditions. — Moscow: RIA «Colisey», 2012. — 160 p. [In Russ.]
51. Wischmeyer P.E. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery. *Crit Care.* 2017; 21 (Suppl 3): 316. DOI: 10.1186/s13054-017-1906-8.
52. Bear D.E., Wandrag L., Merriweather J.L., Connolly B., Hart N., Grocott M.P.W. The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 226. DOI: 10.1186/s13054-017-1810-2
53. Fraipont V., Preiser J.C. Energy estimation and measurement in critically ill patients. *JPNEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37 (6): 705–713. DOI: 10.1177/0148607113505868.
54. Casaaer M.P., Mesotten D., Hermans G., Wouters P.J., Schetz M. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011; 365 (6): 506–517. DOI: 10.1056/NEJMoa1102662.
55. TARGET Investigators, for the ANZICS Clinical Trials Group, Chapman M., Peake S.L., Bellomo R., Davies A., Deane A., Horowitz M., Hurford S., Lange K., Little L., Mackle D., O'Connor S., Presneill J., Ridley E., Williams P., Young P. Energy-dense versus routine enteral nutrition in the critically ill. *N Engl J Med.* 2018; 379 (19): 1823–1834.
56. Allingstrup M.J., Kondrup J., Wiis J., Claudius C., Gøttrup Pedersen U., Hein-Rasmussen R., Rye Bjerregaard M., Steensen M., Hartvig Jensen T., Lange T., Bruun Madsen M., Møller M., Perner A. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (11): 1637–1647. DOI: 10.1007/s00134-017-4880-3.
57. Friedli N., Stanga Z., Culkin A., Crook M., Laviano A., Sobotka L., Kressig R.W., Christian Kondrup J., Müller B., Schuetz P. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition.* 2018; 47: 13–20. DOI: 10.1016/j.nut.2017.09.007.
58. van Zanten A.R. Nutritional support and refeeding syndrome in critical illness. *Lancet Respir Med.* 2015; 3 (12): 904–905. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00433-6.
59. Olthof L.E., Koekkoek W.A.C.K., van Setten C., Kars J.C.N., van Blokland D.A., van Zanten A.R.H. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr.* 2018; 37 (5): 1609–1617. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.001.
60. Doig G.S., Simpson E., Heighes P.T., Bellomo R., Cheshire D., Caterson I.D., Reade M.C., Harrigan P.W.J. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015; 3 (12): 943–952. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00418-X.
61. Weij P.J., Loosjaard W.G., Dekker I.M., Stapel S.N., Girbes A.R.J., Oude-mans-van Straaten H.M., Beishuizen A. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2014; 18 (2): R12. DOI: 10.1186/cc13189.
62. Puthucheary Z.A., Rawal J., McPhail M., Connolly B., Ratnayake G., Chan P., Hopkinson N.S., Padhikar R., Dew T., Sidhu P.S., Veloso C., Seymour J., Agley C.C., Selby A., Limb M., Edwards L.M., Smith K., Rowleson A., Rennie M.J., Moxham J., Harridge S.D.R., Hart N., Montgomery H.E. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013; 310 (15): 1591–1600.
63. Elke G., Wang M., Weiler N. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: a secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care.* 2014; 18: R29. DOI: 10.1186/cc13720.
64. van Zanten A.R. Should We Increase Protein Delivery During Critical Illness? *JPNEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (6): 756–762. DOI: 10.1177/0148607115626905.
65. Compher C., Chittams J., Sammarco T. Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a multicenter, multinational observational study. *Crit Care Med.* 2017; 45: 156–163. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002083.
66. Nicolo M., Heyland D.K., Chittams J., Sammarco T., Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. *JPNEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (1): 45–51. DOI: 10.1177/0148607115583675.
67. Koekkoek W.A.C.K., van Setten C.H.C., Olthof L.E., Kars J.C.N.H., van Zanten A.R.H. Timing of PROTein INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanicalVENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr.* 2019; 38 (2): 883–890. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.012.
68. Bendavid I., Zusman O., Kagan I., Theilla M., Cohen J., Singer P. Early Administration of Protein in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients.* 2019; 11 (1). pii: E106. DOI: 10.3390/nu11010106.
69. van Niekerk G., Meaker C., Engelbrecht A.M. Nutritional support in sepsis: when less may be more. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 53. DOI: 10.1186/s13054-020-2771-4.
70. Van Dyck L., Casaaer M.P., Gunst J. Autophagy and Its Implications Against Early Full Nutrition Support in Critical Illness. *Nutr Clin Pract.* 2018; 33 (3): 339–347. DOI: 10.1002/ncp.10084.
71. Pakos-Zebrucka K., Koryga I., Mnich K., Ljubic M., Samali A., Gorman A.M. The integrated stress response. *EMBO Rep.* 2016; 17 (10): 1374–1395. DOI: 10.15252/EMBR.201642195

52. van Niekerk G., Loos B., Nell T., Engelbrecht A.M. Autophagy — a free meal in sickness-associated anorexia. *Autophagy*. 2016; 12: 727–734. DOI: 10.1080/15548627.2016.1147672
53. McClave S.A., Wischmeyer P.E., Miller K.R., van Zanten A.R.H. Mitochondrial Dysfunction in Critical Illness: Implications for Nutritional Therapy. *Curr Nutr Rep*. 2019; 8 (4): 363–373. DOI: 10.1007/s13668-019-00296-y.
54. Frankenfield D.C., Ashcraft C.M., Galvan D.A. Prediction of resting metabolic rate in critically ill patients at the extremes of body mass index. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37 (3): 361–367. DOI: 10.1177/0148607112457423.
55. Dickerson R.N. Metabolic support challenges with obesity during critical illness. *Nutrition*. 2019; 57: 24–31. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.008.
56. Wischmeyer P.E., Hasselmann M., Kummerlen C., Kozar R.A., Kutso-giannis D.J., Karvellas C.J., Besecker B.Y., Evans D.K., Preiser J.-C., Gramlich L.M., Jeejeebhoy K.N., Dhaliwal R., Jiang X., Day A.G., Heyland D.K. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 142. DOI: 10.1186/s13054-017-1736-8.
57. Van Zanten A.R.H., Elke G. Hydrolysed protein enteral nutrition is not superior to polymeric whole protein feeding with regard to gastrointestinal feeding tolerance and feeding adequacy. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 232. DOI: 10.1186/s13054-017-1817-8
58. Jakob S.M., Bütkofer L., Berger D., Coslosky M., Takala J. A randomized controlled pilot study to evaluate the effect of an enteral formulation designed to improve gastrointestinal tolerance in the critically ill patient—the SPIRIT trial. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 140. DOI: 10.1186/s13054-017-1730-1.
59. Taylor B.E., McClave S.A., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C.A., McCarthy M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A.M., Gervasio J.M., Sacks G.S., Roberts P.R., Compher C.W. 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.). *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40 (2): 159–211. DOI: 10.1177/0148607115621863.
60. Patel J.J., Rosenthal M.D., Heyland D.K. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018; 21 (2): 116–120. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000447.
61. Bost R.B., Tjan D.H., van Zanten A.R. Timing of (supplemental) parenteral nutrition in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care*. 2014; 4: 31. DOI: 10.1186/s13613-014-0031-y.
62. Elke G., van Zanten A.R., Lemieux M., McCall M., Jeejeebhoy K.N., Kott M., Jiang X., Day A.G., Heyland D.K. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 117. DOI: 10.1186/s13054-016-1298-1
63. Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных коронавирусной инфекцией в критических состояниях. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (3): 70–75. DOI: 10.17116/anaesthesiology202003170.
64. Barazzoni R., Bischoff S.C., Krznaric Z., Pirlisch M., Singer P. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
65. Campos L.F., Barreto P.A., Ceniccola G.D., Goncalves R.C., Gonçalves R.C., Nunes de Matos L.B., Zambelli C.M.S.F., Castro M.G. Parecer BRASOPEN/AMIB para o Enfrentamento do COVID-19 em Pacientes Hospitalizados. *BRASOPEN* 2020; 35 (1): 3–5. DOI: 10.37111/braspenj.parecerbraspen2020
66. Gervasio J. Total Nutrient admixtures (3-in-1): Pros vs. Cons for adults. *Nutr. Clin. Pract.* 2015, 30, 331–335. DOI: 10.1177/0884533615578458.
67. Emilio Alfonso J., Berlana D., Boullata J. Clinical, Ergonomic and Economic outcomes with multichamber bags compared with (Hospital) Pharmacy compounded bags and multibottle systems: A systemic Literature review. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2017; 41: 1162–1177. DOI: 10.1177/0148607116657541.
68. Hellerman Itzhaki M., Singer P. Advances in Medical Nutrition Therapy: Parenteral Nutrition. *Nutrients*. 2020; 12 (3): pii: E717. DOI: 10.3390/nu12030717.
69. Pradelli L., Mayer K., Klek S., Alsaled A.J.O., Clark R.A.C., Rosenthal M.D., Heller A.R.M. Muscaritol -3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44 (1): 44–57. DOI: 10.1002/jpen.1672.
70. Stehle P., Ellger B., Kojic D., Feuersenger A. Glutamine Dipeptide-Supplemented Parenteral Nutrition Improves the Clinical Outcomes of Critically Ill Patients: A Systematic Evaluation of Randomised Controlled Trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2017; 17: 75–85. DOI: 10.1016/j.clnesp.2016.09.007.
71. Berger M.M., Reintam-Blaser A., Calder P.C., Casaeer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejo J.C., Pichard C., Preiser J.-C., van Zanten A.R.H., Bischoff S.C., Singer P. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr*. 2019; 38 (2): 584–593. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.009.
72. Barr J., Hecht M., Flavin K.E., Khorana A., Gould M.K. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest*. 2004; 125 (4): 1446–1457. DOI: 10.1378/chest.125.4.1446
52. van Niekerk G., Loos B., Nell T., Engelbrecht A.M. Autophagy — a free meal in sickness-associated anorexia. *Autophagy*. 2016; 12: 727–734. DOI: 10.1080/15548627.2016.1147672
53. McClave S.A., Wischmeyer P.E., Miller K.R., van Zanten A.R.H. Mitochondrial Dysfunction in Critical Illness: Implications for Nutritional Therapy. *Curr Nutr Rep*. 2019; 8 (4): 363–373. DOI: 10.1007/s13668-019-00296-y.
54. Frankenfield D.C., Ashcraft C.M., Galvan D.A. Prediction of resting metabolic rate in critically ill patients at the extremes of body mass index. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37 (3): 361–367. DOI: 10.1177/0148607112457423.
55. Dickerson R.N. Metabolic support challenges with obesity during critical illness. *Nutrition*. 2019; 57: 24–31. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.008.
56. Wischmeyer P.E., Hasselmann M., Kummerlen C., Kozar R.A., Kutso-giannis D.J., Karvellas C.J., Besecker B.Y., Evans D.K., Preiser J.-C., Gramlich L.M., Jeejeebhoy K.N., Dhaliwal R., Jiang X., Day A.G., Heyland D.K. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 142. DOI: 10.1186/s13054-017-1736-8.
57. Van Zanten A.R.H., Elke G. Hydrolysed protein enteral nutrition is not superior to polymeric whole protein feeding with regard to gastrointestinal feeding tolerance and feeding adequacy. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 232. DOI: 10.1186/s13054-017-1817-8
58. Jakob S.M., Bütkofer L., Berger D., Coslosky M., Takala J. A randomized controlled pilot study to evaluate the effect of an enteral formulation designed to improve gastrointestinal tolerance in the critically ill patient—the SPIRIT trial. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 140. DOI: 10.1186/s13054-017-1730-1.
59. Taylor B.E., McClave S.A., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C.A., McCarthy M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A.M., Gervasio J.M., Sacks G.S., Roberts P.R., Compher C.W. 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.). *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40 (2): 159–211. DOI: 10.1177/0148607115621863.
60. Patel J.J., Rosenthal M.D., Heyland D.K. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018; 21 (2): 116–120. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000447.
61. Bost R.B., Tjan D.H., van Zanten A.R. Timing of (supplemental) parenteral nutrition in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care*. 2014; 4: 31. DOI: 10.1186/s13613-014-0031-y.
62. Elke G., van Zanten A.R., Lemieux M., McCall M., Jeejeebhoy K.N., Kott M., Jiang X., Day A.G., Heyland D.K. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 117. DOI: 10.1186/s13054-016-1298-1
63. Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных коронавирусной инфекцией в критических состояниях. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (3): 70–75. DOI: 10.17116/anaesthesiology202003170.
64. Barazzoni R., Bischoff S.C., Krznaric Z., Pirlisch M., Singer P. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
65. Campos L.F., Barreto P.A., Ceniccola G.D., Goncalves R.C., Gonçalves R.C., Nunes de Matos L.B., Zambelli C.M.S.F., Castro M.G. Parecer BRASOPEN/AMIB para o Enfrentamento do COVID-19 em Pacientes Hospitalizados. *BRASOPEN* 2020; 35 (1): 3–5. DOI: 10.37111/braspenj.parecerbraspen2020
66. Gervasio J. Total Nutrient admixtures (3-in-1): Pros vs. Cons for adults. *Nutr. Clin. Pract.* 2015, 30, 331–335. DOI: 10.1177/0884533615578458.
67. Emilio Alfonso J., Berlana D., Boullata J. Clinical, Ergonomic and Economic outcomes with multichamber bags compared with (Hospital) Pharmacy compounded bags and multibottle systems: A systemic Literature review. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2017; 41: 1162–1177. DOI: 10.1177/0148607116657541.
68. Hellerman Itzhaki M., Singer P. Advances in Medical Nutrition Therapy: Parenteral Nutrition. *Nutrients*. 2020; 12 (3): pii: E717. DOI: 10.3390/nu12030717.
69. Pradelli L., Mayer K., Klek S., Alsaled A.J.O., Clark R.A.C., Rosenthal M.D., Heller A.R.M. Muscaritol -3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44 (1): 44–57. DOI: 10.1002/jpen.1672.
70. Stehle P., Ellger B., Kojic D., Feuersenger A. Glutamine Dipeptide-Supplemented Parenteral Nutrition Improves the Clinical Outcomes of Critically Ill Patients: A Systematic Evaluation of Randomised Controlled Trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2017; 17: 75–85. DOI: 10.1016/j.clnesp.2016.09.007.
71. Berger M.M., Reintam-Blaser A., Calder P.C., Casaeer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejo J.C., Pichard C., Preiser J.-C., van Zanten A.R.H., Bischoff S.C., Singer P. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr*. 2019; 38 (2): 584–593. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.009.
72. Barr J., Hecht M., Flavin K.E., Khorana A., Gould M.K. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest*. 2004; 125 (4): 1446–1457. DOI: 10.1378/chest.125.4.1446

73. *Merriweather J., Smith P., Walsh T.* Nutritional rehabilitation after ICU — does it happen: a qualitative interview and observational study. *J Clin Nurs.* 2014; 23 (5–6): 654–662. DOI: 10.1111/jocn.12241
74. *Merriweather J.L., Salisbury L.G., Walsh T.S., Smith P.* Nutritional care after critical illness: a qualitative study of patients' experiences. *J Hum Nutr Diet.* 2016; 29 (2): 127–136. DOI: 10.1111/jhn.12287.
75. *Chapple L.S., Deane A.M., Heyland D.K., Lange K., Kranz A.J., Williams L.T., Chapman M.J.* Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury. *Clin Nutr.* 2016; 35 (6): 1315–1322. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.02.009.
76. *Massanet PL., Petit L., Louart B., Corne P., Richard C., Preiser J.C.* Nutrition rehabilitation in the intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015; 39 (4): 391–400. DOI: 10.1177/0148607114567901.
77. *Singer P.* Preserving the quality of life: nutrition in the ICU. *Crit Care.* 2019; 23 (Suppl 1): 139. DOI: 10.1186/s13054-019-2415-8.
78. *Putthucheary Z.A., Wischmeyer P.* Predicting critical illness mortality and personalizing therapy: moving to multi-dimensional data. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 20. DOI: 10.1186/s13054-016-1597-6.
79. *Stratton R.J., Hébuterne X., Elia M.* A systematic review and meta-analysis of the impact of oral nutritional supplements on hospital readmissions. *Ageing Res Rev.* 2013; 12 (4): 884–897. DOI: 10.1016/j.arr.2013.07.002.
80. *Elia M., Normand C., Norman K., Laviano A.* A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in the hospital setting. *Clin Nutr.* 2016; 35 (2): 370–380. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.010.
81. *Philipson T.J., Snider J.T., Lakdawalla D.N., Stryckman B., Goldman D.P.* Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes. *Am J Manag Care.* 2013; 19 (2): 121–128. DOI: 10.1016/S0261-5614 (13)60017-5
82. *Deutz N.E., Matheson E.M., Matarese L.E., Luo M., Baggs G.E., Nelson J.L., Hegazi R., Tappenden K.A., Ziegler T.R.* Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2016; 35 (1): 18–26. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.010.
73. *Merriweather J., Smith P., Walsh T.* Nutritional rehabilitation after ICU — does it happen: a qualitative interview and observational study. *J Clin Nurs.* 2014; 23 (5–6): 654–662. DOI: 10.1111/jocn.12241
74. *Merriweather J.L., Salisbury L.G., Walsh T.S., Smith P.* Nutritional care after critical illness: a qualitative study of patients' experiences. *J Hum Nutr Diet.* 2016; 29 (2): 127–136. DOI: 10.1111/jhn.12287.
75. *Chapple L.S., Deane A.M., Heyland D.K., Lange K., Kranz A.J., Williams L.T., Chapman M.J.* Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury. *Clin Nutr.* 2016; 35 (6): 1315–1322. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.02.009.
76. *Massanet PL., Petit L., Louart B., Corne P., Richard C., Preiser J.C.* Nutrition rehabilitation in the intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015; 39 (4): 391–400. DOI: 10.1177/0148607114567901.
77. *Singer P.* Preserving the quality of life: nutrition in the ICU. *Crit Care.* 2019; 23 (Suppl 1): 139. DOI: 10.1186/s13054-019-2415-8.
78. *Putthucheary Z.A., Wischmeyer P.* Predicting critical illness mortality and personalizing therapy: moving to multi-dimensional data. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 20. DOI: 10.1186/s13054-016-1597-6.
79. *Stratton R.J., Hébuterne X., Elia M.* A systematic review and meta-analysis of the impact of oral nutritional supplements on hospital readmissions. *Ageing Res Rev.* 2013; 12 (4): 884–897. DOI: 10.1016/j.arr.2013.07.002.
80. *Elia M., Normand C., Norman K., Laviano A.* A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in the hospital setting. *Clin Nutr.* 2016; 35 (2): 370–380. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.010.
81. *Philipson T.J., Snider J.T., Lakdawalla D.N., Stryckman B., Goldman D.P.* Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes. *Am J Manag Care.* 2013; 19 (2): 121–128. DOI: 10.1016/S0261-5614 (13)60017-5
82. *Deutz N.E., Matheson E.M., Matarese L.E., Luo M., Baggs G.E., Nelson J.L., Hegazi R., Tappenden K.A., Ziegler T.R.* Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2016; 35 (1): 18–26. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.010.

Поступила 11.06.20

Received 11.06.20