

*Pierre Singer*<sup>a,\*</sup>, *Annika Reintam Blaser*<sup>b,c</sup>, *Mette M. Berger*<sup>d</sup>,  
*Waleed Alhazzani*<sup>e</sup>, *Philip C. Calder*<sup>f</sup>, *Michael P. Casaer*<sup>g</sup>,  
*Michael Hiesmayr*<sup>h</sup>, *Konstantin Mayer*<sup>i</sup>, *Juan Carlos Montejo*<sup>j</sup>,  
*Claude Pichard*<sup>k</sup>, *Jean-Charles Preiser*<sup>l</sup>, *Arthur R.H. van Zanten*<sup>m</sup>,  
*Simon Oczkowski*<sup>e</sup>, *Wojciech Szczeklik*<sup>n</sup>, *Stephan C. Bischoff*<sup>o</sup>

## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ESPEN ЩОДО КЛІНІЧНОГО ХАРЧУВАННЯ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

- <sup>a</sup> Кафедра загальної інтенсивної терапії та Інститут досліджень проблем харчування, Медичний центр ім. Іцхака Рабіна, лікарня Бейлінсон, медична школа ім. Саклера при Тель-Авівському університеті, м. Тель-Авів, Ізраїль
- <sup>b</sup> Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Тартуський університет, Тарту, Естонія
- <sup>c</sup> Кафедра інтенсивної терапії, кантонська лікарня Люцерна, Люцерн, Швейцарія
- <sup>d</sup> Центр інтенсивної допомоги дорослому населенню та медичної допомоги при опіках, університетська лікарня Лозанни, м. Лозанна, Швейцарія
- <sup>e</sup> Кафедра медицини, Відділення інтенсивної терапії та Кафедра клінічної епідеміології та біостатистики, Університет МакМастер, м. Гамільтон, Канада
- <sup>f</sup> Кафедра розвитку та здоров'я людини, медичний факультет, Саутгемптонський університет та Саутгемптонський центр біомедичних досліджень Національного інституту досліджень в галузі охорони здоров'я, університетська лікарня Саутгемптона, опікунський фонд ДСЗО, м. Саутгемптон, Сполучене Королівство
- <sup>g</sup> Клінічне відділення і лабораторія інтенсивної терапії, лікарня Католицького університету (UZLeuven) і Католицький університет Левена, м. Левен, Бельгія
- <sup>h</sup> Відділення серцевої, торакальної та судинної анестезії та інтенсивної терапії, Віденський медичний університет, м. Відень, Австрія
- <sup>i</sup> Лікарня Гісенського медичного університету, м. Гісен, Німеччина
- <sup>j</sup> Центр інтенсивної терапії, університетська лікарня ім. подій 12 жовтня, м. Мадрид, Іспанія
- <sup>k</sup> Клінічне харчування, лікарня Женевського університету, м. Женева, Швейцарія
- <sup>l</sup> Кафедра інтенсивної терапії, університетська лікарня Еразма, Брюссельський вільний університет, м. Брюссель, Бельгія
- <sup>m</sup> Кафедра інтенсивної терапії, лікарня Гелдерсе Валлей, м. Еде, Нідерланди
- <sup>n</sup> Кафедра інтенсивної терапії та періопераційної медицини, медичний коледж Ягеллонського університету, м. Краків, Польща
- <sup>o</sup> Кафедра харчової медицини/профілактики, Гогенгеймський університет, м. Штутгарт, Німеччина

Згідно з новими стандартними операційними процедурами ESPEN були оновлені попередні рекомендації щодо забезпечення найкращого медичного нутритивного забезпечення для критично хворих пацієнтів. Дані рекомендації визначають, хто є пацієнтами в групі ризику, як оцінити нутритивний статус пацієнта ВІТ, як визначити кількість енергії, яку необхідно забезпечити, який обрати шлях для нутритивного забезпечення

та як адаптувати пацієнта у відповідності до різних клінічних умов. Також описано, коли слід розпочати і як просуватися в управлінні процесом адекватного забезпечення поживними речовинами. Запропоновано найкраще визначення кількості та походження вуглеводів, жирів і білків. Особлива увага приділяється глутаміну і омега-3 жирним кислотам. Обговорюються конкретні стани, що часто спостерігаються в інтенсивній терапії, такі як пацієнти з дисфагією, виснажені пацієнти, пацієнти з множинними травмами, абдомінальна хірургія, сепсис і ожиріння, з метою ознайомлення практикуючого лікаря з найкращою доказовою терапією. Моніторинг цієї нутритивної терапії обговорюється в окремому документі.

**Ключові слова:** Інтенсивна терапія, харчування, ентеральне, парентеральне, методичні рекомендації, ESPEN

## СКОРОЧЕННЯ

<b>ГПЛ</b>	гостре пошкодження легень
<b>РДСД</b>	респіраторний дистрес-синдром дорослих
<b>ASPEN</b>	Американське товариство з парентерального та ентерального харчування
<b>ІМТ</b>	індекс маси тіла
<b>ДІ</b>	довірчий інтервал
<b>СРБ</b>	С-реактивний білок
<b>КТ</b>	комп'ютерна томографія
<b>БВВГ</b>	безперервна вено-венозна гемодіафільтрація
<b>ДГК</b>	докозагексаєнова кислота
<b>ДНС</b>	Добова норма споживання
<b>ВЕ</b>	витрата енергії
<b>ЕХ</b>	ентеральне харчування
<b>ЕПК</b>	ейкозапентаєнова кислота
<b>ESICM</b>	Європейське товариство інтенсивної терапії
<b>ESPEN</b>	Європейське товариство клінічного харчування та метаболізму
<b>ЖК</b>	жирна кислота
<b>ІБМТ</b>	Індекс безжирової маси тіла
<b>ГЛК</b>	гамма-ліноленова кислота
<b>ГЛН</b>	глутамін
<b>ПНП</b>	принципи належної практики
<b>ЛПВЩ</b>	Ліпопротеїни високої щільності
<b>ВІТ</b>	відділення інтенсивної терапії
<b>МО</b>	міжнародні одиниці
<b>К</b>	калій

<b>ДЛТ</b>	довголанцюгові тригліцериди
<b>Mg</b>	Магній
<b>СЛТ</b>	середньоланцюгові тригліцериди
<b>МОНС</b>	міні-опитувальник нутритивного статусу
<b>МОНС-КФ</b>	МОНС-коротка форма
<b>MUST</b>	універсальний інструмент скринінгу недостатності харчування
<b>NRS</b>	скринінг нутритивного ризику
<b>NUTRIC</b>	нутритивний ризик для тяжкохворих
<b>P</b>	Фосфор
<b>СУДП</b>	Система управління даними пацієнтів
<b>PICO</b>	Пацієнт, Втручання, Контроль, Результат
<b>ПХ</b>	парентеральне харчування
<b>РКВ</b>	рандомізоване контрольоване випробування
<b>ВЕС</b>	витрати енергії в стані спокою
<b>ВР</b>	відносний ризик
<b>SCCM</b>	Товариство критичної медицини
<b>СГО</b>	суб'єктивна глобальна оцінка
<b>SIGN</b>	Шотландська міжуніверситетська мережа з розробки клінічних рекомендацій
<b>ПООН</b>	Послідовна оцінка органної недостатності
<b>VO<sub>2</sub></b>	споживання кисню
<b>VCO<sub>2</sub></b>	Виробництво вуглекислого газу

## 1. ВСТУП

Дані методичні рекомендації є оновленням і розширенням попередніх методичних рекомендацій ESPEN з ентерального харчування (ЕХ) і парентерального харчування (ПХ) у дорослих критично хворих пацієнтів, опублікованих відповідно в 2006 і 2009 роках [1, 2]. Відтоді методологію ESPEN було оновлено до "рівня методичних рекомендацій S3", описаних в інших

документах [3], внаслідок чого було отримано чіткі доказові та обґрунтовані рекомендації. Визначення впливу самого лише харчування на будь-який можливий клінічний результат ускладнюється тим, що тяжкість захворювання і кількість супутніх захворювань, що зустрічаються у дорослих пацієнтів палати інтенсивної терапії (ВІТ), збільшується [4]. Крім того, велика неоднорідність популяції ВІТ потенційно

знижує зовнішню обґрунтованість рекомендацій, що слід розглядати як основу для підтримки рішень, прийнятих для кожного пацієнта в індивідуальному порядку [5]. Наразі існує розрив між практикою харчування і попередніми методичними рекомендаціями [6], і багато доступних досліджень стосуються лише одного або максимум декількох конкретних аспектів нутритивної терапії. У даних методичних рекомендаціях будуть обговорюватися терміни, шлях введення, доза і склад харчування, а також будуть надані рекомендації, які визнають, що гострі метаболічні зміни, а також дефіцит калорій і білка, відіграють важливу роль в клінічному результаті для пацієнта.

Оскільки більшість попередніх методичних рекомендацій були засновані на даних обсерваційних або ретроспективних досліджень, і той факт, що відтоді були проведені і нещодавно опубліковані великі проспективні рандомізовані контрольовані дослідження, наша мета полягає в тому, щоб інтегрувати найкращі та найновіші знання з літератури, проаналізовані професійними методистами та експертами з харчування в умовах інтенсивної терапії, а також запрошеними фахівцями з інтенсивної терапії, щоб отримати найкращі реально досяжні рекомендації. Кінцева мета полягає в тому, щоб досягти оптимального харчування для пацієнтів ВІТ і висвітлити прогалини в знаннях, щоб визначити пріоритети для майбутніх клінічних досліджень.

## 2. МЕТОДОЛОГІЯ

Дані методичні рекомендації являють собою принципову основу фактичних даних і висновків експертів, об'єднаних в структурований консенсусний процес. Це перегляд методичних рекомендацій ESPEN з ентерального харчування: інтенсивна терапія (2006) [1] і методичних рекомендацій ESPEN з парентерального харчування: інтенсивна терапія (2009) [2]. Оновлення методичних рекомендацій, яке поєднує в собі ЕХ і ПХ, було розроблено експертною групою фахівців в галузі інтенсивної терапії, присвяченій метаболізму і харчуванню. Всі члени робочої групи заявили про свої окремі конфлікти інтересів відповідно до правил Міжнародного Комітету редакторів медичних журналів. Особи, зайняті в харчовій і фармацевтичній промисловості, не могли брати участь в цьому процесі. Товариство ESPEN відшкодувало всі витрати, понесені в процесі розробки методичних рекомендацій, не спонсоруючи жодну галузь.

Незважаючи на проведену оцінку досліджень за необмежений період часу, в даний метааналіз були включені лише дослідження, опубліковані в 2000 році або пізніше. Тоді як точне визначення відрізка неможливо, а подальше проведення досліджень не обов'язково гарантує більш високу якість, ми обрали цей підхід з тієї причини, що основні відповідні зміни були внесені після того, як на початку нового тисячоліття з'явилися нові наукові дані, що стосуються:

- Складу лікувальних харчових сумішей
- Визначення потреб в енергії
- Реєстрації клінічних випробувань для рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ)
- більш високих стандартів якості, необхідних для РКВ та звітування про результати.

Нові стандартні операційні процедури методичних рекомендацій ESPEN [3] засновані на методології Асоціації наукових медичних товариств Німеччини, Шотландської міжуніверситетської мережі з розробки клінічних рекомендацій (SIGN) та Центру доказової медицини Оксфордського університету. Для даних методичних рекомендацій по можливості слід розглядати клінічні питання по системі PICO – пацієнт, втручання, контроль, результат; необхідно провести систематичний пошук літератури, включаючи оцінку нещодавніх інших відповідних методичних рекомендацій; слід розглянути певні ключові слова (реанімація, інтенсивна терапія, харчування, ентеральне, парентеральне, пероральне, зондове харчування, білок, калорії, поживні речовини, макроелементи), а також конкретні (і не тільки) теми, такі як хірургічні ускладнення, травма, сепсис, екстракорпоральна мембранна оксигенація або безперервна замісна ниркова терапія, в залежності від складності [4] та результатів аудиту [5]. У даних методичних рекомендаціях ми вважаємо важливим розглядати питання про терміни і шляхи забезпечення харчуванням разом, а не окремо. Спочатку авторами було визначено 24 питання по системі PICO, але 2-ге питання було вилучено через відсутність досліджень, а 25-е питання було додано через достатню кількість літературних даних (Таблиця 1а). З дидактичних причин нумерація питань PICO, що використовуються для літературних досліджень, не була перенесена в нумерацію клінічних питань, представлених нижче. Кілька

Таблиця 1а. Використання ключових слів при пошуку за системою PICO

PICO	Втручання	Контроль	Ключові слова
1	Ентеральне харчування	Без харчування	ентеральне харчування АБО ентеральне годування АБО годування через зонд
2	Ентеральне харчування	Пероральна дієта	ентеральне харчування АБО ентеральне годування АБО годування через зонд; ТА пероральна дієта АБО пероральне споживання
3	Ентеральне харчування	Парентеральне харчування	ентеральне харчування АБО ентеральне годування АБО годування через зонд; ТА парентеральне харчування АБО парентеральне годування
4	Ентеральне харчування + додаткове парентеральне харчування	Ентеральне харчування	ентеральне харчування АБО ентеральне годування АБО годування через зонд; ТА парентеральне харчування АБО парентеральне годування; ТА додаткове харчування
5	Парентеральне харчування	Без харчування	парентеральне харчування АБО парентеральне годування
6	Постпілоричне (дуоденальне/єюнальне) ентеральне харчування	Шлункове ентеральне харчування	ентеральне харчування АБО ентеральне годування АБО годування через зонд; ТА постпілоричне АБО дуоденальне АБО єюнальне харчування
7	Гіпокалорійне годування/недогодовування (нижче 70%)	Нормокалорійний (визначений як 70-100% ВЕ)	харчування АБО годування; ТА гіпокалорійне годування АБО недогодовування
8	Трофічне годування	Нормокалорійний (70-100%)	ентеральне харчування АБО ентеральне годування АБО годування через зонд; ТА трофічне годування АБО годування малими порціями АБО мінімальне годування
9	Гіперкалорійне (>100% ВЕ)	Нормокалорійний (визначений як 70-100%)	харчування АБО годування; ТА гіперкалорійне АБО інтенсивне АБО перегодовування
10	Високий вміст білка (ізокалорійне?) (>1,2 г/кг/д)	Низький вміст білка (ізокалорійне?) <1,2 г/кг/д	харчування АБО годування; ТА білок АБО амінокислоти
11	ЕПК ДКГ/оливкова олія	Без ЕПК ДКГ/оливкової олії	харчування АБО годування; ТА ейкозапентаєнова кислота АБО докозагексаєнова кислота АБО оливкова олія АБО ЕПК АБО ДГК АБО омега-3 жирні кислоти
12	Глутамін ентерально	Без глутаміну	ентеральне харчування АБО ентеральне годування АБО годування через зонд; ТА глутамін
13	Глутамін парентерально	Без глутаміну	парентеральне харчування АБО парентеральне годування; ТА глутамін
14	Супранормальні антиоксиданти	Добова норма споживання антиоксидантів (колишня РДН)	Мікроелементи з ПХ Антиоксиданти ТА високодозові АБО супранормальні
15	Ліпіди в парентеральному харчуванні	Жодних ліпідів протягом 7 днів	парентеральне харчування АБО парентеральне годування; ТА ліпіди АБО жирні кислоти
16	Прокінетики	Без прокінетиків	ентеральне харчування АБО ентеральне годування АБО годування через зонд; ТА прокінетик АБО засоби, що стимулюють моторику ЖКТ АБО метоклопрамід АБО еритроміцин АБО прозерин
17	Ентеральне харчування у пацієнтів з ускладненою абдомінальною або езофагеальною хірургією	Без харчування	ентеральне харчування АБО ентеральне годування АБО годування через зонд; ТА абдомінальна хірургія АБО хірургія стравоходу; НЕ планова
18	Ентеральне харчування при ускладненій абдомінальній або езофагеальній хірургії	Парентеральне харчування	ентеральне харчування АБО ентеральне годування АБО годування через зонд; ТА парентеральне харчування АБО парентеральне годування; ТА абдомінальна хірургія АБО хірургія стравоходу; НЕ планова
19	Парентеральне харчування при ускладненій абдомінальній або езофагеальній хірургії	Без харчування	парентеральне харчування АБО парентеральне годування; ТА абдомінальна хірургія АБО хірургія стравоходу; НЕ планова
20	Шлункове ентеральне харчування при ускладненій абдомінальній або езофагеальній хірургії	Постпілоричне ентеральне харчування	Див. п. 17
21	Ентеральне харчування при множинних травмах	Без харчування	ентеральне харчування АБО ентеральне годування АБО годування через зонд; ТА множинні травми АБО політравми АБО тяжкі травми АБО пошкодження
22	Ентеральне харчування при множинних травмах	Парентеральне харчування	парентеральне харчування АБО парентеральне годування; ТА множинні травми АБО політравми АБО тяжкі травми АБО пошкодження
23	Ентеральне харчування при сепсисі	Без харчування	ентеральне харчування АБО ентеральне годування АБО годування через зонд; ТА сепсис АБО септичний шок
24	Ентеральне харчування при сепсисі	Парентеральне харчування	парентеральне харчування АБО парентеральне годування; ТА сепсис АБО септичний шок
25	Переривчасте ентеральне харчування	Безперервне ентеральне харчування	Переривчасте АБО болюсне АБО безперервне АБО годування через зонд АБО ентеральне харчування

питань по системі PICO було узагальнено в одне клінічне питання, інші клінічні питання, що не походять з питань по системі PICO, було

додано на основі пропозицій робочої групи, піднятих в ході роботи над методичними рекомендаціями.

Для забезпечення рівнів доказовості при відборі літературних даних були розроблені рівні доказовості SIGN [7]. Рівні доказовості SIGN ранжують докази від 1++ для високоякісних досліджень (метааналізи, систематичні огляди РКВ або РКВ з дуже низьким ризиком систематичної помилки) до низького рівня доказів, що класифікуються як 4 у випадку експертного висновку (Таблиця 2). Для літературних даних, не включених в метааналізи (див. нижче), були створені таблиці фактичних даних, які доступні в інтернеті як додаткові матеріали. Була прийнята чітка і проста процедура консенсусу з використанням голосування експертів, які брали участь у написанні рукопису, під час консенсусної конференції, якій передувала процедура за методом Дельфі, відкрита для членів ESPEN.

У процесі роботи інтернет-портал [www.guideline-services.com](http://www.guideline-services.com) у будь-який час забезпечував доступ до проекту та літератури виключно для членів робочої групи з розробки методичних рекомендацій.

Робоча група підготувала зміни до проектів початкових редакцій, що включають обговорені питання, і оприлюднила їх для інших робочих груп на інтернет-платформі для подання зауважень і проведення голосування щодо них (метод Дельфі). Оновлені рекомендації та перше голосування інтенсивно обговорювалися на консенсусній конференції в 2018 році та були прийняті після перегляду шляхом голосування в той же день.

### 2.1. Стратегія пошуку

У базах даних PubMed і Cochrane Library проводився пошук досліджень і систематичних оглядів, опублікованих в період з 2000 по червень 2017 року, з використанням широкого фільтра з ключовими словами (Таблиця 1b). Розглядалися лише статті, опубліковані англійською мовою або з анотацією англійською мовою, та дослідження за участю дорослих людей. Крім того, пошуки РКВ, метааналізів та систематичних оглядів проводилися вручну з метою виявлення досліджень, які були відсутні в початковій пошуковій базі даних. Пошук літературних даних кілька разів оновлювався в ході робочого процесу, в останній раз в серпні 2017 року. На основі оцінки анотацій всі визнані доцільними дослідження були перераховані у відповідному файлі на інтернет-порталі, і завжди були доступні для всіх членів робочої групи.

### 2.2. Стратегія метааналізу

У відповідних випадках ми використовували метааналітичні методи для створення пулу оцінок в межах досліджень, що відповідають встановленим критеріям. Ми використовували модель випадкових ефектів і метод Мантеля-Хенцеля [8] для об'єднання результатів досліджень, включених в кожний метааналіз. Дихотомічні результати ми повідомляли у вигляді відносного ризику (ВР) і 95% довірчого інтервалу (ДІ), тоді як безперервні результати – у вигляді середньої різниці і 95%ДІ. Ми оцінюва-

Таблиця 1b. Бази даних, що використовуються для пошуку

Дата публікації	З 1 січня 2000 року
Мова	Англійська
Бази даних	Pubmed, Cochrane
Фільтр	"людина", "дорослий"
Тип публікації	Оригінальні публікації, практичні настанови, рекомендації метааналізи, систематичні огляди, рандомізовані контрольовані випробування, обсерваційні дослідження
Пацієнти	"інтенсивна терапія АБО реанімація АБО важко хворі АБО з критичним захворюванням"
Втручання	як зазначено вище
Контроль	як зазначено в таблиці вище
Клінічний результат	смертність, інфекції, тривалість госпіталізації, довгострокові результати (якість життя, ВІТ-набута слабкість і функція), не включені в формули пошуку

Таблиця 2. Рівні доказовості [3].

1++	Високоякісні метааналізи, систематичні огляди РКВ або РКВ з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1+	Добре проведені метааналізи, систематичні огляди або РКВ з низьким ризиком систематичної помилки
1-	Метааналізи, систематичні огляди або РКВ з високим ризиком систематичної помилки
2++	Високоякісні систематичні огляди досліджень випадок-контроль або когортних досліджень. Високоякісні дослідження випадок-контроль або когортні дослідження з дуже низьким ризиком впливу домашніх факторів або виникнення систематичної помилки і високою ймовірністю причинно-наслідкового зв'язку
2+	Ретельно виконані дослідження випадок-контроль або когортні дослідження з дуже низьким ризиком впливу домашніх факторів або виникнення систематичної помилки і помірно ймовірністю причинно-наслідкового зв'язку
2-	Дослідження випадок-контроль або когортні дослідження з високим ризиком впливу домашніх факторів або виникнення систематичної помилки і значною ймовірністю причинно-наслідкового зв'язку
3	Неаналітичні дослідження, наприклад описи клінічних випадків, серії випадків
4	Експертні висновки

ли статистичну неоднорідність між дослідженнями, використовуючи статистику  $\chi^2$  і  $I^2$  [9]. Всі аналізи проводилися з використанням програмного забезпечення RevMan 5.3 [10]. Мета-аналізи доступні онлайн в розділі “Додаткові матеріали”.

### 2.3. Якість доказової бази

Ми визначали якість доказової бази як нашу впевненість в оцінці ефекту на підтримку рекомендації. Така якість доказової бази може бути високою, помірною, низькою або дуже низькою (див. Таблицю 2). Ми виконали цей процес у два етапи: 1) спочатку шляхом оцінки якості доказової бази по кожному критичному результату у розгляді конкретного питання PICO; і 2) після оцінки якості доказової бази по всіх критичних результатах методологи визначили загальну якість сукупності доказів.

Ми оцінюємо якість доказової бази, використовуючи методи, описані в Класах рекомендацій, аналізу, розробки та оцінки (GRADE), включаючи ризик систематичної помилки, послідовність, спрямованість, точність, ризик систематичної помилки, пов'язаної з кращою публікацією позитивних результатів дослідження, наявність залежності “доза-ефект”, діапазон ефекту та оцінку ефекту ймовірного залишкового впливу домішкових факторів або систематичної помилки. Як правило, РКВ починалися з доказової бази високої якості. Згодом якість доказової бази могла бути знижена на основі оцінки категорій GRADE, перерахованих вище.

Для створення профілів доказів (резюме доказів) ми використовували онлайн-програму для інструменту розробки рекомендацій GRADE pro (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>). Профілі доказів містять інформацію про структуру (дизайн) дослідження, детальну оцінку якості доказової бази, відносні ефекти втручання у порівнянні з контролем, абсолютний ефект лікування та якість доказової бази для кожного клінічного результату, а також важливість клінічного результату *a priori*. В кожному профілі доказів ми забезпечили чіткий опис обґрунтування суджень для кожної категорії GRADE.

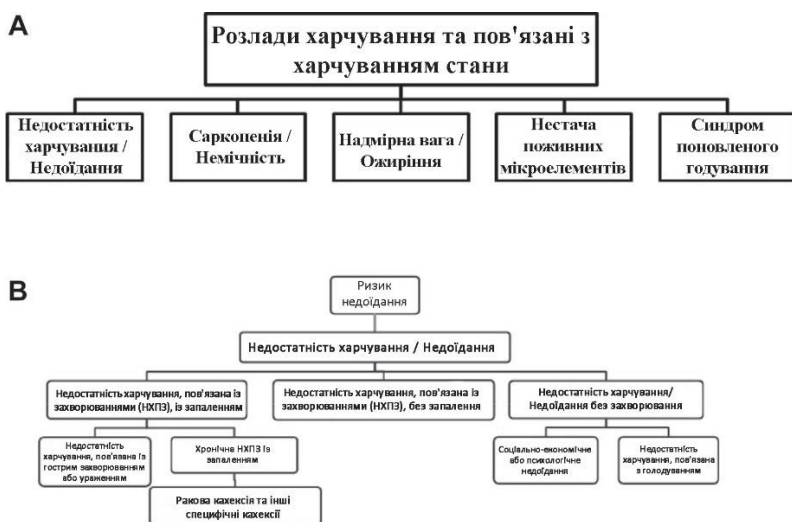
### 2.4. Рівні доказів, класи рекомендацій і процес досягнення консенсусу

Система оцінювання ґрунтується в першу чергу на дослідженнях високої якості, тобто проспективних РКВ. Згодом рівні доказової бази було переведено в рекомендації з урахуванням дизайну та якості дослідження, а також послідовності та клінічної значущості (Таблиці 2 і 3). Найвищий клас (A) присвоюється рекомендаціям, заснованим, принаймні, на одному РКВ, тоді як найменша оцінка рекомендації за принципами належної практики (ПНП) ґрунтується на висновках експертів, що відображає консенсусну думку робочої групи.

Деякі методичні рекомендації ґрунтуються на 4 рівні доказів (низький рівень). Ці рекомендації відображають спробу зробити найкращі можливі рекомендації в контексті наявних да-

**Таблиця 3. Класи та форми рекомендацій (SIGN) [3].**

а) Класи рекомендацій	
<b>A</b>	Щонайменше один метааналіз, систематичний огляд або РКВ, що мають рейтинг 1++ і безпосередньо застосовні до цільової популяції; або сукупність доказів, що переважно складається з досліджень, що мають рейтинг 1+, прямо застосовні до цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів
<b>B</b>	Сукупність доказів, включаючи дослідження з рейтингом 2++, безпосередньо застосовні до цільової популяції; або сукупність доказів, включаючи дослідження з рейтингом 2+, безпосередньо застосовні до цільової популяції та які демонструють загальну узгодженість результатів; або екстрапольовані докази з досліджень з рейтингом 1++ або 1+.
<b>0</b>	Рівень доказовості 3 або 4; або екстрапольовані докази з досліджень з рейтингом 2++ або 2+
<b>ПНП</b>	Принципи належної практики. Рекомендована належна практика на основі клінічного досвіду групи з розробки рекомендацій
б) Форми рекомендацій	
Судження	Рекомендація
Небажані наслідки явно переважають бажані наслідки	Сувора рекомендація "проти"
Небажані наслідки, ймовірно, переважають бажані наслідки	Умовна рекомендація "проти"
Баланс між бажаними і небажаними наслідками досить врівноважений або невизначений	Рекомендація щодо проведення досліджень або можлива умовна рекомендація щодо використання, обмеженого випробуваннями
Бажані наслідки, ймовірно, переважають небажані наслідки	Умовна рекомендація "за"
Бажані наслідки явно переважають небажані наслідки	Сувора рекомендація "за"



**Рис. 1 А:** Огляд розладів харчування і пов'язаних з харчуванням станів [13]. **В:** Дерево прийняття рішень в діагностиці недостатності харчування; від ризику недостатності харчування, основного визначення недостатності харчування до встановлення діагнозів, виходячи з етіології недостатності харчування. З дозволу Cederholm і співавторів [20].

них та клінічного досвіду експертів. Деякі з цих рекомендацій засновані на висновках експертів, оскільки рандомізовані дослідження недоступні через етичну дилему, що перешкоджає проведенню проспективних РКВ за участю пацієнтів з неповноцінним харчуванням, які можуть зазнати подальшого голодування внаслідок пробних дизайнів досліджень, або РКВ, що виключають втручання з сильним фізіологічним обґрунтуванням. Рекомендації сформульовані як “сувора” (“необхідно”) або “умовна” (“варто” або “можна”), а також “за” або “проти” втручання, виходячи зі співвідношення бажаних і небажаних наслідків втручання (Таблиця 3).

У випадку неузгоджених даних рекомендації ґрунтувалися не лише на рівнях доказовості, але і на судженнях робочої групи, яка враховувала послідовність, клінічну значущість і обґрунтованість доказів [11, 12]. Рекомендації були класифіковані відповідно до стану консенсусу в робочій групі у квітні 2018 року згідно з Таблицею 4 (від повного консенсусу до відсутності консенсусу).

### 2.5. Визначення та термінологія

Всі визначення і термінологія, використовувані в цьому керівному документі, відповідають нещодавнім рекомендаціям ESPEN щодо термінології [13] (Рис. 1).

**Медична нутритивна терапія** – це термін, який включає в себе споживання пероральних

харчових добавок, ЕХ і ПХ. Два останніх традиційно називають “штучним харчуванням”, але пропонується замінити цей термін на медична нутритивна терапія.

**Фактична маса тіла** – це вага, визначена під час госпіталізації або повідомлена безпосередньо перед госпіталізацією; **ідеальна маса тіла** – це вага в залежності від зросту; скоригована маса тіла застосовується до пацієнта з ожирінням і розраховується як ідеальна маса тіла + 1/3 фактичної маси тіла. В тексті документа маса тіла визначається як “суха” маса перед госпіталізацією (тобто вага пацієнта до проведення інфузійної реанімації) для пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) до 30 кг/м<sup>2</sup>.

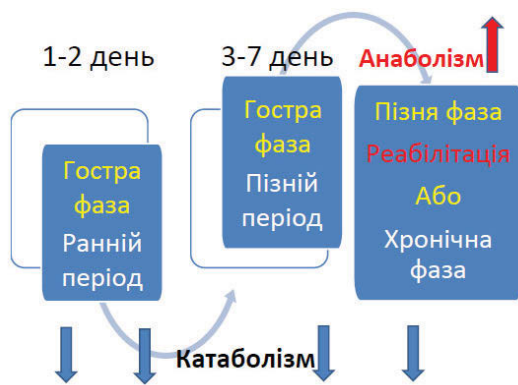
Для пацієнтів з ожирінням рекомендується використовувати ідеальну масу тіла в залежності від зросту пацієнта, перераховану на ІМТ = 25 кг/м<sup>2</sup>. Нещодавнє дослідження [14] запропонувало більш точну оцінку ідеальної маси тіла з використанням ІМТ: (вага (кг) = 2,2 Ч ІМТ + 3:5 Ч ІМТ Ч (зріст – 1:5 м)).

**Фаза згасання і фаза протікання.** Різні фази критичного захворювання зазвичай описуються як фаза “згасання” і фаза “протікання”. Фаза “згасання” включає в себе гіпергостру ранню фазу гемодинамічної нестабільності, яка є причиною госпіталізації до ВІТ, тоді як фаза “протікання” включає наступний період метаболічної нестабільності і катаболізму, який може бути більш або менш тривалим, і більш пізній період анаболізму.

**Гостра фаза та пост-гостра фаза** є елементами фази “протікання”. Гостра фаза складається з двох періодів: **раннього періоду**, що визначається метаболічною нестабільністю і різким збільшенням катаболізму, і **пізнього періоду**, що визначається значним виснаженням м'язів і стабілізацією метаболічних порушень (див. Рис. 2). **Пост-гостра фаза** супро-

**Таблиця 4.** Класифікація стану консенсусу [3].

Повний консенсус	Згода >90% учасників
Консенсус	Згода >75-90% учасників
Згода більшості	Згода >50-75% учасників



**Рис. 2.** Опис гострої та пізньої фази після інфекції/стресу/ураження. Після ураження гостра фаза складається з раннього та пізнього періоду. Після цього пост-гостра фаза може прогресувати до одужання і реабілітації або хронічного перебігу і тривалого запального і катаболічного синдрому (PICS).

воджується поліпшенням і реабілітацією або стійким запальним/катаболічним станом і тривалою госпіталізацією.

**Ізокалорійна дієта** – споживання продуктів, що забезпечують енергією близько визначеної норми.

**Гіпокалорійна дієта або недоїдання** – споживання продуктів, що забезпечують енергією нижче 70% визначеної норми.

**Трофічне харчування** – мінімальне споживання поживних речовин зі сприятливими наслідками, такими як збереження кишкового епітелію, стимуляція секретії ферментів щіткової облямівки, посилення імунної функції, збереження епітеліальних щільних клітинних контактів та запобігання бактеріальній транслокації.

**Перегодовування** – поживання продуктів, що забезпечують енергією на 110% вище визначеної норми.

Дієта з **низьким вмістом білка** – споживання білка нижче 0,5 г/кг/добу.

### 3. КЛІНІЧНІ ПИТАННЯ З РЕКОМЕНДАЦІЯМИ

*3.1. Клінічне питання 1: Хто повинен отримати користь від клінічного харчування? Кого слід розглядати як кандидата для клінічного харчування?*

#### Рекомендація 1.

Клінічне харчування повинне розглядатися для всіх пацієнтів, які знаходяться у ВІТ, переважно протягом більше 48 годин

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (100% згода)

#### Коментар

Немає досліджень, які безпосередньо розглядають вплив тривалості голодування на клінічний результат у тяжкохворих пацієнтів. Такі дослідження вважалися б неетичними, оскільки споживання енергії є основою виживання в довгостроковій перспективі. З часу виходу попередніх рекомендацій [1, 2], краще було встановлено відрізок у 48 годин для початку раннього харчування та протипоказання до раннього ЕХ [15]. Крім того, одне дослідження показало можливу користь від подальшої затримки ПХ, якщо ЕХ неможливе/непереносиме у пацієнтів з ВІТ, що не страждають від недоїдання [16]. Обережне і поступове повторне введення годування може обмежити ризик синдрому поновленого годування, переважно у пацієнтів, які сильно недоїдають або перебували у стані голодування до госпіталізації (що вище у пацієнтів зі зменшеним споживанням їжі до або під час госпіталізації) [17].

*3.2. Клінічне питання 2: Як провести оцінку недостатності харчування?*

#### Рекомендація 2

Необхідно провести загальну клінічну оцінку, щоб визначити недостатність харчування під час перебування в ВІТ, доки не буде валідовано специфічний інструмент.

#### Примітка:

Загальна клінічна оцінка може включати анамнез, повідомлення про ненавмисну втрату ваги або зниження фізичної працездатності до надходження у ВІТ, фізикальне обстеження, загальну оцінку складу тканин тіла і м'язової маси та сили, якщо це можливо.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (100% згода)

#### Коментар

Численні дослідження свідчать про використання інструменту для оцінки недостатності харчування під час перебування у ВІТ. Зміни ваги важко оцінити під час перебування у ВІТ через застосування інфузійної терапії та швидку атрофію м'язової тканини. Тому вага та ІМТ не точно відображають недостатність харчування. Проте втрата безжирової маси тіла викликає більшу стурбованість, ніж ІМТ, який може бути нормальним, незважаючи на недо-



статність харчування. Атрофія м'язів і саркопенія повинні бути виявлені. У пацієнтів з ожирінням саркопенія є частим явищем та ознакою недостатності харчування, і чим вище втрата ваги або зменшення маси м'язів, тим тяжча недостатність харчування. Запропоновано концепцію виснаженості на фоні критичного захворювання [18]: виснаженість сильно корелює з віком та інвалідністю, а також з навантаженням від супутнього захворювання [19]. Серед критично хворих пацієнтів зниження м'язової маси, сили і витривалості, а також рухливості роблять цих пацієнтів дуже схожими на пацієнтів з синдромом старечої астенії. Діагноз недостатності харчування припускається на основі клінічних спостережень або додаткових обстежень [20].

Лабораторні інструменти: Запалення зазвичай пов'язано з підвищеним рівнем С-реактивного білка (СРБ) і гіпоальбумінемією. Рівні альбуміну та ізольованого преальбуміну не є належними маркерами нутритивного статусу, оскільки низькі значення є реакцією на запалення (негативний результат визначення білків гострої фази). Альбумін є маркером тяжкості стану і відображає запальний статус. У великому когортному дослідженні (6518 пацієнтів) Mogensen та співавтори [21] відслідковували виживаність у пацієнтів, що не страждають на недостатність харчування (2123 пацієнта), пацієнтів з неспецифічною недостатністю харчування (3641 пацієнтів) і у пацієнтів з білково-калорійною недостатністю харчування (754 пацієнтів) та виявили значне збільшення смертності на 30, 90 і 365 днів серед груп пацієнтів з неспецифічною недостатністю харчування і пацієнтів з білково-калорійною недостатністю харчування (14,8%, 19,5% і 29,3%,  $p < 0,001$  відповідно для 30-денної смертності).

Оцінка: Більшість засобів, описаних нижче, використовувалися в умовах інтенсивної терапії. Суб'єктивна глобальна оцінка (СГО) включає анамнез пацієнта і фізикальне обстеження [22]. У когорті 260 літніх пацієнтів з ВІТ Sheean і співавтори [23] порівнювали СГО з міні-оцінкою нутритивного статусу (МОНС), переважно застосовною для літніх пацієнтів, скринінгом на нутритивний ризик (СНР) 2002, оцінкою, що ґрунтується на втраті ваги, ІМТ, зниженого споживання їжі та тяжкості захворювання, інструментом скринінгу ESPEN на основі ІМТ, втрати ваги і апетиту, а також гострого захворювання, та з короткою формою МОНС

(МОНС-КФ). МОНС-КФ мала найвищу специфічність, тоді як СНР 2002 мав найвищу чутливість, при цьому СГО залишалась золотим стандартом. Валідація СНР 2002 під час перебування в ВІТ досі не завершена. За даними на визначення ESPEN 2015 [13], до пацієнтів, що страждають від недостатності харчування, належать пацієнти з ІМТ  $< 18,5$   $\text{кг}/\text{м}^2$  або такі, що страждають від ненавмисної втрати ваги  $> 10\%$ , незалежно від часу, або  $> 5\%$  за останні 3 місяці в поєднанні з ІМТ  $< 20$  у віці  $< 70$  років або  $< 22$  у віці  $> 70$  років або індексом безжирової маси тіла  $< 15$  і  $17$   $\text{кг}/\text{м}^2$  у жінок і чоловіків, відповідно. Це визначення було нещодавно замінено асоціацією фенотипу (втрата ваги у %, ІМТ, зниження апетиту або оцінка м'язів і раніше визначена етіологія [24] (Таблиця 5). Було валідовано додаткову шкалу оцінювання – Клінічна оцінка виснаження [25] в діапазоні від 1 (дуже міцний) до 7 (дуже неміцний) під час перебування у ВІТ, яка переважно підходить для застосування у пацієнтів літнього віку [26, 27].

М'язова маса: Недостатність харчування і атрофія м'язів зазвичай виникають під час перебування в ВІТ через вплив катаболічних гормонів, дисбаланс між споживанням і потребою, але також внаслідок фізичної іммобілізації. Велика кількість безжирової маси тіла, як і жирової маси, може втрачатися протягом відносно короткого періоду часу під час перебування у ВІТ. Валідованих інструментів оцінки не існує, проте можна проводити оцінку безжирової маси тіла методами ультразвукового дослідження [28], комп'ютерної томографії (КТ) [29], біоелектричного опору [30] або навіть стабільних ізотопів [31], щоб визначити цю втрату. Така втрата м'язової маси може вважатися виснаженням [18]. Така втрата м'язової маси пов'язана з тривалим перебуванням в стаціонарі і погіршує якість життя та функціональні можливості [22]. Саркопенія визначається як зниження м'язової маси та/або функції та часто зустрічається у пацієнтів з недостатністю харчування, що надходять у ВІТ [27]. М'язову функцію також можна оцінювати за допомогою різних інструментів, таких як ручна динамометрія [32], якщо пацієнт знаходиться у свідомості, що є особливо належним прогностичним фактором у свідомих пацієнтів з респіраторним дистрес-синдромом дорослих (РДСД) [33]. Біоелектричний опір може використовуватись для оцінки складу тканин тіла і, переважно, безжирової маси тіла

у стабільного пацієнта, що не страждає на порушення рідинних компартментів [34]. У ряді досліджень описані переваги біоімпедансу [35-38] і переважно фазового кута [39] в оцінці прогнозу для тяжкохворих пацієнтів. Проте його застосування не є поширеною практикою. Останнім часом КТ використовується у ВІТ для оцінки безжирової маси тіла і може бути перспективним інструментом для пацієнтів, яким проводять абдомінальну КТ [40]. Зовсім недавно дослідження показало, що пацієнти з низькою м'язовою масою, виявлені при госпіталізації, мають більш високу тривалість перебування у стаціонарі і більш високий рівень смертності [29].

Оскільки не існує “золотого стандарту” для визначення “пацієнта з групи ризику” і пацієнта з недостатністю харчування під час перебування в ВІТ, ми не згодні з останніми методичними рекомендаціями Американського товариства з парентерального і ентерального харчування (ASPEN)/Товариства критичної медицини (SCCM) [41], які класифікують пацієнтів згідно з СНР 2002 [42] або нутритивним ризиком для тяжкохворих (NUTRIC) [43] для визначення їхнього режиму харчування (обговорюється далі). Ще належить розробити визначення гострої критичної недостатності харчування, пов'язаної із захворюванням.

### *3.3. Клінічне питання 3: Як проводити скринінг ризику недостатності харчування під час перебування в стаціонарі?*

#### **Твердження 1**

Кожний тяжкохворий пацієнт, що знаходиться у ВІТ протягом більше 48 годин, повинен розглядатися як пацієнт з ризиком недостатності харчування.

Повний консенсус (96% згода)

#### **Коментар**

Пацієнти ВІТ надходять або з дому через приймальне відділення/операційну або з відділення лікарні після короткого або тривалого перебування. Деякі з них, очевидно, недоїдають через важку попередню втрату апетиту, втрату ваги, що викликає змінне зниження м'язової маси тіла та/або множинні супутні захворювання, і вони, як правило, отримують нутритивну підтримку. Саме тому нутритивне втручання повинно бути ретельно сплановане і розглянуто на тому ж рівні, що і будь-яка інша

терапія у ВІТ, що підтримує функції органів. Навіть незважаючи на мізерність доказів явної користі своєчасного та індивідуально розробленого нутритивного втручання, мінімізація (в подальшому) недостатності харчування поряд із запобіганням перегодовування і ускладнень харчування під час перебування в стаціонарі повинна бути метою для кожного пацієнта, що перебуває у ВІТ.

Досі не затверджено жодної специфічної шкали оцінювання нутритивного статусу під час перебування у ВІТ. Наявні інструменти скринінгу нутритивного статусу NRS 2002 [42] і універсальний інструмент скринінгу недостатності харчування (MUST) [44] не були спеціально розроблені для тяжкохворих пацієнтів. Нещодавно був запропонований новий інструмент оцінки ризику, NUTRIC [43], заснований на віці, тяжкості захворювання, що відображається шкалою оцінювання APACHE II і Послідовною оцінкою органної недостатності (ПООН), супутніх захворюваннях, кількості днів від госпіталізації до потрапляння в ВІТ, і на наявності чи відсутності запалення, що оцінюється за рівнем інтерлейкіну 6. Підсумковий сукупний результат NUTRIC корелював зі смертністю, а очікувана перевага цієї шкали оцінки полягала у здатності показати взаємозв'язок між балом оцінки і нутритивним втручанням з приводу клінічного результату, припускаючи, що нутритивна підтримка може знизити смертність у пацієнтів з високим результатом NUTRIC (>5).

Дана шкала оцінки обмежена тим фактом, що жодні нутритивні параметри в неї не включені. При порівнянні даної шкали оцінки з традиційними інструментами скринінгу спостерігалася велика варіабельність. Нещодавно Agabi та співавтори [45] не змогли підтвердити її значення в ретроспективному аналізі, демонструючи, що серед пацієнтів з високим і низьким нутритивним ризиком, дозволене недогодовування з повним споживанням білка було пов'язано з аналогічними результатами стандартного низькокалорійного годування.

Крім того, смертність не є кращим клінічним результатом для оцінки ефективності нутритивного втручання, враховуючи численні фактори, що впливають на смертність у ВІТ. Довгострокові функціональні тести можуть краще відображати переваги нутритивної політики [46]. У недавньому систематичному огляді, де вивчали зв'язок між недостатністю харчуван-

**Таблиця 5.** Порогові значення для визначення ступеню тяжкості недостатності харчування як Стадія 1 (помірна) і Стадія 2 (тяжка) відповідно до недавніх рекомендацій ESPEN GLIM [23].

	Критерії визначення фенотипу			Критерії визначення етіології	
	Втрата ваги (%)	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	М'язова маса <sup>a</sup>	Споживання їжі, симптоми мальабсорбції або з боку шлунково-кишкового тракту	Навантаження хвороби/ запалення
<b>Стадія 1/Помірна Недостатність харчування</b> (Вимагає 1 фенотипічний і 1 етіологічний критерій)	5-10% протягом останніх 6 місяців або 10-20% більш ніж за 6 місяців	<20 у віці <70 років, <22 у віці ≥70 років Азія: <18,5 у віці <70 років, <20 у віці ≥70 років	Від легкого до помірного дефіциту (відповідно до валідованих методів оцінки – див. нижче)	Будь-яке зменшення споживання нижче рівня ЕП протягом >2 тижнів або помірні симптоми мальабсорбції/з боку ШКТ <sup>b</sup>	Гостре захворювання/ураження <sup>d</sup> або хронічний перебіг внаслідок захворювання <sup>e</sup>
<b>Стадія 2/Тяжка Недостатність харчування</b> (Вимагає 1 фенотипічний і 1 етіологічний критерій)	>10% протягом останніх 6 місяців або >20% більш ніж за 6 місяців	<18,5 у віці <70 років, <20 у віці ≥70 років Азія: підлягає визначенню	Тяжкий дефіцит (відповідно до валідованих методів оцінки – див. нижче)	≤50% споживання від рівня ЕП протягом >1 тижня або тяжкі симптоми мальабсорбції/з боку ШКТ <sup>c</sup>	Гостре захворювання/ураження <sup>d</sup> або хронічний перебіг внаслідок захворювання <sup>e</sup>

ШКТ = шлунково-кишковий тракт, ЕП = потреби в енергії.

<sup>a</sup> Наприклад, визначення індексу безжирової маси тіла (ІБМТ, кг/м<sup>2</sup>) методом двоенергетичної абсорбціометрії або відповідних стандартів з використанням інших методів визначення складу тканин тіла, таких як аналіз біоелектричного опору (АБО), КТ або МРТ. За відсутності цих методів або у разі регіональної переваги можна використовувати фізикальний огляд або стандартні антропометричні вимірювання, такі як обхват м'язів в середній третині плеча або обхват гомілки. Порогові значення для зниженої м'язової маси слід адаптувати до раси (Азія). В якості допоміжної міри можуть застосовуватись такі функціональні оцінки, як зусилля рук.

<sup>b</sup> Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту помірного ступеня – дисфагія, нудота, блювання, діарея, запор або біль у животі.

<sup>c</sup> Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту тяжкого ступеня – дисфагія, нудота, блювання, діарея, запор або біль у животі.

<sup>d</sup> Внаслідок гострого захворювання/ураження з тяжким запаленням. Наприклад, генералізована інфекція, опік, травми або закрита черепно-мозкова травма.

<sup>e</sup> Внаслідок хронічного захворювання з хронічним або повторним запаленням від слабого до помірного ступеня. Наприклад, злоякісні захворювання, хронічна обструктивна хвороба легень, застійна серцева недостатність, хронічна ниркова недостатність або будь-яке захворювання з хронічним та рецидивуючим запаленням. СРБ може використовуватись в якості допоміжної лабораторної міри.

ня та клінічними наслідками у ВІТ [47], було виявлено десять інструментів скринінгу нутритивного статусу, але лише п'ять були вивчені щодо прогностичних значень. NRS 2002 мав низький ризик систематичної помилки у двох дослідженнях, що демонструють ризик недостатності харчування як самостійний ризик для більш високого показника госпітальної смертності ( $p = 0,03$ ). Схоже, що серед усіх інструментів скринінгу, NRS 2002 і MUST мають найсильніше прогностичне значення для смертності та є найпростішими та найшвидшими у розрахунку. У недавньому дослідженні [48] оцінювали вищий поріг ( $>5$ ) СНР 2002. Проте через відсутність перспективної валідації їхнього застосування у повсякденній клінічній практиці та контролі нутритивного статусу може бути виражена лише експертна думка.

В очікуванні валідованого інструменту скринінгу слід розглянути прагматичний підхід до пацієнтів з групи ризику, таких як пацієнти, що перебувають у ВІТ протягом  $> 2$  днів, що знаходяться на штучній вентиляції легень, інфіковані, з недостатнім харчуванням протягом  $>5$  днів та/або мають тяжке хронічне захворювання. У цьому може допомогти використання переліку патологій, вже затвердженого в 1999 році Європейським товариством інтенсивної терапії (ESICM) і ESPEN [49].

### 3.4. Клінічне питання 4: Коли повинна бути розпочата нутритивна підтримка і який спосіб слід використовувати?

#### Рекомендація 3

У тяжкохворих пацієнтів, які здатні приймати їжу, перевага має надаватись пероральному харчуванню перед ЕХ або ПХ.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (100% згода)

#### Рекомендація 4

Якщо пероральне споживання неможливе, у тяжкохворих дорослих пацієнтів слід розпочати раннє ЕХ (не пізніше 48 годин), ніж затягнути з початком ЕХ

Клас рекомендації: В – повний консенсус (100% згода)

#### Рекомендація 5

Якщо пероральне споживання неможливе, у тяжкохворих дорослих пацієнтів слід розпочати раннє ЕХ (не пізніше 48 годин), ніж раннє ПХ

Клас рекомендації: А – повний консенсус (100% згода)

#### Рекомендація 6

У разі протипоказань до перорального харчування та ЕХ, ПХ слід розпочати протягом трьох-семи днів

Клас рекомендації: В – консенсус (89% згода)

### Рекомендація 7

Замість відсутності харчування в разі протипоказань для ЕХ у пацієнтів з тяжкою недостатністю харчування може бути розпочато раннє ПХ і поступове збільшення ПХ.

Клас рекомендації: 0 – повний консенсус (95% згода)

### Рекомендація 8

З метою уникнення переогодовування, раннє повне ЕХ і ПХ не слід застосовувати у тяжкохворих пацієнтів, але призначити протягом трьох – семи днів.

Клас рекомендації: А – повний консенсус (100% згода)

### Коментар до рекомендацій 3–8

Ми провели метааналізи для порівняння ЕХ з відсутністю харчування та порівняння ЕХ з ПХ протягом перших 48 годин після надходження в ВІТ (рання фаза). Ми не ідентифікували дослідження, які конкретно стосуються харчування в більш пізні періоди часу (від трьох до семи днів і після першого тижня). Ми не ідентифікували жодних досліджень, в яких порівнювали б ЕХ з пероральним харчуванням. Для пацієнтів, здатних споживати їжу, цей спосіб харчування повинен бути бажаним, якщо пацієнт здатний забезпечити 70% своїх потреб з третього по сьомий день без ризику блювання або аспірації. Ця кількість (понад 70% потреб) вважається адекватною.

При порівнянні раннього застосування ЕХ з відстроченим застосуванням ЕХ (включаючи шість досліджень за участю пацієнтів ВІТ [49-54] і чотири дослідження за участю інших пацієнтів [55-58]) і відповідно до більш раннього метааналізу [15], наші результати показали зниження інфекційних ускладнень при ранньому застосуванні ЕХ (ВР 0,76, ДІ 0,59, 0,97,  $p < 0,03$ ). Проте це відповідало дійсності лише у випадку включення в аналіз досліджень, які також зараховували пацієнтів не лише з ВІТ (див. Метааналіз I і II в розділі “Додаткові матеріали”). Жодних відмінностей в інших клінічних результатах не спостерігалось. Таким чином, виключення більш ранніх досліджень (проведених до 2000 р.) послаблює сигнал про те, що раннє застосування ЕХ може знизити інфекційні ускладнення в порівнянні з відстроченою застосування ЕХ понад 48 годин. Важливо те, що дозування ЕХ не враховувалось в даному метааналізі.

При порівнянні раннього застосування ЕХ з раннім застосуванням ПХ (включаючи шість досліджень за участю пацієнтів ВІТ [59-64] і сім досліджень за участю також інших пацієнтів [65-71]) наші результати показали зниження інфекційних ускладнень при ЕХ (ВР 0,50, ДІ 0,37, 0,67,  $p = 0,005$ ), а також меншу тривалість інтенсивної терапії (ВР – 0,73, ДІ – 1,30, – 0,16,  $p = 0,01$ ) та перебування у стаціонарі (ВР – 1,23, ДІ – 2,02, – 0,45,  $p = 0,002$ ; див. Рис. 3 і Метааналіз II в розділі “Додаткові матеріали”), тоді як показник смертності не відрізнявся.

Питання про те, коли починати, який спосіб харчування обрати і як просуватись далі, обговорювалося протягом багатьох років. Тому при розробці оновлених рекомендацій ESPEN були враховані останні рекомендації, написані ESPEN [1, 2], ASPEN/SCCM [41], канадською групою з розробки рекомендацій з практики інтенсивної терапії [72] і найостанніші клінічні рекомендації робочої групи ESICM з питань функцій шлунково-кишкового тракту щодо раннього застосування ЕХ у тяжкохворих пацієнтів [15]. Остання провела великий огляд літератури, множинні метааналізи, шість вебінарів і застосувала методологію GRADE, структуру прийняття рішень на основі доказів і методологію Дельфі. Оскільки багато хто з авторів даних методичних рекомендацій також є співавторами методичних рекомендацій ESICM, всі автори вирішили схвалити відповідні рекомендації, що стосуються раннього застосування ентеального харчування. Після проведення пошуку літератури ми могли б погодитися з іншими методичними твердженнями, такими як нещодавні методичні рекомендації ASPEN/SCCM [41], які пропонують “застосування ЕХ замість ПХ у тяжкохворих пацієнтів, які потребують нутритивну підтримку” (Доказова база ВІД НИЗЬКОЇ ДО ДУЖЕ НИЗЬКОЇ). В Канадських методичних рекомендаціях з практики інтенсивної терапії [72] пропонується аналогічне твердження: “при розгляді питання про нутритивну підтримку для критично хворих пацієнтів ми рекомендуємо застосовувати ЕХ замість ПХ у пацієнтів з неураженим шлунково-кишковим трактом.” Проте, ґрунтуючись на досягнутому між експертами консенсусі, коли пацієнт визначається як такий, що має високий нутритивний ризик (наприклад, СНР 2002 > 5) або недостатність харчування тяжкого ступеня, і застосування ЕХ не представляється можливим, слід ретельно розглянути необхідність

P. Singer і співавтори / Клінічне харчування 38 (2019) 48-79

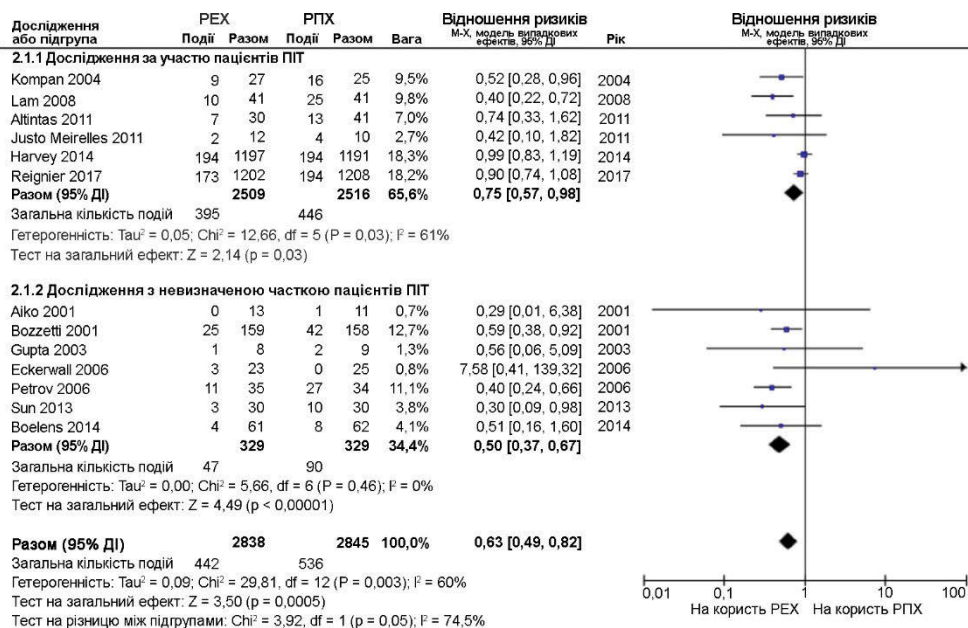


Рис. 3. Метааналіз досліджень, які порівнюють інфекційні ускладнення у пацієнтів, що отримують раннє ентеральне або парентеральне харчування (Метааналіз II).

ініціювання низькодозового ПХ і збалансувати його відносно ризику перегодовування і відновленого годування, що може переважувати очікувану користь.

Ми підтримуємо протипоказання, визначені в методичних рекомендаціях ESICM [15] і припускаємо необхідність припинення ЕХ у критично хворих пацієнтів з неконтрольованим шоком, неконтрольованою гіпоксемією і ацидозом, неконтрольованою кровотечею верхніх відділів ШКТ, шлунковим аспіратом >500 мл/6 год, ішемією кишківника, непрохідністю кишківника, абдомінальним компартмент-синдромом і високопродуктивною фістулою без дистального доступу для годування.

У метааналізі досліджень, в яких порівнювали ентеральний і парентеральний способи незалежно від термінів застосування, Elke і співавтори [73] виявили різке зниження числа інфекцій під час перебування у ВІТ при застосуванні ЕХ порівняно з ПХ (0,64, 95% ДІ 0,48, 0,87, p = 0,004, I<sup>2</sup> = 47%). Така відмінність не виникала при однаковій кількості споживання калорій при ЕХ і ПХ (найостанніші дослідження), тим самим припускаючи, що калорійне перегодовування може грати певну роль в інфекційних ускладненнях ПХ, і тому в процесі прийняття рішення

щодо способу харчування також слід зважати на терміни і норму споживання калорій.

Взяті разом, терміни, спосіб і норма споживання калорій/білка більше не повинні розглядатися як три різні питання, а повинні бути інтегровані в більш комплексний підхід, що враховує всі ці аспекти. Після визначення термінів і способу харчування слід поступово досягати норми споживання енергії/білка, але не раніше перших 48 год, щоб уникнути перегодовування. Такий прогрес повинен здійснюватись відповідно до місцевого протоколу, запобігаючи різкому і занадто швидкому збільшенню. Вважається, що повноцінна бажана нутритивна терапія забезпечує понад 70%, але не більше 100%, витрат енергії в стані спокою (ВЕС). Ключові моменти повинні бути націлені на 1) застосування перорального харчування якомога раніше, враховуючи ризики ускладнень (наприклад, аспірація); 2) у разі, якщо пероральне харчування неможливе, раннє застосування низькодозового ЕХ з поступовим збільшенням дози протягом 48 годин, враховуючи ризики ускладнень; таке поступове збільшення має регулюватись місцевими протоколами; 3) визначення оптимальної точки початку та дози (додаткового) ПХ на основі ризиків ускладнень через перо-

ральне або ЕХ, стану гострого захворювання та наявності попередніх випадків недоїдання/недостатності харчування. Досліджень, що інтегрують всі ці параметри, досі не вистачає, заважаючи чіткому призначенню терапії. У ранній фазі критичного захворювання, пов'язаного з відповідним ендogenous виробництвом енергії, слід уникати споживання надлишкової кількості поживних речовин у будь-який спосіб. Питання про навмисне недогодовування є предметом інтенсивних дебатів і наразі вивчається в проспективних дослідженнях, де порівнюють низьку і високу кількість споживання калорій та/або білків.

*3.5. Клінічне питання 5: Чи має перевагу переривчасте введення ЕХ над безперервним у дорослих тяжкохворих пацієнтів?*

#### **Рекомендація 9**

Слід використовувати безперервне, а не болюсне введення ЕХ.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (95% згода)

#### **Коментар**

Було ідентифіковано п'ять досліджень [74-78], і наш метааналіз виявив значне зниження частоти виникнення діареї при безперервному порівняно з болюсним введенням (ВР 0,42, ДІ 0,19, 0,91,  $p=0,03$ ), тоді як в інших клінічних результатах різниці не виявлено (див. Рис. 4 і Метааналіз III в розділі “Додаткові матеріали”). Незважаючи на те, що болюсне введення істотно відрізняється від безперервного у здорових добровольців, значно збільшуючи об'єм шлунка і об'єм крові у верхній брижовій артерії, у тяжкохворих пацієнтів [79] ці відмінності не завжди обумовлюють клінічні переваги. В чотирьох проспективних невеликих дослідженнях [75-78] порівнювали болюсне (переривчасте) з безперервним введенням ЕХ і не виявили різниці в захворюваності або смертності в невеликих популяціях пацієнтів ВІТ або пацієнтів з травмами. Rhoney і співавтори [77] перевіряли переносимість болюсного годування через шлунковий зонд у пацієнтів з мозковою травмою і виявили великі залишки у шлунку. У обсерваційному дослідженні Tavares і співавтори [78] встановили, що, завдяки безперервному годуванню, норма споживання досягалася швидше, але різниця в симптомах з боку ШКТ між групами не спостерігалася. Систематичний

огляд [80] не виявив переваги одного методу над іншим, але болюсне введення було пов'язано з меншим показником аспірації і кращим досягненням норми споживання калорій. Проте гетерогенність цих досліджень знизила силу рекомендації. В популяції пацієнтів ВІТ, що отримували харчування через черезшкірну ендоскопічну гастростому, болюсне і безперервне зондове харчування забезпечувало однакові об'єми шлунка, потреби в інсуліні, час до досягнення мети терапії або споживання калорій [81]. Цей обмежений обсяг даних дозволяє припустити, що болюсне і безперервне ентеральне харчування можуть досягати однакової мети без збільшення побічних ефектів при будь-якому з цих способів харчування. Врешті-решт, болюсне годування могло забезпечити більший стимул для синтезу білка [82].

*3.6. Клінічне питання 6: Чи покращує постпілоричне ЕХ порівняно з шлунковим ЕХ клінічні результати (зниження смертності, зменшення числа інфекцій) у дорослих хворих в критичному стані?*

#### **Рекомендація 10**

Для того, щоб розпочати ЕХ, в якості стандартного підходу слід використовувати шлунковий доступ.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (100% згода)

#### **Рекомендація 11**

У пацієнтів з непереносимістю шлункового годування, що не вирішується за допомогою прокінетиків, слід застосовувати постпілоричне годування.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (100% згода)

#### **Рекомендація 12**

У пацієнтів з високим ризиком аспірації можна провадити постпілоричне, переважно сюнальне годування.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (95% згода)

#### **Коментар до рекомендацій 10-12**

Було ідентифіковано 16 статей [83-98]. Наш метааналіз (див. Рис. 5 і Метааналіз IV в розділі “Додаткові матеріали”) демонструє, що непереносимість харчування була більш поширеною у разі шлункового годування в 5 дослід-

P. Singer і співавтори / Клінічне харчування 38 (2019) 48-79



Рис. 4. Метааналіз виникнення діареї у пацієнтів, які отримували безперервне або переривчасте ентеральне харчування (Метааналіз III).

P. Singer і співавтори / Клінічне харчування 38 (2019) 48-79



Рис. 5. Метааналіз непереносимості годування у пацієнтів, які отримують шлункове або постпілоричне годування (Метааналіз IV).

женнях (ВР 0,16, ДІ 0,06, 0,45,  $p = 0,0005$ ). Спостерігалася тенденція до зменшення частоти виникнення пневмонії (11 досліджень) (ВР 0,75, 0,55 ДІ, 1,03,  $p = 0,07$ ) у пацієнтів, які отримували постпілоричне годування, і відсутність відмінностей у показниках смертності (12 досліджень), діареї (7 досліджень) або тривалості перебування у ВІТ.

ASPEN/SCCM [41] рекомендують, що “рівень вливання повинен бути відведений нижче у ШКТ у тяжкохворих пацієнтів з високим ризиком аспірації або у пацієнтів з непереносимістю шлункового ЕХ”. В недавньому Кокранівському аналізі [99] було запропоновано розміщувати постпілоричний зонд у пацієнтів відповідно до місцевих можливостей. Постпілоричне ЕХ було пов’язано із зменшенням пневмонії внаслідок штучної вентиляції легень у декількох попередніх мета-аналізах, але ця користь не відобразилася на зменшенні часу перебування на штучній вентиляції легень, перебування у ВІТ або в стаціонарі, або рівня смертності [100, 101]. Важливо те, що різні місця розміщення постпілоричного зонду (у дванадцятипалій і тонкій кишці) не були диференційовані, незважаючи на відомі різні ефекти на секрецію у ШКТ і підшлунковій залозі, а також різні ризики дуоденогастрального рефлюкса [102]. Оскільки постпілоричне розміщення зонду вимагає певної експертної оцінки, воно

завичай пов’язане з певною затримкою у часі та вважається менш фізіологічним порівняно з шлунковим ЕХ; рутинне застосування постпілоричного способу годування наразі не обґрунтовано. Крім того, постпілоричне годування може бути шкідливим у випадках проблем моторики шлунка, дистальних від шлунка. Враховуючи вищевказане, ми пропонуємо використовувати шлунковий доступ в якості стандарту і застосовувати постпілоричний доступ в разі непереносимості шлункового харчування внаслідок гастропарезу. Пацієнти з дуже високим ризиком аспірації можуть отримати користь від раннього застосування постпілоричного ЕХ. Ми рекомендуємо постпілоричне харчування пацієнтам з високим ризиком аспірації. Згідно з рекомендаціями ASPEN [40], у пацієнтів з підвищеним ризиком аспірації може бути виявлено ряд факторів, в тому числі нездатність захищати дихальні шляхи, штучна вентиляція легень, вік >70 років, зниження рівня свідомості, поганий догляд за порожниною рота, неадекватне співвідношення числа медсестер з числом хворих, лежаче положення, неврологічний дефіцит, гастроєзофагеальний рефлюкс, транспортування з ВІТ і застосування болісного переривчастого ЕХ [102]. Канадські методичні рекомендації з практики інтенсивної терапії [72] підтверджують цей підхід: “Стратегії оптимізації доставки і мінімізації ризиків

ЕХ: тонкокишкове годування порівняно зі шлунковим. Виходячи з результатів 11 досліджень 2-го рівня, тонкокишкове годування порівняно зі шлунковим харчуванням може бути пов'язано зі зменшенням частоти розвитку пневмонії у тяжкохворих пацієнтів”.

*3.7. Клінічне питання 7: Чи покращує застосування прокінетиків клінічні результати (зниження смертності, зменшення числа інфекцій) у дорослих хворих в критичному стані?*

### Рекомендація 13

У критично хворих пацієнтів з непереносимістю шлункового годування в якості прокінетичної терапії першої лінії слід застосувати еритроміцин.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (100% згода).

### Рекомендація 14

Як альтернатива, в якості прокінетичної терапії, може застосовуватись метоклопрамід або комбінація метоклопрамід у еритроміцину внутрішньовенно. Клас рекомендації: 0 – повний консенсус (100% згода)

### Коментар до рекомендацій 13 і 14

Ідентифіковано 6 досліджень [103-108]. Згідно з нашим метааналізом (див. Метааналіз V в розділі “Додаткові матеріали”), застосування прокінетика пов'язано з тенденцією до кращої переносимості ентерального годування (ВР 0,65, ДІ 0,37, 1,14,  $p = 0,14$ ). Це має значення для внутрішньовенного застосування еритроміцину (як правило, при дозах 100-250 мг 3 рази на добу) (ВР 0,58, ДІ 0,34, 0,98,  $p = 0,04$ ) протягом 2 – 4 днів, але не для інших прокінетиків, таких як метоклопрамід (при звичайних дозах 10 мг від 2 до 3 разів на добу). Застосування прокінетиків не вплинуло на захворюваність на пневмонію, але лише в одному дослідженні з використанням еритроміцину внутрішньовенно було зареєстровано цей клінічний результат. Ефективність еритроміцину або інших прокінетиків знижується до третини через 72 год [109], і його застосування слід припинити через три дні.

Вимірювання залишкового об'єму шлунка (ЗОШ) для оцінки дисфункції шлунково-кишкового тракту є загально використовуваним і може допомогти визначити непереносимість ЕХ під час ініціації і продовження ЕХ. Проте моніторинг розпочатого ЕХ з продовженням

вимірювання ЗОШ може бути не обов'язковим [110]. Ми рекомендуємо відстрочити початок ентерального годування при ЗОШ >500 мл/6 год. У цій ситуації, і якщо обстеження черевної порожнини не передбачає гострого абдомінального ускладнення, слід розглянути застосування прокінетиків. ASPEN/SCCM [41] та ініціатива з контролю гострого сепсису [111] рекомендують застосування прокінетиків метоклопрамід (10 мг три рази на добу) та еритроміцину (3-7 мг/кг/добу) у разі непереносимості годування (слабка рекомендація, низька якість доказової бази для ініціативи з контролю гострого сепсису і для ASPEN/SCCM) [41]. В більш ранньому метааналізі, що не обмежується тяжкохворими пацієнтами, також було продемонстровано, що обидва засоби ефективні у разі підвищених рівнів залишкового об'єму шлунка [112]. Обидва засоби були пов'язані з пролонгацією QT, схильністю до серцевої аритмії, але великі серії випадків лише повідомляли про деякі побічні реакції, такі як судоми у пацієнтів із захворюваннями нервової системи. Дослідження BLESS [113] продемонструвало зміни мікробіоти у пацієнтів з немуківісцидозним бронхоектазом, які приймають еритроміцин протягом 48 місяців. Жодні подібні ефекти не були описані після 48 годин. Наш метааналіз 6 досліджень виявив значну перевагу еритроміцину, тому слід рекомендувати його застосування протягом 24-48 годин, оскільки він підвищує перистальтику шлунка, і у разі зберігання великого (>500 мл) ЗОШ, слід розглянути можливість постпілоричного годування на противагу від утримання від ЕХ, якщо немає підозри на нове ускладнення органів черевної порожнини (непрохідність, перфорація, сильне здуття) (див. Метааналіз V в розділі “Додаткові матеріали”).

*3.8. Клінічне питання 8: Як визначити витрати енергії (ВЕ)?*

Важко визначити точну кількість калорій, яку необхідно забезпечувати тяжкохворим пацієнтам, до того ж вона змінюється з часом. Щоб надати чітку рекомендацію, необхідно враховувати кілька параметрів:

- Нутритивний статус пацієнта до госпіталізації: худорлявість, нормальна вага, надмірна вага або ожиріння, значна втрата ваги до госпіталізації, і кількість днів госпіталізації до надходження у ВІТ та/або перебування в ВІТ



- Ендогенне виробництво поживних речовин і аутофагія [114, 115]
- Енергетичний баланс пацієнта під час перебування у ВІТ [116, 117]
- Час, що минув, та енергетичний баланс з моменту госпіталізації
- Виникнення синдрому поновленого годування (або, принаймні, гіпофосфатемії) в момент годування

### Рекомендація 15

У тяжкохворих пацієнтів з механічною вентиляцією легень ВЕ слід визначати методом непрямой калориметрії.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (95% згода)

### Твердження 2

Якщо калориметрія недоступна, використання  $VO_2$  (споживання кисню) з легеневого артеріального катетера або  $VCO_2$  (виробництво вуглекислого газу) з апарату штучної вентиляції легень забезпечить кращу оцінку ВЕ, ніж прогностичні рівняння.

Консенсус (82% згода)

### Коментар до Рекомендації 15 і Твердження 2

Слабкість прогностичних рівнянь і використання непрямой калориметрії були предметом численних оцінок і рекомендацій ESPEN [2] і ASPEN [41], обидва виступаючи на підтримку використання непрямой калориметрії для оцінки потреб пацієнтів у ВІТ (дуже слабка рекомендація за класифікацією ASPEN). Прогностичні рівняння пов'язані зі значною неточністю (до 60%), що призводить до переоцінки або недооцінки потреб і, відповідно, перегодовування або недоїдання [118]. Численні метааналізи показали низьке значення прогностичних рівнянь [119, 120], варіабельність яких збільшується, оскільки маса тіла залишається значенням, яке важко точно оцінити [121]. Якщо непряма калориметрія недоступна, то розрахунок ВЕС з  $VCO_2$  отриманого лише з апарату штучної вентиляції легень ( $ВЕС = VCO_2 \cdot Ч \cdot 8,19$ ), продемонстрував більшу точність, ніж рівняння [122], але меншу, ніж метод непрямой калориметрії [123]. Також можна використовувати  $VO_2$ , вираховане з катетера легеневої артерії. За відсутності непрямой калориметрії, вимірювання  $VO_2$  або  $VCO_2$ , використання простих рівнянь для значень ваги (таких як 20-25 ккал/кг/добу) [1, 2,

41]: перевагу можна надати найбільш простому варіанту.

*3.9. Клінічне питання 9: У тяжкохворих пацієнтів, у яких потреби в калоріях вимірюються за допомогою непрямой калориметрії або оцінюються за допомогою прогностичних рівнянь, слід використовувати ізокалорійне або гіпокалорійне харчування?*

### Рекомендація 16

У разі використання непрямой калориметрії після ранньої фази гострого захворювання можна поступово застосовувати ізокалорійне, а не гіпокалорійне харчування

Клас рекомендації: 0 – повний консенсус (95% згода)

### Рекомендація 17

Гіпокалорійне харчування (що не перевищує 70% ВЕ) слід застосовувати у ранній фазі гострого захворювання.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (100% згода)

### Рекомендація 18

Через 3 дні кількість калорій можна збільшити до 80-100% визначених ВЕ.

Клас рекомендації: 0 – повний консенсус (95% згода)

### Коментар до рекомендацій 16–18

Наш метааналіз (див. Рис. 6 і Метааналіз VI в розділі “Додаткові матеріали”), орієнтований лише на дослідження із застосуванням непрямой калориметрії, виявив тенденцію (ВР 1,28, ДІ 0,98, 1,67,  $p = 0,07$ ) до поліпшення короткострокової смертності при використанні непрямой калориметрії в якості норми споживання калорій, але в довгостроковій смертності, інфекції або тривалості перебування в стаціонарі не було жодних істотних відмінностей. У 4 РКВ норми споживання калорій були засновані на непрямій калориметрії. Пілотне дослідження TICACOS [124] показало, що така стратегія пов'язана не лише з покращенням 60-денної виживаності в дослідженні “за протоколом”, але й із збільшенням тривалості перебування на штучній вентиляції легень, рівня інфекцій і тривалості перебування в стаціонарі внаслідок калорійного перевантаження і позитивного енергетичного балансу через непов'язане із харчуванням споживання енергії. Petros і співав-

тори [125] продемонстрували зниження частоти інфікування в основній групі. Heidegger і співавтори [126] вимірювали ВЕ на 3-й день і відповідним чином адаптували споживання калорій, порівнюючи додаткове застосування ПХ, починаючи з четвертого дня, з групою застосування самого лише ЕХ. Після 9-го дня у групі втручання був більш низький рівень пізніх нозокоміальних госпітальних інфекцій. В нещодавньому дослідженні EAT-ICU порівняли цільову групу з ВЕ, визначеними за допомогою

непрямої калориметрії в якості досягнення норми споживання калорій протягом 24 годин, з пацієнтами, які отримували стандартну терапію. Досліджувана група також отримувала білок залежно від втрати азоту сечі. Жодних переваг або шкоди з точки зору функціонального результату, захворюваності або смертності в даному РКВ не спостерігалось [127].

Більший аналіз бази даних показав, що споживання калорій пов'язане зі значним покращенням виживаності, коли воно наближено до

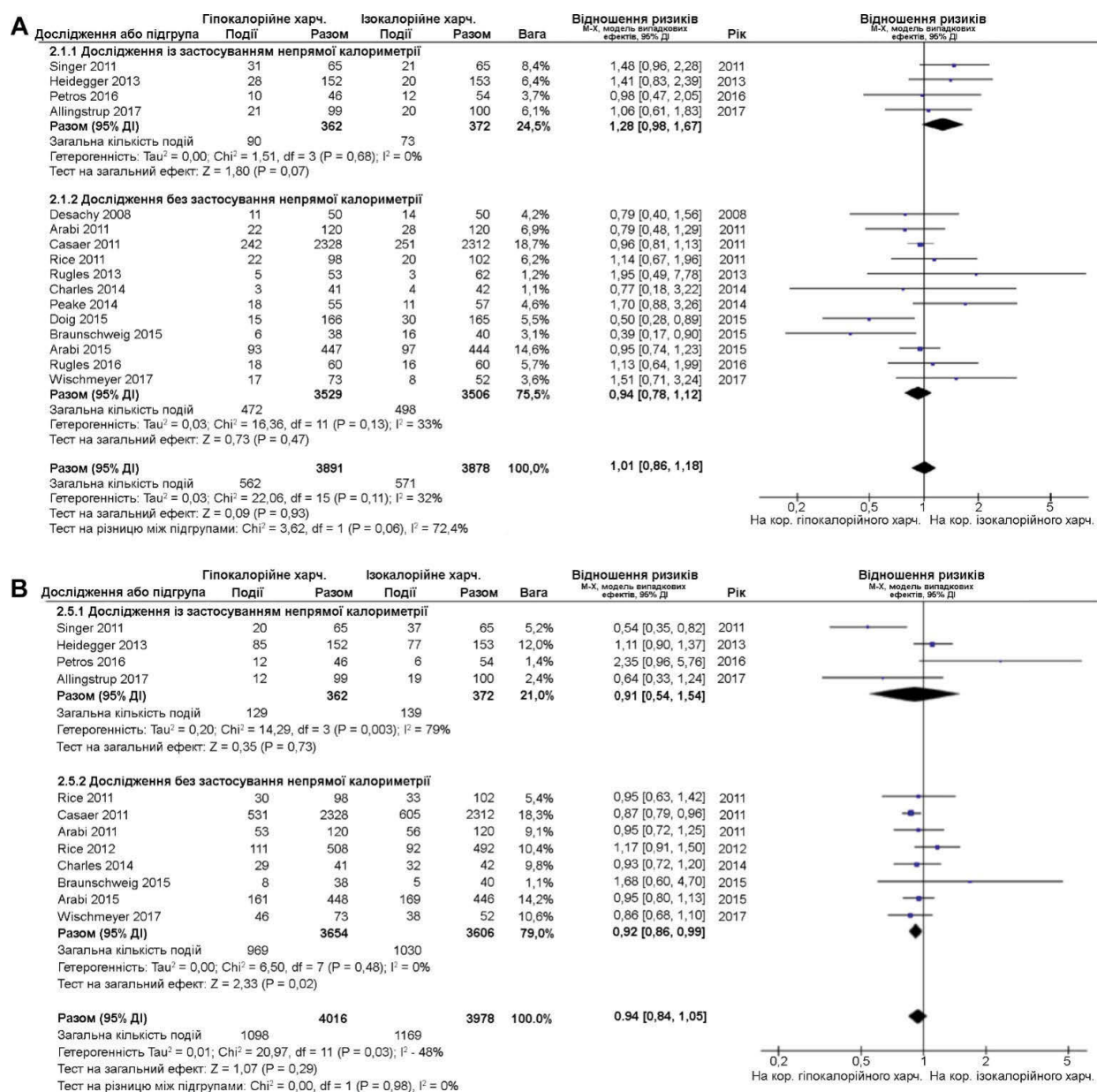


Рис. 6. Метааналіз (А) короткострокової смертності і (В) інфекційних ускладнень у пацієнтів, що отримують ізо- чи гіпокалорійну дієтотерапію під контролем непрямої калориметрії або прогностичних рівнянь (Метааналіз VI).

визначених ВЕ [128] або становить від 70 до 100% від багаторазово визначених витрат енергії у стані спокою [129]. Згідно з цими великими обсерваційними дослідженнями, недоїдання або надмірне харчування згубно позначається на клінічних результатах. Нещодавній метааналіз показав, що вплив різних рівнів споживання енергії на клінічний результат, як припускають обсерваційні дослідження, ймовірно, переоцінюється [130]. Більш того, такі дослідження мають схильність до внутрішньої систематичної помилки. Це одна з причин, чому деякі експерти і співавтори цього документа вирішили не засновувати рекомендації щодо харчування у ВІТ на обсерваційних дослідженнях, оскільки кращий результат (захворювання меншого ступеня тяжкості) може призвести до кращого енергозабезпечення і навпаки [41].

Якщо існує консенсус стосовно того, що слід уникати перегодовування, досі важко визначити, які цільові показники споживання калорій повинні бути запропоновані на різних етапах критичного захворювання. Фактичні ВЕ не повинні прийматися за норму протягом перших 72 годин гострого критичного захворювання. Раннє повне годування викликає перегодовування, оскільки збільшує ендогенне виробництво енергії, яке становить 500-1400 ккал/добу [114]. Оцінка ендогенного виробництва поживних речовин дуже допомогла б (хоча і не була можливою дотепер) для того, щоб виправити і, таким чином, запобігти переїданню і шкідливим наслідкам, таким як збільшення тривалості перебування у стаціонарі, тривалості перебування на штучній вентиляції легенів і рівнів інфікування, якщо екзогенні поживні речовини вводяться на додачу до цього ендогенного виробництва [131]. Раннє повне годування також підвищує ризик відновленого годування (див. Рекомендацію 57). З іншого боку, занадто низьке споживання, нижче 50%, може призвести до серйозного дефіциту калорій та спустошення енергетичних запасів, зниження безжирової маси тіла і збільшення інфекційних ускладнень [116, 117]. Нещодавно аналіз великої бази даних, що включає 1171 пацієнта з даними непрямой калориметрії [129], підтвердив, що недогодовування і перегодовування є шкідливими і що оптимальна кількість калорій становить від 70 до 100% визначених ВЕ. Проспективні рандомізовані дослідження, в яких порівнювали доставку 70-80% визначених ВЕ з іншими режимами, можуть поліпшити наші знання.

## Рекомендація 19

Якщо прогностичні рівняння використовуються для оцінки потреби в енергії, протягом першого тижня перебування у ВІТ перевагу слід віддавати гіпокалорійному харчуванню (менше 70% розрахункової потреби), ніж ізокалорійному харчуванню. Клас рекомендації В – повний консенсус (95% згода)

## Коментар

У спробі знайти оптимальний рівень калорій для забезпечення пацієнтам ВІТ було проаналізовано 12 досліджень з використанням прогностичних рівнянь [16, 44, 132-142] на додачу до обсерваційних досліджень. Якщо для визначення цільового рівня енергії використовуються прогностичні рівняння, ми рекомендуємо надавати перевагу гіпокалорійному харчуванню (до 70% розрахункової потреби) перед ізокалорійним (70% або більше розрахункової потреби) у ранній фазі гострого захворювання (покращений рівень інфікування: ВР 0,92, 0,86, 0,99,  $p = 0,02$ ). На жаль, і з цього питання також, виявлені дослідження не дозволили розглянути різні часові періоди. Два від початку окремих питань РІСО були проаналізовані разом через труднощі в їх поділі, тож “трофічне” харчування було інтегровано в “гіпокалорійне”. У жодному з досліджених клінічних результатів не спостерігалось явної переваги гіпокалорійного харчування над ізокалорійним. В останнє десятиліття в різних дослідженнях порівнювали споживання енергії на основі прогностичних рівнянь із зменшеним споживанням калорій, досягаючи навіть трофічного ентєрального харчування. Ці дослідження [132, 136] та їхній метааналіз [142-144] дозволили дійти висновку, що немає жодної різниці між нормокалорійною і гіпокалорійною дієтою у тяжкохворих пацієнтів. В іншому метааналізі, Marik і Hooper [130] відзначили зниження госпітальної смертності від дозволеного недогодовування в порівнянні зі стандартним нормокалорійним годуванням. У дослідженні, проведеному Braunschweig [134], було виявлено збільшення смертності в групі пацієнтів, які отримували кількість калорій, наближену до призначеного рекомендованого споживання енергії, без пояснення причини смерті, за винятком вірогідного синдрому відновленого годування [145]. Це підкреслює важливість дотримання термінів на додачу до мети і способу харчування при інтерпретації цих досліджень. В деяких дослідженнях при-

значають повну дієтотерапію з першого або другого дня (рання фаза) (EAT-ICU [127], NUTRIREA-2 [64], CALORIES [63]), тоді як в інших починають лише через три – чотири дні або навіть пізніше. Визначити ідеальну кількість калорій з усіх цих досліджень неможливо. Великі обсерваційні дослідження серій випадків, що включають від кількох сотень до тисяч пацієнтів, продемонстрували, що оптимальне калорійне навантаження, пов'язане з кращою виживаністю, становить близько 80% від прогнозованої потреби в енергії [146], тоді як занадто низький або занадто високий рівень споживання калорій пов'язаний зі збільшенням смертності [5]. Інші обсерваційні дослідження не виявили зв'язку між споживанням і клінічним результатом або кращим клінічним результатом при більш низькому споживанні калорій [147-149]. Проте у всіх цих дослідженнях постачання калорій було меншим, ніж рекомендовано/призначено, або дослідження не були орієнтовані на даний параметр. Слід підкреслити, що негативний енергетичний баланс пов'язаний з несприятливим клінічним результатом [115, 116] і є однією з основних фізіологічних концепцій, що визначають призначення харчування. Цей дефіцит енергії пов'язаний з катаболізмом білка і втратою як безжирової маси тіла, так і жирової маси, що було пов'язано з несприятливим клінічним результатом. Таким чином, в якийсь певний час постачання калорій, ймовірно, має відповідати витратам енергії. Оптимальні терміни, ймовірно, різняться між пацієнтами та досі не встановлені.

### *3.10. Клінічне питання 10: Коли слід застосовувати/вводити додаткове ПХ?*

#### **Рекомендація 20**

У пацієнтів, які не переносять повну дозу ЕХ протягом першого тижня перебування в ВІТ, безпеку і переваги ініціювання ПХ слід зважувати на індивідуальній основі.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (96% згода)

#### **Рекомендація 21**

ПХ не слід починати, допоки не будуть випробувані всі стратегії, спрямовані на максимальне підвищення толерантності до ЕХ.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (95% згода)

#### **Коментар до рекомендацій 20 і 21**

Незважаючи на наявність РКВ, ці дослідження настільки різні, що ми вирішили не проводити метааналіз. Якщо рівень енергетичних потреб, що забезпечується ЕХ, становить менше 60% через три дні після надходження у ВІТ, було запропоновано розпочинати додаткове ПХ для досягнення максимум 100% енергетичних потреб (вимірюваних, по можливості, непрямою калориметрією) (ESPEN 2009: Додаткове ПХ у тяжкохворих пацієнтів слід розпочинати, коли енергетичні потреби не забезпечуються ЕХ протягом трьох днів після надходження у ВІТ) [2]. Хоча в більшості випадків рекомендується раннє ентеральне годування [15] (див. конкретний розділ), в багатьох ситуаціях норму споживання калорій і білків важко досягти. Численні обсерваційні дослідження вказують на шкідливі наслідки негативного енергетичного балансу [116, 117], і немає жодних суперечок щодо необхідності доповнення ПХ до ЕХ у разі тривалої недостатності харчування. Проте питання про найкращі терміни призначення додаткового ПХ залишається відкритим. У методичних рекомендаціях ESPEN 2009 [2] вказано, що для всіх пацієнтів, які недоотримують призначену норму ентерального харчування після двох днів, слід розглядати можливість додаткового застосування ПХ.

Casaer і співавтори [16] відзначали, що раннє (додаткове чи самостійне) ПХ пов'язане з підвищеною захворюваністю, в тому числі тривалою необхідністю перебування у ВІТ і на штучній вентиляції легенів, а також із збільшенням частоти інфікування і потребою у проведенні замісної ниркової терапії. Ці результати можуть бути пов'язані з конкретним протоколом дослідження, характеристиками пацієнтів і великою кількістю калорій, що забезпечуються під контролем прогностичних рівнянь замість непрямой калориметрії. Проте результати даного дослідження виявили потенційну шкоду дієтологічного втручання, спрямованого на досягнення повних, можливо навіть завищених цільових показників калорій в гострій фазі критичного захворювання. Первинні клінічні результати невеликих досліджень, в яких порівнюють раннє застосування ПХ з іншими методами, не відрізнялися між групами [150, 151]. Ці суперечливі результати можуть бути обумовлені відмінностями в обсягах вибірки, кількості забезпечених поживних речовин, або можуть відображати обмежений вплив харчу-

вання на глобальні результати, використовувани для інших цілей. Крім того, невідомо, чи призвело б використання калориметрії до отримання різних цільових показників і різних результатів в дослідженні EPaNIC. Оптимальний термін для застосування додаткового ПХ, спрямованого на досягнення повних потреб в калоріях, невідомий, але за припущеннями становить між четвертим і сьомим днем [126, 152].

Таким чином, ASPEN/SCCM [41] рекомендують, щоб у пацієнтів з низьким або високим нутритивним ризиком необхідність застосування додаткового ПХ розглядалася лише через сім – десять днів, якщо вони не можуть задовольнити >60% енергетичних і білкових потреб самим лише ентеральним шляхом. Таке твердження засноване на оцінці, що ініціювання ПХ на додачу до ЕХ раніше ніж 7-10 днів після надходження у ВІТ не покращує клінічний результат і навіть може мати згубні наслідки. Зокрема, нам не відомо про будь-які дослідження, в яких пізніше ПХ починали б після восьмого дня перебування у ВІТ або порівнювали ефекти пізнього застосування ПХ між четвертим і сьомим днем та між восьмим і десятим днем.

Деякі з інших досліджень, присвячених додатковому ПХ [126, 152, 153], не продемонстрували результатів аналогічних результатам дослідження EPaNIC. Крім того, дослідження CALORIES [63] і NUTRIREA-2 [64], хоча вони і не вивчали додаткове застосування ПХ, а порівнювали раннє застосування ПХ з раннім застосуванням ЕХ, продемонстрували, що спосіб нутритивної підтримки не був пов'язаний з виникненням інфекційних ускладнень, доки кількість забезпечуваних поживних речовин була обмеженою (в дослідженні NUTRIREA-2 [64] в групі ентерального харчування спостерігалось збільшення випадків ішемії кишківника). Було висловлено припущення, що ранні спостереження підвищеної інфекційної захворюваності могли більшою мірою бути пов'язані з калорійним навантаженням (перегодовуванням), ніж із застосуванням додаткового ПХ [16]. Нарешті, дослідження EAT-ICU [127], що пов'язує додаткове застосування ПХ з ентеральним харчуванням, починаючи з ранньої стадії госпіталізації для досягнення цільових показників, визначених методом непрямой калориметрії, не виявило жодної шкоди чи переваги з точки зору захворюваності, довгострокової функції або смертності. Роль додаткового зас-

тосування ПХ все ще належить визначити з точки зору термінів, обсягу і складу.

*3.11. Клінічне питання 11: Чи покращує високе споживання калорій порівняно з низьким споживанням калорій клінічні результати (зниження смертності, зменшення числа інфекцій) у дорослих хворих в критичному стані?*

### Рекомендація 22

Під час критичного захворювання можна поступово забезпечувати еквіваленти протеїну у кількості 1,3 г/кг на добу

Клас рекомендації: 0 – повний консенсус (91% згода)

### Твердження 3

Фізична активність може поліпшити сприятливий вплив нутритивної терапії.

Консенсус (86% згода)

### Коментар до Рекомендації 22 і Твердження 3

М'язи становлять найбільший пул білка в організмі. Критичне захворювання пов'язане з вираженим протеолізом і втратою м'язової маси (до 1 кг на добу), що пов'язано з набутою в ВІТ слабкістю [31]. Для подолання анаболічної резистентності, пов'язаної з літнім віком і критичним захворюванням, може знадобитися збільшене споживання білка і фізична активність [182].

Потреби організму в енергії та білку не можуть змінюватися паралельно і повинні розглядатися окремо. Тоді як надмірне постачання енергії може призвести до перегодування і виникнення синдрому відновленого годування і, таким чином, може бути шкідливим, збільшене постачання білка може бути корисним для тяжкохворих пацієнтів. Було відзначено [5], що в повсякденній практиці кількість білка, що забезпечується більшості пацієнтів ВІТ, є меншою, ніж його втрати, і пов'язана з технічними труднощами і складом ринкового продукту, який не містить достатньої кількості білка порівняно з вмістом калорій [154]. Крім того, з 100 г білкового гідролізату утворюється лише 83 г амінокислот [155]. Останнім часом стали доступні продукти з більш високим співвідношенням білка і енергетичної цінності. Ґрунтуючись на трьох дослідженнях, що продемонстрували поліпшення азотного балансу [156-158], попередні методичні рекомендації ESPEN [2]

пропонують забезпечення білка у кількості 1,2-1,5 г/кг/добу.

Обсерваційні дослідження продемонстрували переваги високого постачання білка в організм. Leverge і співавтори продемонстрували, що виживали лише пацієнти, які отримували велике амінокислотне навантаження і здатні були мати позитивний приплив амінокислот до м'язів ніг [159]. Weijs і співавтори [160], що досліджували 886 пацієнтів, продемонстрували, що пацієнти ВІТ, яким забезпечували постачання білка у кількості 1,2-1,5 г/кг/добу, мали знижений показник 28-денної смертності. Allingstrup і співавтори [161] продемонстрували поступове дозозалежне покращення виживаності при більшій кількості постачання білка. Nicolo [162] у дослідженні 2824 пацієнтів продемонстрував покращення виживаності при отриманні пацієнтами більше 80% цільової норми білка. Compher і співавтори [163] продемонстрували, що кількість летальних випадків зменшувалася на 6,6% з кожним 10% збільшенням споживання білка. Rooyackers [164], поєднуючи кілька маркованих досліджень амінокислот і ізотопів білка, продемонстрував, що додаткове споживання білка пов'язане з кращим чистим білковим балансом. У ретроспективному дослідженні Song і співавтори [165] продемонстрували значне покращення клінічних результатів тяжкохворих пацієнтів ВІТ зі штучною вентиляцією легенів, які отримували > 90% цільового споживання білка. Looijaard і співавтори [166] продемонстрували, що саркопенічні пацієнти ВІТ отримують більше користі від споживання > 1,2 г/кг білка на добу. Нарешті, Zusman і співавтори [129] продемонстрували значно вищу виживаність при споживанні > 1,3 г/кг білка на добу, що призвело до збільшення виживаності на 1% за кожний 1 г білка.

Проте РКВ є менш переконливими. Дослідження Nephro-Protect [167] з більш високим застосуванням амінокислот в групі втручання призвело лише до покращення кліренсу креатиніну у пацієнтів на 4-й день, не впливаючи на клінічні кінцеві точки. У більш давніх дослідженнях із застосуванням високих доз білка [168] у пацієнтів з гострою нирковою недостатністю виявили лише покращення стану нирок. Scheinkestel і співавтори [169] також призначали зростаючі дози білка пацієнтам з гострою нирковою недостатністю. Вони підтвердили поліпшення балансу азоту в організмі при більшому споживанні білка і виявили, що саме

баланс азоту пов'язаний з покращенням клінічного результату, а не споживання білка. Одне з останніх досліджень Fergie [170] включало 119 пацієнтів, які отримували 0,8 або 1,2 г/кг амінокислот парентерально в рамках режиму харчування. Вони виявили, що пацієнти, які отримують вищу кількість амінокислот, мають менш виражену втому, більшу товщину м'язів передпліччя, виявлену ультразвуковим дослідженням, і кращий баланс азоту, але не виявлено жодних відмінностей в показниках смертності або тривалості перебування в стаціонарі. Інтерпретація дослідження також ускладнювалася більш високою частотою летальних випадків в групі застосування амінокислот, що, як показали додаткові аналізи, надані авторами, могло створити артефакт в м'язових зусиллях пацієнтів, які вижили. У невеликому дослідженні Rugeles і співавтори [138] порівнювали високобілкову (1,4 г/кг/добу) гіпокалорійне ЕХ з ізокалорійним (0,76 г/кг/добу білка) ЕХ і виявили лише різницю в балах за шкалою SOFA. В іншому дослідженні [139] цій групі призначали 1,7 г/кг/добу білка з нормокалорійною і гіпокалорійною дієтою і не виявили жодних істотних відмінностей між 2 групами. Мета-аналіз цих рандомізованих досліджень не проводився, оскільки вони були зосереджені на різних популяціях і не мали єдиної кінцевої точки.

Дослідження Top Up [140] не виявило жодних відмінностей в клінічних результатах між пацієнтами, що досягли цільового показника споживання білка, і контрольною групою. В дослідженні EAT ICU [127] порівнювали високе споживання білка, в залежності від екскреції азоту з першого дня, зі стандартним застосуванням білка, і не виявили жодних відмінностей в тесті з шестихвилинною ходьбою (основне завдання) або інших параметрах, пов'язаних із захворюваністю або смертністю. Слід зазначити, що дане дослідження забезпечувало повну потребу в енергії з першого дня. Крім того, ретроспективний аналіз досліджень EPaNIC [171, 172] показав, що раннє введення амінокислот (переважно на 3-й день) було пов'язане з більш пізньою випискою з ВІТ за життя, ставлячи під сумнів показання до застосування амінокислот на ранньому етапі перебування у ВІТ [173]. З іншого боку, Doig і співавтори [152] продемонстрували перевагу (зменшення тривалості перебування на штучній вентиляції легенів і поліпшений загальний стан здоров'я) при застосуванні 1 г/кг білка на добу.

Оптимальні терміни споживання білка також не визначені. У той час як Weijs зі співавторами [128] ретроспективно встановили, що раннє споживання білка у кількості  $e^{*}1,2$  г/кг/добу на четвертий день було пов'язане з кращою виживаністю у неперегодованих несептичних пацієнтів, а Zusman і співавтори [174] продемонстрували значну перевагу у виживаності для раннього споживання білка у кількості 1 г/кг/добу на третій день порівняно з пізнім споживанням білка, в іншому ретроспективному дослідженні [175] було виявлено, що більша кількість білка, споживаного протягом третього – п'ятого дня, була пов'язана з більш високою смертністю, тоді як в цілому більш високе споживання білка було пов'язано з більш низькою смертністю.

Жодне з цих досліджень не можна порівняти з іншими з точки зору відбору пацієнтів, споживання калорій і білка, термінів і способу споживання. Вони підкреслюють необхідність у добре проведених РКВ для відповіді на питання про споживання білків під час перебування в ВІТ. Проте можливо, що, подібно до цільових показників калорійності, оптимальні цільові показники споживання білка змінюються з часом перебування в ВІТ і що високе споживання білка корисно лише в тому випадку, якщо не пов'язано з переогодовуванням.

В декількох дослідженнях [176, 177] було запропоновано, що **фізичні вправи** ефективні в запобіганні анаболічної резистентності [178], зменшенні захворюваності та покращенні рівня активності. Проте також були опубліковані деякі розбіжні результати [179-181]. Застосування збільшеного споживання білка в поєднанні з підвищеною фізичною активністю вимагає подальшого вивчення і представляється перспективним [182].

*3.12. Клінічне питання 12: Які оптимальні поєднання вуглеводів і жирів при ЕХ і ПХ?*

### Рекомендація 23

Кількість глюкози (ПХ) або вуглеводів (ЕХ), що споживається пацієнтами ВІТ, не повинна перевищувати 5 мг/кг/хв.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (100% згода)

### Рекомендація 24

Внутрішньовенне введення ліпідних емульсій, як правило, має входити до складу ПХ.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (100% згода)

### Рекомендація 25

Внутрішньовенне введення ліпідів (в тому числі нехарчові джерела ліпідів) не повинне перевищувати 1,5 г ліпідів/кг/добу і має бути адаптовано до індивідуальної переносимості.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (100% згода)

### Коментар до рекомендацій 23–25

Оптимальний поживний склад макроелементів визначається мінімальними вимогами і верхніми межами. Верхня межа для вуглеводів має становити 5 мг/кг маси тіла/хв: Для внутрішньовенних ліпідів рекомендована верхня межа становить 1 г/кг маси тіла/добу з переносимістю до 1,5 г/кг/добу. Надмірне споживання може призвести до утворення шлаків, депонування або навіть токсичності. У здорових добровольців [183] ліпогенез *de novo*, індукований переогодовуванням в ізоенергетичних кількостях раціонів, багатих жирами або вуглеводами, істотно не відрізнявся.

**Вуглеводи** є кращим субстратом для виробництва енергії, але при критичних захворюваннях на фоні стресу часто виникає інсуліно-резистентність і гіперглікемія [184]. В попередніх методичних рекомендаціях [2] було запропоновано мінімальну потребу у вуглеводах, що базується на рекомендаціях товариства [185]. Ця оцінка є слабкою, як було зазначено: 'теоретично вуглеводи можна було б виключити з раціону, але, ймовірно, безпечніше все ж таки забезпечувати 150 г вуглеводів/добу: Це можна пояснити перевагою органів до глюкози, таких як мозок (100-120 г/добу), еритроцити, імунні клітини, мозковий шар нирок і всі прозорі тканини очей [2]. Точну оптимальну кількість вуглеводів для введення важко визначити. Критичні захворювання змінюють ентєральну абсорбцію поживних речовин [186]. В порівнянні зі здоровим станом, ендогенне виробництво глюкози збільшується і не зменшується при введенні поживних речовин і інсуліну [187]. Надмірне забезпечення енергії на основі глюкози пов'язане з гіперглікемією, посиленням виробництвом CO<sub>2</sub>, посиленням ліпогенезом, підвищеними потребами ми в інсуліні та відсутністю переваги в економії білка в порівнянні з енергозабезпеченням на основі ліпідів [114]. Викори-

стання специфічної для діабету ентеральної суміші у пацієнтів ВІТ, які страждають на цукровий діабет 2 типу, здається, покращує профіль глюкози [188, 189] і може мати клінічні та економічні наслідки [188]. Гіперглікемія, пов'язана з ПХ, збагаченим декстрозою, вимагає більш високих доз інсуліну [190]. Рекомендована норма споживання глюкози не повинна перевищувати 5 мг/кг/хв [2, 191].

**Ліпіди.** Незамінні жирні кислоти (ЖК) раніше рекомендувалися у дозі 8 г/добу, але нещодавні дослідження показали, що у педіатричних пацієнтів, що отримували ліпідні емульсії чистого риб'ячого жиру, за декілька місяців не розвинувся дефіцит незамінних ЖК [192]. Примітка: ліпідна емульсія риб'ячого жиру містить 20% інших ЖК, що, ймовірно, є причиною такої належної переносимості. Жир можна споживати ентерально або парентерально, і, як і у випадку вуглеводів, точна необхідна кількість невідома. При критичному захворюванні порушується всмоктування жиру [193]. При критичному захворюванні метаболізм ліпідів змінюється, а низький рівень тригліцеридів і високий рівень холестерину (ЛПВЩ) в плазмі крові пов'язані з покращенням виживаності [194]. Оптимальне співвідношення глюкози і ліпідів оцінювалося з точки зору поліпшення азотного балансу при запропонованому високому співвідношенні [195]. Проте застосування виражених кількостей вуглеводів і ліпідів може призвести до гіперглікемії та порушень функції печінки, тоді як застосування великої кількості жирів може призвести до ліпідного перевантаження і, особливо ненасичені жири – до порушення функції легенів та пригнічення імунітету [196]. Ретельний моніторинг тригліцеридів і аналіз функції печінки може допомогти лікарю визначити оптимальне співвідношення жирів та вуглеводів [197].

Особливу увагу слід приділяти у разі застосування пропофолу, оскільки він є джерелом ЖК. Цей ліпідний розчин містить 1,1 ккал/мл і може забезпечувати більше калорійне навантаження на додачу до нутритивної підтримки [198,199]. Електронні системи управління даними пацієнтів (PDMS) допомагають розпізнати таке калорійне перевантаження. Застосування цитрату при безперервній вено-венозній гемодіалізації (БВВГ) також пов'язане з підвищеним вуглеводним навантаженням і повинно враховуватися як нехарчове споживання калорій [199].

Що стосується ЖК складу ліпідних емульсій, то в нещодавніх рекомендаціях ек-

пертів зазначається про необхідність розглянути питання про суміш ЖК, що включає середньоланцюгові тригліцериди (СЛТ), мононенасичені ЖК n-9 та поліненасичені ЖК n-3. На даному етапі доказова база щодо застосування емульсій, збагачених n-3 ЖК, у нехірургічних пацієнтів ВІТ не є достатньою для того, щоб рекомендувати їх в якості виключного за- собу [200].

*3.13. Клінічне питання 13: Чи слід застосовувати додатковий ентеральний/парентеральний глутамін (ГЛН) під час перебування в ВІТ?*

### **Рекомендація 26**

У пацієнтів з опіками > 20% поверхні тіла слід застосовувати додаткові ентеральні дози ГЛН (0,3-0,5 г/кг/добу) протягом 10-15 днів, шойно було розпочато ЕХ.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (95% згода)

### **Рекомендація 27**

При тяжкій травмі протягом перших п'яти днів можна застосовувати додаткові дози ГЛН (0,2-0,3 г/кг/добу) разом з ЕХ. У разі ускладненого загоєння рани він може призначатися на термін від 10 до 15 днів.

Клас рекомендації: 0 – повний консенсус (91% згода)

### **Рекомендація 28**

У пацієнтів ВІТ, за винятком пацієнтів з опіками і травмами, додаткове ентеральне застосування ГЛН не потрібне.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (92,31% згода)

### **Коментар до рекомендацій 26–28**

Амінокислота ГЛН є звичайним компонентом білків, представляючи близько 8% всіх амінокислот, і міститься в звичайних комерційно доступних сумішах для ентерального харчування. ГЛН для парентерального застосування доступний у продажу з 1994 року, відколи був синтезований First і Stehle [201]. З міркувань стабільності він був відсутнім у стандартному ПХ [202].

ГЛН переносить азот між клітинами та/або органами і служить метаболічним паливом у швидко проліферуючих клітинах [201]. У фізіологічних умовах достатня кількість ендогенних запасів ГЛН підтримується як щоденним спо-



живанням їжі (80 г змішаного білка містить близько 10 г ГЛН), так і ендogenous синтезом (скелетними м'язами і печінкою) [201].

Під час критичних захворювань рівень ГЛН в плазмі крові неодноразово демонстрував низькі значення, які були пов'язані з несприятливим клінічним результатом [203-205]. Проте не всі критично хворі пацієнти мають нестачу ГЛН. Rodas і співавтори [205] продемонстрували U-подібну асоціацію між рівнями ГЛН в плазмі крові і клінічним результатом. Більшість пацієнтів з дуже високою концентрацією ГЛН в плазмі крові мали гостру печінкову недостатність [201]. Оскільки ГЛН є однією з найпотужніших амінокислот глюконеогенезу та уреогенезу, печінкова недостатність зменшує нормальне видалення аміаку, що утворюється внаслідок метаболізму ГЛН. У дослідженні REDOX [206] у деяких пацієнтів спостерігався високий рівень ГЛН у плазмі крові [207, 208].

При великих опіках дослідження включають обмежене число пацієнтів: тим не менш, існуючі рандомізовані дослідження неодноразово демонстрували, що ГЛН (і його попередник орнітин б-кетоглутарат) чинять сприятливий ефект при серйозних опікових травмах, зменшуючи інфекційні ускладнення (переважно грам-негативні інфекції), а також рівень смертності [209]. Це було підтверджено в останньому метааналізі [210, 211] і включено в спеціальні методичні рекомендації ESPEN для опіків [212]. Добре проведений метааналіз, що включає чотири випробування (за участю 155 пацієнтів) з аналізом, проведеним, виходячи з припущення, що всі хворі отримали запропоноване втручання, продемонстрував, що додавання ГЛН пов'язане зі значним зменшенням інфекційних ускладнень і смертності внаслідок бактеріємії [213]. Останнє рандомізоване дослідження, опубліковане в 2014 році [214], підтвердило зниження інфекційних ускладнень у 60 пацієнтів. Збільшені потреби пояснюються ексудативними втратами: аналіз опікових ексудатів демонструє, що витрати ГЛН значно перевищують витрати будь-якої іншої амінокислоти [215].

Ефективність ентерального ГЛН у зниженні інфекції також припускалася при важких травмах [216]. Одне РКВ за участю 20 пацієнтів із затримкою загоєння ран продемонструвало, що добавки із вмістом перорального антиоксиданта і ГЛН скорочують час до закриття рани (22 дні порівняно з 35:  $p = 0,01$ ). У контрольній групі

пацієнтів спостерігалось зниження рівня ГЛН в плазмі крові, тоді як у пацієнтів, які отримували 20 г ГЛН на добу протягом 14 днів, він був помірно підвищеним. На останок, ентеральне застосування ГЛН також продемонструвало здатність поліпшувати тканинний склад тіла і, зокрема, безжирову масу тіла в групі 44 пацієнтів з раком голови та шиї, які були рандомізовані для отримання добавки ГЛН (30 г на добу) протягом 4 тижнів [217]. Автори спостерігали значне поліпшення показників безжирової маси тіла, сироваткового альбуміну і якості життя після операції [217].

При безперервній замісній нирковій терапії спостерігаються втрати близько 1,2 г ГЛН на добу [218]. Такі пацієнти можуть бути кандидатами на ентеральну комплементацію.

У інших тяжкохворих пацієнтів дослідження MetaPlus [219] не показало жодних переваг з точки зору інфікування розчину для харчування, що містить ГЛН для додаткового ентерального застосування. Слід зазначити, що жодна з груп не отримувала заплановану високу дозу білка, що призводить до середньої дози постачання 0,9 г білка/кг/добу. Метааналіз показав, що ентеральне застосування ГЛН значно знижує високу проникність кишківника, але не знижує рівень смертності [220, 221].

### Рекомендація 29

У нестабільних і складних пацієнтів ВІТ, зокрема у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю, парентральне застосування ГЛН – дипептиду протипоказане.

Клас рекомендації: А – повний консенсус (92,31% згода)

### Коментар

Були наявні результати попереднього метааналізу, що включав дослідження, опубліковані після 2000 року, і тому новий метааналіз не проводився. З 1990-х років було проведено багато досліджень у тяжкохворих пацієнтів, переважно з використанням ГЛН разом з ЕХ або ПХ у дозах споживання (0,2-0,3 г ГЛН/кг/добу); ці дослідження продемонстрували переваги з точки зору зниження інфекційних ускладнень, зниження смертності [222-224] і зниження витрат на перебування в стаціонарі [225]. Результати були однаковими у декількох метааналізах [226, 227] і нещодавно були підтверджені в аналізі РКВ, проведених після 2000 року з використанням ГЛН у складі нутритивної

підтримки. Єдине негативне випробування з точки зору відсутності ефекту було пов'язано із застосуванням дози ГЛН нижче рекомендованої [228].

При спільному аналізі [229] більшість досліджень, проведених в межах одного центра, спостерігали покращення виживаності, тоді час як деякі багатоцентрові дослідження не підтвердили цей висновок, не досягнувши значних результатів у загальній популяції пацієнтів (рівень смертності 29% серед тих, хто отримував ГЛН, і 28% в контрольній групі). Позитивні випробування використовували ГЛН як частину глобального харчування у стабілізованих пацієнтів. З іншого боку, застосування комбінованого ентерального і парентерального ГЛН [230] в дозах, що перевищують рекомендовані, у тяжкохворих пацієнтів з поліорганною недостатністю було пов'язано з більш високою смертністю. Дослідження REDOX [206], розроблене як 2x2 факторіальне дослідження, викликало побоювання з ряду причин, включаючи той факт, що рандомізація призвела до більш високого ступеня тяжкості з великою кількістю органної недостатності в групах застосування ГЛН, що значною мірою пояснює більш високу смертність [206]. Нарешті, Stehle і співавтори [203] в метааналізі, що включає лише стабільних пацієнтів, продемонстрували перевагу застосування ГЛН. Слід зазначити, що дані про тривале застосування ГЛН відсутні, оскільки в більшості випробувань додаткове застосування ГЛН тривало менше 14 днів.

Було чітко продемонстровано позитивний вплив парентерального застосування ГЛН на витрати коштів. В італійському багатоцентровому дослідженні популяції пацієнтів ВІТ [225], Pradelli і співавтори провели оцінку потенційної економічної ефективності парентерального застосування ГЛН у багатоцентровій популяції пацієнтів ВІТ на основі очікуваного клінічного ефекту, як повідомляється в РКВ, де проводили оцінку парентерального застосування ГЛН. Вони виявили зниження витрат на 4991 євро у порівнянні з ПХ без додавання ГЛН. Зазначимо, що аналіз був оновлений в 2015 році, підтвердивши раніше опубліковані дані [231]. Дані про рентабельність додавання ГЛН до ЕХ відсутні, за винятком дослідження, проведеного серед 68 немовлят з дуже низькою масою тіла при народженні [232], в якому застосування ГЛН призвело до зниження витрат. Знаючи, що на ранньому етапі може виникати високий

рівень ГЛН в плазмі крові, засліплене застосування може бути небезпечним. Наразі автоматизовані пристрої для надання медичної допомоги відсутні, знаходячись на стадії розробки.

### 3.14. Клінічне питання 14: Чи слід використовувати ентеральну/парентеральну ЕПК/ДГК?

#### Рекомендація 30

Болюсне введення великих доз сумішей для ЕХ, збагачених омега-3, не рекомендовано.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (91% згода)

#### Рекомендація 31

Можна застосовувати суміші для ЕХ, збагачені омега-3 ЖК в межах доз споживання.

Клас рекомендації: 0 – повний консенсус (95% згода)

#### Рекомендація 32

Високі дози збагачених омега-3 сумішей для ЕХ не слід застосовувати на регулярній основі.

Клас рекомендації: В – консенсус (90% згода)

#### Коментар до рекомендацій 30–32

Ми виділили вісім досліджень [233-240], присвячених цьому питанню; в чотирьох з них також застосовувались антиоксиданти. Метааналіз не виявив жодних переваг (див. Метааналіз VII в розділі “Додаткові матеріали”), проте спостерігалася тенденція до збільшення  $PO_2/FiO_2$  при втручанні (ВР 22,59, ДІ -0,88, 46,05,  $p = 0,06$ ). Однак, оскільки цей показник може швидко змінюватися і залежить від налаштувань апарата штучної вентиляції легенів, рідинного статусу, положення тіла тощо,  $PO_2/FiO_2$ , ймовірно, не є кращою змінною клінічного результату.

Calder і співавторами [200] нещодавно були узагальнені різні доступні суміші та їхні описані ефекти при різних клінічних станах, пов'язаних з інтенсивною терапією. Міжнародне товариство з вивчення ЖК і ліпідів рекомендує, щоб добова доза споживання ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) + докозагексаєнової кислоти (ДГК) становила 500 мг для здорової людини [241], доза у три – сім разів більша за цю може вважатися високою для пацієнтів ВІТ. Суміші

для ентерального харчування, збагачені олією бурчника та/або омега-3 ЖК, застосовували у пацієнтів з РДСД, гострим ураженням легенів (ГУЛ) та сепсисом з позитивними наслідками щодо тривалості перебування у стаціонарі, на штучній вентиляції легенів і навіть показників смертності [233, 234, 239, 242]. Ці чотири дослідження використовували ті самі досліджувані та контрольні суміші. Santacruz і співавтори [243] проаналізували вплив збагачених сумішей відповідно до ліпідного складу контрольної суміші. У багатоцентровому дослідженні, де порівнювали суміш, збагачену ЕПК, гамма-ліноленовою кислотою (ГЛК; з олії бурчника) і антиоксидантами, зі звичайною сумішшю, змогли лише знайти перевагу з точки зору тривалості перебування на штучній вентиляції легенів [244]. Наш метааналіз (див. Метааналіз VII в розділі “Додаткові матеріали”) виявив тенденцію до сприятливого впливу оксигенації для ентеральних сумішей, збагачених ЕПК, ГЛК і антиоксидантами, тоді як інші клінічні результати залишалися без змін. В інших дослідженнях омега-3 ЖК і олію бурчника застосовували в якості добавки, а не в якості компонента суміші [237], а в дослідженні, проведеному Rice і співавторами [238], в поєднанні з дуже низьким добовим споживанням білка (далеко від рекомендованого і нижче, ніж в контрольній групі), результати яких не продемонстрували жодних переваг та навіть підвищений ризик, пов’язаний із застосуванням більш високих доз омега-3 ЖК. Об’єднання всіх досліджень без урахування кількості омега-3 ЖК або їх болюсного або безперервного введення не надає жодній суміші жодних переваг [244]. Glenn і Wischmeyer [245] окремо проаналізували дослідження, в яких омега-3 ЖК застосовували у вигляді болюсного або безперервного вливання, і виявили, що безперервне вливання покращувало тривалість перебування в стаціонарі та на штучній вентиляції легенів; болюсне вливання, навпаки, не мало жодних переваг. Превентивне застосування тієї ж суміші в перших 3 дослідженнях у тяжкохворих пацієнтів з множинними ураженнями на штучній вентиляції легенів не продемонструвало жодних переваг [239]. У даному дослідженні мембранний вміст ЕПК і ДКГ був дуже низьким на початку дослідження і навряд чи поліпшився із застосуванням омега-3 ЖК і олії бурчника, тим самим маючи на увазі, що ми не знаємо точну кількість омега-3 ЖК, яку не-

обхідно вводити цій категорії пацієнтів. У ретроспективному аналізі дослідження MetaPlus [246], в якому ГЛН, ЕПК/ ДГК і антиоксиданти вводили хворим у критичному стані, лише зміна співвідношення ЕПК + ДГК/довголанцюгових тригліцеридів (ДЛТ) від початку дослідження до 4-го дня була статистично значимо пов’язаною з шестимісячною смертністю (відношення ризиків 1,18, 95% ДІ 1,02-1,35,  $P = 0,021$ ), що свідчить про шкідливий вплив цих поживних речовин у пацієнтів ВІТ. Слід зазначити, що цей шкідливий вплив не спостерігався в попередніх дослідженнях на пацієнтах з ГУЛ або РДСД.

### Рекомендація 33

Парентеральні ліпідні емульсії, збагачені ЕПК + ДГК (доза рибачого жиру 0,1-0,2 г/кг/добу), можна вводити пацієнтам, які отримують ПХ. Клас рекомендації: 0 – повний консенсус (100% згода)

### Коментар

Ми не проводили нових метааналізів, оскільки доступні попередні метааналізи, що включають дослідження 2000 року і пізніших періодів. З попередніх і недавніх рекомендацій [2, 29] зрозуміло, що слід уникати внутрішньовенного застосування жирових емульсій виключно на основі соєвої олії, багатой на 18-карбон омега-6 ЖК, через їхні ймовірні прозапальні ефекти. Порівняльні дослідження щоденного застосування ліпідних емульсій із відсутністю застосування не виявили жодних шкідливих ефектів, і, як і в попередніх методичних рекомендаціях ESPEN [2], ми радимо не затягувати із застосуванням і щодня проводити внутрішньовенні вливання ліпідних емульсій [247]. У продажу з’явилися альтернативні ліпідні емульсії, в тому числі джерела, які об’єднують оливкову олію, рибачий жир і кокосову олію (СЛТ) в різних комбінаціях. Метааналізи показали перевагу ліпідних емульсій, збагачених рибачим жиром або оливковою олією [248]. Dai і співавтори продемонстрували кращу виживаність, а також меншу тривалість перебування у стаціонарі [249]. Оливкова олія також мала перевагу перед соєвою олією з точки зору тривалості перебування в стаціонарі [250, 251]. Проте Umpierrez і співавтори [252] не виявили жодних відмінностей з точки зору захворюваності і смертності між оливковою і соєвою олією. Проспективні рандомізовані дослідження, що вклю-

чали хірургічних пацієнтів, госпіталізованих у ВІТ на період госпіталізації, продемонстрували меншу захворюваність у групі застосування риб'ячого жиру в порівнянні з іншими ліпідними емульсіями [253-258]. У багатоцентровому проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні Grau і співавтори продемонстрували достовірне зниження рівня інфікування з використанням ліпідної емульсії з доголандцюговими тригліцеридами (ДЛТ; соєва олія), СЛТ та риб'ячого жиру в порівнянні з однією лише ДЛТ/СЛТ емульсією [259]. Доступний огляд численних метааналізів [260], що порівнюють ці нові ліпідні емульсії між собою та з ліпідними емульсіями на основі соєвої олії, узагальнюючи багато проспективних порівняльних досліджень. Дослідження, проведені Palmer і співавторами [261], Chen і співавторами [262], Pradelli і співавторами [263], Manzanages і співавторами [264] та Zhu і співавторами [244], продемонстрували зниження тривалості перебування в стаціонарі, тоді як дослідження, проведені Manzanages і співавторами [264] та Zhu і співавторами [244], також продемонстрували зниження рівня інфекцій. Риб'ячий жир вводили хворим із сепсисом, демонструючи поліпшення показників захворюваності [265-267]. Тао і співавтори [268] встановили зниження тривалості перебування на штучній вентиляції легенів у септичних хворих, які внутрішньовенно отримували ліпідні емульсії, збагачені риб'ячим жиром, проте дослідження показали неоднорідність і малий розмір вибірки. Lu і співавтори [267], а також Manzanages і співавтори [269] повідомляли про аналогічні результати в інших метааналізах. Креуманн і співавтори [270] нещодавно проаналізували ефекти додаткового застосування ЕПК/ДГК порівняно з ДЛТ і ДЛТ/СЛТ у тяжкохворих пацієнтів і виявили значне поліпшення частоти інфікування. Проте багато з цих досліджень характеризувалися високою систематичною помилкою і низьким рівнем доказової бази. Рекомендації ASPEN [41] та ініціативи з контролю гострого сепсису [111] не визнають жодних переваг застосування нових ліпідних емульсій.

*3.15. Клінічне питання 15: Чи слід використовувати парентеральні мікроелементи та антиоксиданти у тяжкохворих пацієнтів?*

Мікроелементи і вітаміни зазвичай виконують безліч функцій у поєднанні: вони необхідні

для метаболізму вуглеводів, білків і ліпідів (тобто харчування), для імунітету та антиоксидантного захисту, для ендокринної функції, а також для синтезу ДНК, відновлення генів і клітинної сигналізації. Ці рекомендації обмежуються нутритивними і антиоксидантними аспектами.

### Рекомендація 34

Для забезпечення метаболізму субстрату необхідне щоденне забезпечення мікроелементів і вітамінів разом з ПХ.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (100% згода)

### Коментар

Як зазначено в методичних рекомендаціях 2009 року, забезпечення поживними елементами, що включають повний спектр мікроелементів і вітамінів, є невід'ємною частиною нутритивної підтримки [2]. Парентеральні та ентральні поживні суміші відрізняються тим, що наявні в продажу розчини для ПХ не містять мікроелементів з міркувань стабільності: для цього потрібно їх роздільне призначення [2]. Дослідження, що стосуються ПХ з мікроелементами або без них, відсутні, проте ці дослідження були б неетичними. Відсутність доказів не дозволяє нам надати рекомендації, але проведення випробувань вважалося б неетичним.

Під час запальної реакції виникає сильна нестача деяких мікроелементів і, отже, виникають складнощі у інтерпретації. Останні дані демонструють, що стабільно низькі концентрації цинку можуть стати важливим біомаркером сепсису [271].

Аналогічним чином, ми рекомендуємо забезпечити поповнення мікроелементів в умовах хронічного і гострого дефіциту. Безперервна замісна ниркова терапія протягом більше двох тижнів є новою причиною гострої нестачі мікроелементів і, зокрема, тяжкої недостатності міді, що може пояснювати небезпечні для життя ускладнення у пацієнтів, які потребують даної терапії [272].

### Рекомендація 35

Без підтвердженого дефіциту застосування антиоксидантів в якості високодозової монотерапії не рекомендується.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (96% згода)

## Коментар

Окислювальний стрес, який визначається як дисбаланс між збільшеним виділенням активних форм кисню та азоту і ендogenous антиоксидантними механізмами, спостерігається при тяжких критичних станах, що потребують штучної вентиляції легенів [273], таких як септичний шок, тяжкий панкреатит, РДСД, серйозні опіки і травми: це пов'язано з окисним пошкодженням білків і ліпідів [274]. До основних учасників механізмів антиоксидантного захисту належать мікроелементи-антиоксиданти, зокрема, мідь, селен, цинк, та вітаміни Е і С: їхній рівень циркуляції в цих умовах знижується нижче референтних значень [275-278] у поєднанні з інтенсивним запаленням.

На основі аналізу 15 РКВ [279], що свідчить про значне зниження інфекційних ускладнень і смертності, в методичних рекомендаціях ASPEN 2016 року [41] рекомендується забезпечення комбінації мікроелементів-антиоксидантів "в безпечних дозах" (тобто в 5-10 разів більше дієтичних норм споживання = ДНС). Рандомізоване європейське дослідження, не включене в даний аналіз, дозволяє припустити, що клінічний ефект комбінації антиоксидантів проявляється вже через п'ять днів застосування [280]. Цю короткочасну підтримку ендogenous антиоксидантної системи не слід плутати з добовими дозами мікроелементів і вітамінів, необхідних для застосування разом з ПХ [2]. Без підтвердженої тяжкої нестачі застосування доз, що у 10 разів перевищують ДНС, в клінічних умовах не рекомендовано.

Кількість випробувань ентерального введення антиоксидантних мікроелементів обмежена. В РКВ за участю 72 пацієнтів на штучній вентиляції легенів Howe і співавтори продемонстрували, що ентеральне застосування комбінації 1 г вітаміну С і 1000 міжнародних одиниць (МО) вітаміну Е призводить до скорочення тривалості перебування на штучній вентиляції легенів без впливу на тривалість перебування у стаціонарі або смертність [281].

Щодо застосування великих доз, селен і вітамін С будуть коментуватись окремо, оскільки їхні механізми дії відрізняються: Селен підтримує активність антиоксидантних ферментів сімейства глутатіонпероксидази, тоді як вітамін С переважно діє на ендотелій і мікроциркуляцію [277, 282].

**Селен:** Низький рівень селену в сироватці крові пов'язаний з інтенсивним запаленням,

органною недостатністю і несприятливим клінічним результатом у дітей і дорослих [283]. В умовах септичного шоку досліджена високодозова терапія селеном (1000-4000 мкг). У метааналізі, що включав 9 випробувань і 792 пацієнта з сепсисом, досліджували безпеку додавання селену і спостерігали важливу гетерогенність [284]: автори дійшли висновку, що при сепсисі дози селену, що перевищують добові потреби, можуть знизити рівень смертності. Відсутність ефекту добавки селену у випробуванні REDOXS [206], можливо, була обумовлена адекватністю селенового статусу у північно-американського населення порівняно з європейським населенням, яке характеризується нестачею селену на рівні, що межує з нормою [285]. Manzanares і співавтори [286] не виявили в метааналізі жодного покращення клінічного результату при моно- або комбінованій терапії, незалежно від застосування навантаження або наявності сепсису. Нещодавно було показано, що високодозова монотерапія селеном неефективна у зниженні рівня смертності у важливій німецькій когорті пацієнтів [287]. Оскільки селен виводиться нирками, застосування доз, що перевищують ДНС, при нирковій недостатності не рекомендується.

**Аскорбінова кислота (вітамін С):** У тяжкохворих пацієнтів спостерігаються низькі концентрації аскорбінової кислоти в крові [279]. Низька концентрація вітаміну С в плазмі крові пов'язана із запаленням, ступенем тяжкості органної недостатності і смертністю. Доклінічні дослідження демонструють, що висока доза вітаміну С може запобігти або відновити порушення мікроциркуляції крові шляхом інгібування активації нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат оксидази та індуцибельної синтази оксиду азоту [282,288]. Аскорбат також запобігає тромбін-індукованій агрегації тромбоцитів і експресії Р-селектину на поверхні тромбоцитів, запобігаючи утворенню мікротромбів [282]. Крім того, він відновлює судинні реакції на судинозвужувальні засоби, зберігає ендотеліальний бар'єр шляхом підтримки циклічної гуанілатфосфатази і перешкоджання фосфорилуванню, а також запобігає апоптозу [289]. Наостанок, висока доза вітаміну С може посилити антибактеріальний захист [275].

При великих опіках рання фаза реанімації характеризується масивним капілярним витоком і ендотеліальною дисфункцією, що викликає шок і органну недостатність. Реанімація

потерпілих від опіків за допомогою високих доз аскорбінової кислоти (66 мг/кг/год протягом 24 годин) була зареєстрована у 2000 році [289] та пізніше [290, 291] для зменшення всмоктування рідини. Подальші випробування тривають [292]: у 24 пацієнтів, рандомізованих до отримання вітаміну С у дозі 50-200 мг/кг/кг або плацебо, у пацієнтів з групи застосування аскорбінової кислоти не спостерігалось жодних несприятливих подій, пов'язаних з безпекою. Ці пацієнти продемонстрували швидке зменшення результатів за шкалою оцінки SOFA (відсутнє у пацієнтів з групи плацебо) одночасно зі значним зменшенням біомаркерів запалення (С-реактивного білка та прокальцитоніну). Нещодавно Malik і співавтори припустили, що введення високих доз вітаміну С, тіаміну і гідрокортизону знижувало смертність і запобігало виникненню поліорганної недостатності при важкому сепсисі та септичному шоці [278]. Дійсно, при ацидозі внаслідок сепсису аскорбат сприяє розчиненню мікротромбів в капілярах, тим самим сприяючи контролю мікроциркуляторних змін.

*3.16. Клінічне питання 16: Чи слід додатково застосовувати вітамін D у критично хворих пацієнтів?*

### **Рекомендація 36**

У критично хворих пацієнтів з визначеним низьким рівнем вітаміну D в плазмі крові (25 гідрокси-вітамін D < 12,5 нг/мл, або 50 нмоль/л) можна застосовувати добавку вітаміну D3.

Клас рекомендації: ПНП-консенсус (86% згода)

### **Рекомендація 37**

У критично хворих пацієнтів з визначеним низьким рівнем вітаміну D в плазмі крові (25 гідрокси-вітамін D < 12,5 нг/мл, або 50 нмоль/л) можна застосовувати високу разову дозу вітаміну D3 (500 000 МО) протягом тижня після госпіталізації.

Клас рекомендації: 0 – консенсус (86% згода)

### **Коментар до рекомендацій 36 і 37**

Вітамін D3 може в достатній кількості синтезуватись організмом людини під впливом сонячного сонячного світла за умови належного функціонування печінки і нирок. Вітамін D3 має ядерний рецептор, і під прямим або непрямим

контролем цього вітаміну знаходиться велика кількість генів. Нестача вітаміну D поширена у загальній популяції, маючи сезонний характер виникнення, тоді як низька концентрація вітаміну D в плазмі крові неодноразово спостерігалась у тяжкохворих пацієнтів. У останніх дефіцит був пов'язаний з несприятливим клінічним результатом [293], в тому числі надмірним рівнем смертності, довшим терміном перебування в стаціонарі, більш високою частотою виникнення сепсису і більш тривалим перебуванням на штучній вентиляції легенів [294].

Було проведено 7 рандомізованих випробувань додаткового застосування, включаючи 716 тяжкохворих дорослих пацієнтів: вони продемонстрували сприятливі наслідки зі зменшенням рівня смертності у порівнянні з плацебо [295,296] з періодом спостереження до 6 місяців після втручання. Побічних ефектів не спостерігалось. Дози під час проведення випробувань варіювалися між 200 000 і 540 000 одиниць і застосовувались ентерально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Ці дози значно перевищують рекомендовані добові норми споживання (ДНС) 600 МО/добу і засновані на демонстрації того, що використання ДНС призводить до пролонгованого часу нормалізації [297]: виникає потреба у навантажувальній терапії [298,299]. Необхідні для споживання дози повинні застосовуватись всім пацієнтам ВІТ, але було доведено, що вони не усувають низьку концентрацію вітаміну в плазмі крові. Проте на цій стадії можна застосовувати разову високу дозу (500 000 МО) на першому тижні, яка видається безпечною у пацієнтів з нестачею вітаміну D.

*3.17. Клінічне питання 17: нутритивна терапія в особливих умовах*

Наступні три рекомендації засновані на попередніх рекомендаціях, опублікованих Європейським товариством інтенсивної медицини (ESCIM) [15].

### **Рекомендація 38**

ЕХ слід відтермінувати

- у разі неконтрольованого шоку та нездатності досягти необхідних показників гемодинаміки і тканинної перфузії, тоді як ЕХ у низьких дозах можна розпочати, щойно шок буде контролюватися за допомогою рідин і вазопресорів/інотропів, не

випускаючи з уваги ознаки ішемії кишківника;

- у разі неконтрольованих гіпоксемії, гіперкапнії або ацидозу, що несуть загрозу для життя, тоді як ЕХ можна розпочинати у пацієнтів зі стабільною гіпоксемією, а також компенсованими або допустимими гіперкапнією і ацидозом;
- у пацієнтів з активною шлунково-кишковою кровотечею, тоді як ЕХ можна розпочинати, коли кровотеча зупинена і жодні ознаки повторної кровотечі не спостерігаються;
- у пацієнтів з вираженою ішемією кишківника;
- у пацієнтів з високопродуктивною кишковою фістулою у разі недосягнення належного, дистального до фістули, доступу харчування;
- у пацієнтів з абдомінальним компартмент-синдромом; і
- якщо об'єм шлункового аспірату перевищує 500 мл/6 год.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (100% згода)

### Рекомендація 39

ЕХ у низьких дозах слід застосовувати

- у пацієнтів, які отримують терапевтичну гіпотермію, із збільшенням дози після зігрівання;
- у пацієнтів з внутрішньочеревною гіпертензією без абдомінального компартмент-синдрому, тоді як тимчасове зменшення або припинення ЕХ слід розглядати у разі подальшого збільшення значень внутрішньочеревного тиску внаслідок ЕХ; та
- у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю при контрольованих гострих, безпосередньо загрозливих для життя метаболічних розладах із застосуванням стратегій підтримки печінки або без, незалежно від ступеня енцефалопатії.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (95,65% згода)

### Рекомендація 40

Раннє ЕХ слід застосовувати

- у пацієнтів, які отримують ЕКМО
- у пацієнтів з черепно-мозковою травмою
- у хворих з інсультом (ішемічним або геморагічним)
- у пацієнтів з травмою спинного мозку

- у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом
- у пацієнтів після операції на ШКТ
- у пацієнтів після операції на черевному відділі аорти
- у пацієнтів з травмою черевної порожнини з підтвердженою/відновленою цілісністю шлунково-кишкового тракту
- у пацієнтів, які отримують нейром'язові блокатори
- у пацієнтів, що отримують лікування в положенні лежачи на животі
- у пацієнтів із застосуванням методу “відкритого живота”
- незалежно від наявності кишкових шумів, якщо у пацієнтів з діареєю немає підозри на наявність ішемії або обструкції кишківника

Клас рекомендації: В – повний консенсус (95,83% згода)

### Коментар до рекомендацій 38-40

Ми схвалюємо керівні принципи ESICM, які сформулювали 17 рекомендацій на користь ініціювання раннього ЕХ (протягом 48 годин після надходження в ВІТ) і 7 рекомендацій на користь відтермінування ЕХ [15], як резюмовано в наших рекомендаціях 34-36. В метааналізах, проведених для формування методичних рекомендацій ESICM, раннє започаткування ЕХ зменшувало інфекційні ускладнення у невідібраних критично хворих пацієнтів, у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом та після операції на ШКТ, тоді як жодних доказів переваги раннього застосування ПХ або відстроченого ЕХ перед раннім застосуванням ЕХ не було виявлено в жодному з питань. Проте всі винесені рекомендації були слабкими через низьку якість доказів, причому більшість з них в кінцевому підсумку ґрунтувалися на експертному висновку [15].

*3.18. Клінічне питання 18: Особливі умови, не включені в рекомендації ESICM*

### НЕІНТУБОВАНІ ПАЦІЄНТИ

#### Рекомендація 41

У неінтубованих пацієнтів, які не досягають цільових значень енергії при пероральному харчуванні, застосування пероральних добавок слід розглядати в першу чергу, а згодом і ЕХ.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (96% згода)

#### Рекомендація 42

У неінтубованих пацієнтів з дисфагією можна розглядати можливість застосування продуктів харчування з адаптованою консистенцією. У разі підтвердження небезпеки ковтання слід застосовувати ЕХ.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (94% згода)

#### Рекомендація 43

У неінтубованих пацієнтів з дисфагією і дуже високим ризиком аспірації може застосовуватись постпілоричне ЕХ або, якщо це неможливо, тимчасове ПХ під час відновлення здатності ковтання з видаленим назоентеральним зондом.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (92% згода)

#### Коментар до рекомендацій 41–43

Пероральне споживання їжі часто призначають в умовах проведення інтенсивної терапії у 25 до 45% пацієнтів у перші чотири дні, але це не дає змоги задовольнити потреби організму в енергії і білку згідно з обстеженням пацієнтів ВІТ в рамках проекту “Nutrition Day” [5]. Ця популяція включає пацієнтів, допущених до моніторингу, пацієнтів, які отримують неінвазивну вентиляцію легенів, і пацієнтів після інтубації/трахеостомії.

**Пацієнти, що не перебувають на штучній вентиляції легенів:** Reeves і співавтори [300] описали енерговитрати і споживання білка пацієнтами з РДСД, які отримують неінвазивну вентиляцію легенів. Дане невелике обсерваційне дослідження продемонструвало, що пероральне споживання їжі було недостатнім, переважно із збільшенням часу перебування на неінвазивній вентиляції легенів, а також раніше під час їхньої госпіталізації. Загалом 78% пацієнтів досягли менше 80% потреб. З 150 пацієнтів, які потребували неінвазивної вентиляції легенів протягом більше 48 годин, 107 були не здатні до перорального споживання і отримували ентеральне харчування, що було пов'язано зі збільшенням розвитку ускладнень в дихальних шляхах і медіани тривалості перебування на неінвазивній вентиляції легенів [301]. Пацієнти, які потребують оксигенації високим потоком через носову канюлю,

були визнані в якості медично придатних для відновлення перорального харчування (78% з 50 пацієнтів), тоді як 22% продовжували харчування в інший спосіб [302]. З метою запобігання розвитку ускладнень перорального харчування автори рекомендували направляти пацієнтів, у яких є проблеми з ковтанням, на проведення оцінки ковтання [38].

Пероральне споживання їжі порушується **після екстубації**, і описана висока частота порушення ковтання (від 10 до 67,5%, в середньому близько 50%, незважаючи на різні терміни і методи оцінки дисфагії) [303]. Таке порушення ковтання після екстубації може тривати до 21 дня переважно у пацієнтів літнього віку і пацієнтів після тривалої інтубації. При цьому, на 21 день після екстубації 24% пацієнтів старшого віку продовжили харчування через зонд. Нещодавно, 29% від 446 пацієнтів ВІТ при виписці мали продовжене порушення ковтання після екстубації, а у деяких порушення ковтання після екстубації спостерігалось і через 4 місяці після виписки [305]. Ті ж автори, які описали інструменти діагностики розладу ковтання після екстубації, також пропонують згущувати консистенцію їжі для збільшення перорального споживання. Проте цей підхід не був валідований для застосування в ВІТ [305]. У чотирирічному спостереженні Kruser і Prescott [306] час до відомленого пацієнтами відновлення функції ковтання становив 3 місяці, але у 25% пацієнтів відновлення зайняло більше 6 місяців. Через тиждень у жодного з 50 пацієнтів, обстежених Peterson і співавторами [307], споживання не перевищувало 50% добових потреб, через що вони отримали призначення дієтотерапії.

Когортне дослідження показало, що більшість пацієнтів **після трахеостомії** повертаються до перорального споживання їжі, але час до початку перорального споживання залежить від збільшення часу до деканюляції, а збільшення часу до деканюляції залежить від збільшення тривалості перебування в стаціонарі [308]. Додаткове застосування ПХ не було широко вивчено в цій популяції.

#### НЕМІЧНІ ПАЦІЄНТИ

Немічні пацієнти можуть бути діагностовані при госпіталізації, а також під час перебування у ВІТ. Немічність – це клінічний синдром, при якому виникає 3 або більше з наступних критеріїв: 1. Нез'ясовна втрата ваги, 2. Повідомлене пацієнтом виснаження, 3. Слабкість (тест



на зусилля рук), 4. Повільна швидкість ходьби і 5. Низька фізична активність [19]. Конкретні критерії діагностики немічності під час перебування у ВІТ відсутні. Можуть спостерігатися поганий апетит і неналежне споживання їжі [19, 309]. Немічність частіше зустрічається у популяції пацієнтів літнього віку (50% у пацієнтів старше 80 років) і пов'язана з підвищеною смертністю. Вона відрізняється від недостатності харчування, як це продемонстровано в систематичному огляді, де проводили оцінку недостатності харчування і немічності: з 5447 пацієнтів літнього віку з 10 досліджень 2,3% мали недостатність харчування (згідно з міні-опитувальником нутритивного статусу), а 19,1% були немічними. 68% пацієнтів з недостатністю харчування були немічними, тоді як лише 8,4% немічних пацієнтів мали недостатність харчування [310]. У пацієнтів, що вижили, можна очікувати втрату автономії та збільшення періоду відновлення. Фізична функція може бути порушена протягом тривалого часу (більше 4 років). У нещодавньому систематичному огляді [311], що включав 10 обсерваційних досліджень за участю 3030 пацієнтів (927 немічних і 2103 фізично міцних пацієнтів), немічність була пов'язана з більш високою госпітальною смертністю (ВР 1,71; 95% ДІ 1,43, 2,05;  $P < 0,00001$ ;  $I^2 = 32\%$ ) і довгостроковою смертністю (ВР 1,53; 95% ДІ 1,40, 1,68;  $P < 0,00001$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Сукупна поширеність немічності становила 30% (95% ДІ 29-32%). Немічних пацієнтів з меншою ймовірністю виписували додому, ніж здорових (ВР 0,59; 95% ДІ 0,49, 0,71;  $P < 0,00001$ ;  $I^2 = 12\%$ ). Частота розвитку немічності також знижувалася у пацієнтів, які отримували ЕХ, збагачене омега-3 ЖК ЕПК [312]. У пацієнтів, які отримували  $>1$  г/кг білка на добу в перерахунок на 20% калорій, немічність розвивалася менш часто. Робоча група експертів ESPEN [313] рекомендує споживання 1,2-1,5 г білка/кг/добу у літніх людей, які мають нестачу харчування або схильні до ризику виникнення нестачі харчування через гостре або хронічне захворювання, та ще більше споживання білка для осіб з важкою хворобою або травмою”.

*3.19. Клінічне питання 19: Чи покращує ЕХ клінічні результати (зниження смертності, зменшення числа інфекцій) у дорослих септичних хворих порівняно з відсутністю харчування?*

*3.19.1. Клінічне питання 20: Чи покращує ЕХ клінічні результати (зниження смертності, зменшення числа інфекцій) у дорослих септичних хворих порівняно з ПХ?*

Наступна Рекомендація 44 дає відповіді на обидва клінічні питання 19 і 20.

#### **Рекомендація 44**

Раннє і прогресивне ЕХ слід застосовувати у септичних хворих після стабілізації гемодинаміки.

У разі протипоказань ЕХ слід замінити прогресивним ПХ. Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (94% згода)

#### **Коментар**

Метааналіз ентерального харчування в порівнянні з відсутністю харчування був неможливий через недостатність відповідних досліджень. Пов'язані зі стресом підвищені метаболічні потреби, що спостерігаються під час сепсису, були добре кількісно визначені і, ймовірно, сприятимуть розвитку недостатності харчування або посиловатимуть раніше існуючу недостатність харчування на момент надходження у ВІТ. Знаючи, що недостатність харчування пов'язана з несприятливими клінічними результатами, цілком ймовірно, що відсутність харчування є шкідливою або, принаймні, менш сприятливою для довгострокового клінічного результату, ніж нутритивна підтримка. Elke і співавтори [314] підтвердили цей висновок у вторинному аналізі великої нутритивної бази даних, що включає 2270 пацієнтів з сепсисом, пневмонією та з тривалістю перебування в ВІТ протягом більше трьох днів. Збільшення кількості споживання калорій і білка в день було пов'язано зі зниженням смертності протягом 60 днів і збільшенням числа днів незалежності від штучної вентиляції легенів. Методичні рекомендації в рамках компанії боротьби з сепсисом не пропонують застосування повного ЕХ, натомість пропонують призначати низькі дози ентерального годування протягом 1-го тижня перебування у ВІТ, забезпечуючи клас доказовості 2В. Проте дане твердження засноване на дослідженнях, не орієнтованих на пацієнтів з сепсисом.

Проведення метааналізу було неможливим через недостатність досліджень з цього питання (ентеральне харчування у порівнянні з парентеральним). Відповідне значення ЕХ і ПХ слід

обговорювати окремо для пацієнтів з сепсисом від пацієнтів з септичним шоком, оскільки шок може поставити під загрозу перфузію кишківника під час ентерального годування. Пацієнти з сепсисом на ЕХ мають вірогідність виникнення недостатності харчування через неналежну переносимість шлунково-кишковим трактом рідин і сумішей для харчування. Такий стан пов'язаний з розвитком прогресивно зростаючого енергетичного дефіциту, який представляє собою різницю між потребою в енергії і споживанням енергії, сильно корелює з ускладненнями та/або зниженням виживаності [87, 89, 315, 316]. На жаль, останні дослідження показали, що застосування ЕХ часто забезпечує близько половини вимірюваної енергії, витраченої за перший тиждень перебування в ВІТ; цей стан пов'язаний з підвищеним рівнем ускладнень пропорційно до дефіциту, набутого за час перебування у ВІТ [317]. Лише в одному дослідженні клінічних результатів у хворих сепсисом порівнювали “раннє” застосування ЕХ з енергетичним цільовим показником, досягнутим до 3-го дня після госпіталізації, з “пізнім” застосуванням ЕХ (без харчування до 3-го дня після надходження у ВІТ) і не виявили жодних відмінностей (виживаність або частота інфікування) [318]. Із застосуванням ЕХ пов'язаний ряд фізіологічних переваг, таких як збереження цілісності кишківника і проникності кишківника, а також знижена модуляція запальної відповіді та інсулінорезистентності [190]. У двох дослідженнях [56, 319] порівнювали відповідний ефект гіпокалорійного або трофічного ЕХ (близько 70% від прогнозованого енергетичного цільового значення) з ефектом повного ЕХн (є”80% від прогнозованого енергетичного цільового значення) і не виявили відмінностей з точки зору виживаності. З іншого боку, ПХ, як правило, дозволяє повністю покрити потреби в харчуванні навіть у перші дні перебування у ВІТ. Проте повне забезпечення потреб в енергії протягом перших трьох – чотирьох днів після надходження в ВІТ може бути небажаним, оскільки в перші дні стресу, пов'язаного з хворобою/травмою, спостерігається інтенсивне ендогенне виробництво енергетичного субстрату [320], і може відігравати роль відновлене годування. Такими ж були і висновки дослідження EPanIC, що включало понад 1000 септичних хворих [16]. Виходячи з цього, прагматичний підхід, як і раніше полягає в тому, щоб розглядати ЕХ в якості найбільш бажаного ва-

ріанту для нутритивної підтримки протягом перших трьох – чотирьох днів після надходження у ВІТ, з тим щоб уникнути переогодовування – стану, що має згубну дію на організм. Для тих пацієнтів, у яких ЕХ є нездійсненним або недостатнім через три дні, слід призначити ПХ для забезпечення приблизно половини прогнозованих або вимірюваних енергетичних потреб, а ЕХ слід призначити, щойно дозволить клінічний стан. Крім того, у тяжкохворих пацієнтів рекомендоване застосування білка у великих дозах. Weijs і співавтори повідомляли, що клінічний результат у септичних хворих не поліпшувався при застосуванні підвищеного (1,2 г/кг/добу) споживання білка в порівнянні з несептичними хворими [128, 321], проте шкоди також не виявлено.

### СЕПТИЧНИЙ ШОК

У пацієнтів з септичним шоком, які отримували вазопресори або інотропні засоби, жодна доказова відповідь не може бути запропонована, оскільки жодні інтервенційні дослідження на сьогоднішній день не повідомлялись. На патофізіологічній основі непереносимість ЕХ у пацієнтів з неконтрольованим шоком, ймовірно, буде дуже високою. Насправді, порушення вісцеральної перфузії, пов'язане з шоком, може потенційно погіршуватись далі при застосуванні ЕХ, оскільки травлення являє собою додаткове навантаження, теоретично здатне призвести до кишкової ішемії або некрозу [322]. Показано, що застосування ЕХ протягом перших 48 годин після госпіталізації у пацієнтів з неконтрольованим шоком менш сприятливе з точки зору виживаності, ніж його відстрочене застосування (через 48 годин після госпіталізації) у пацієнтів з успішною реанімацією і стабільними гемодинамічними показниками [323]. У нещодавньому дослідженні NUTRIREA-2 [64] 61% в групі ентерального харчування і 64% в групі парентерального харчування мали септичний шок. Жодних відмінностей між групами за рівнем смертності не відзначалось. Тим не менш, в групі раннього застосування ЕХ відзначалось значно більше ускладнень травлення, що вказує на необхідність уникати повного годування під час шоку, і що насправді ПХ може бути більш безпечним шляхом у деяких групах пацієнтів. Методичні рекомендації ESICM [15], а також наші методичні рекомендації (рекомендація 38) пропонують відкласти застосування ЕХ в таких випадках.

Оскільки результати досліджень залишаються суперечливими, у пацієнтів з сепсисом можна розглянути прагматичний підхід: частину (20-50%) повноцінної нутритивної підтримки слід розпочати якомога раніше, щоб “відкрити” ентєральний шлях, після чого слід поступово збільшувати кількість споживання, залежно від переносимості ШКТ, з метою досягнення оптимальної нутритивної підтримки, щойно пацієнти подолають гемодинамічні зміни при сепсисі, тобто через кілька днів після госпіталізації. Для тих пацієнтів із сепсисом, у яких ЕХ є нездійсненним протягом тривалого періоду (наприклад, втрата цілісності кишківника, тощо), після успішних реанімаційних заходів слід призначити ПХ для забезпечення приблизно половини прогнозованих або вимірюваних енергетичних потреб, а ЕХ слід призначити, щойно дозволить клінічний стан.

*3.20. Клінічне питання 21: Тяжкохворі пацієнти з хірургічними ускладненнями після операції на органах черевної порожнини або стравоході*

#### **Рекомендація 45**

У тяжкохворих пацієнтів після операції на органах черевної порожнини або стравоході можна надавати перевагу ранньому застосуванню ЕХ перед відстроченим застосуванням ЕХ.

Клас рекомендації: 0 – повний консенсус (96% згода)

#### **Рекомендація 46**

У тяжкохворих пацієнтів з хірургічними ускладненнями після операції на органах черевної порожнини або стравоході, які не можуть споживати їжу перорально, можна надавати перевагу застосуванню ЕХ (а не ПХ) у разі відсутності порушення цілісності або обструкції ШКТ або абдомінального компартмент-синдрому.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (96% згода)

#### **Рекомендація 47**

У разі неспроможності анастомозу, що не піддається виправленню, внутрішньої і зовнішньої фістули, доступ до годування, що знаходиться на відстані від такого дефекту, має призначатися для введення ЕХ.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (95,83% згода)

#### **Рекомендація 48**

У разі неспроможності анастомозу, що не піддається виправленню, внутрішньої і зовнішньої фістули, або у разі неможливості забезпечити дистальний доступ для годування, ЕХ слід припинити та розпочати ПХ.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (100% згода)

#### **Рекомендація 49**

У разі високопродуктивної стоми або фістули слід оцінити і, при необхідності, провести реінфузію хімусу або ентоероклізис.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (100% згода)

#### **Коментар до рекомендацій 45–49**

Ми провели метааналіз ЕХ у порівнянні з відсутністю харчування протягом перших 48 годин, який не виявив явної користі ЕХ у цій підгрупі пацієнтів, але спостерігалася тенденція до зменшення інфекційних ускладнень (ВР 0,47, ДІ 0,20, 1,07,  $p = 0,07$ ). Було виявлено два дослідження, присвячені ранньому застосуванню ЕХ у порівнянні з раннім застосуванням ПХ при плановій операції на верхніх відділах ШКТ [55, 56, 324] (див. Метааналіз VIII в розділі “Додаткові матеріали”).

Ми не виявили жодних РКВ щодо операцій при травмах черевної порожнини або (ускладнених) операцій на черевному відділі аорти, опублікованих з 2000 року. Більш ранні дослідження були узагальнені в останніх рекомендаціях [15].

У підгруповому аналізі дослідження ЕРАНІС порівнювали раннє та пізнє застосування ПХ у хворих з ускладненою легеневою/стравохідною та абдоміно-тазовою операцією. Спостерігалася зниження показників інфікування при ранньому застосуванні ПХ порівняно з пізнім (29,9% порівняно з 40,2%,  $P = 0,01$ ) без відмінностей в показниках смертності, тоді як всі ці пацієнти практично не отримували ЕХ протягом семи днів дослідження [16]. Останній висновок, швидше за все, слід інтерпретувати як шкідливий вплив раннього повноцінного годування, що також було продемонстровано в ряді інших нещодавніх досліджень.

Ми не виявили жодних РКВ, в яких порівнювали шлункове і постпілоричне ЕХ у пацієнтів після складної операції на органах черевної порожнини.

Ми не виявили жодних досліджень, присвячених впливу різних способів харчування в пе-

ріоди перебування в ВІТ, крім тих, що присвячені “ранньому” застосуванню.

Не маючи доказової бази, але виходячи із загальних міркувань і патофізіологічних міркувань, хірургічні ускладнення, що призводять до витоку вмісту шлунково-кишкового тракту в черевну порожнину, завжди повинні призводити до утримання/припинення ЕХ. Під час розвитку таких ускладнень у пацієнтів зазвичай розвивається значний дефіцит енергії. Тому необхідність ПХ слід розглядати на ранній стадії після проведення повторної операції, якщо така проблема явно не може бути вирішена протягом найближчих днів, але розпочинати ПХ слід при малій швидкості інфузії. В таких випадках слід застосовувати ентеральний доступ харчування, дистальний до місця витоку. В декількох описах клінічних випадків повідомлялося про ішемію тонкої кишки, пов’язану з раннім (в деяких випадках агресивним) ЕХ за допомогою хірургічної єюностомії [325, 326]. У цих випадках потрібен ретельний моніторинг абдомінальних симптомів, і рекомендується лише безперервне введення і повільне збільшення ЕХ через єюностомію.

Важливо відзначити, що наявність кишково-анастомозу або повторного анастомозу без витоку не повинно затримувати початок ЕХ.

Операція на стравоході зазвичай призводить до втрати функції нижнього сфінктера стравоходу і, отже, пов’язана зі значно підвищеним ризиком аспірації. Тому багато центрів застосовують стратегію “не через рот” стосовно ЕХ, використовуючи єюностомію. Ми встановили два РКВ, в яких розглядали раннє застосування ЕХ, використовуючи єюностомію, у пацієнтів після операції на стравоході (в одному випадку в групу дослідження увійшли пацієнти після операції на інших верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, що не обмежуються стравоходом [58]), припускаючи потенційно сприятливу дію на запальні стани при порівнянні з раннім застосуванням ПХ і зниження рівня інфікування при порівнянні з відстроченим застосуванням ЕХ [71]. Одне велике ретроспективне дослідження, в якому порівнювали раннє застосування ЕХ через хірургічну єюностомію з раннім застосуванням ПХ, продемонструвало менш небезпечні для життя ускладнення і менш тривале післяопераційне перебування в стаціонарі [327].

В багатьох випадках ускладнених операцій на органах черевної порожнини відзначається

порушення переносимості ЕХ у пацієнтів. Крім того, залежно від операції, може виникати порушення травлення та/або мальабсорбція. Тому необхідність (додаткового) ПХ слід розглядати своєчасно, щоб уникнути тривалого дефіциту харчування. У конкретних ситуаціях з високопродуктивною стоною або фістулою слід розглядати необхідність проведення реінфузії хімісу або ентеро/фістулоклізісу [328].

*3.21. Клінічне питання 22: Як годувати пацієнтів з травмою голови?*

### **Рекомендація 50**

Пацієнти з травмами повинні переважно отримувати раннє ЕХ замість раннього ПХ.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (96% згода)

### **Коментар**

Наш метааналіз, що включає три дослідження [62, 329, 330], показав зниження тривалості перебування в стаціонарі (ВР -0,47, ДІ -7,57, 1,71,  $p = 0,002$ ), тенденцію до зниження смертності (ВР 0,69, ДІ 0,39, 1,23,  $p = 0,21$ ), але не продемонстрував жодної різниці в частоті виникнення пневмонії при ранньому застосуванні ЕХ. (див. Метааналіз ІХ в розділі “Додаткові матеріали”).

Більшість пацієнтів з травмами не мають недостатності харчування при надходженні (6% СГО С), але у них може розвинути недостатність харчування під час перебування у ВІТ (збільшення СГО В) [331]. Ці пацієнти в групі ризику можуть бути не виявлені при оцінці за шкалою NUTRIC, оскільки відбувається значна втрата м’язової маси, яка корелює з тривалістю перебування в стаціонарі і тримісячним рівнем функціонування [332]. Більшість пацієнтів [230] недоїдають (отримують 58% потреби в енергії та 53% потреби в білку). Після виписки із лікарні дефіцит харчування зберігається [332]. Комран і співавтори [329] порівнювали раннє застосування ЕХ через назогастральний зонд з раннім застосуванням ПХ з подальшим застосуванням ЕХ у пацієнтів з множинними травмами і виявили значне зниження захворюваності на пневмонію і тривалості перебування в стаціонарі, але не рівня госпіталізації та смертності. При помірних черепно-мозкових травмах Justo Meirelles і співавтори [62] порівнювали ЕХ з ПХ після реанімації та не виявили суттєвої різниці в клінічних результатах. Fan і співавтори [330] порівнювали 3

групи: раннє ЕХ, раннє ПХ і ЕХ з подальшим додатковим ПХ. Смертність, ускладнення значно знизилися, а нутритивний статус і клінічні результати покращилися в групі раннього застосування ЕХ з додатковим ПХ [334]. Більш ранній метааналіз [335] показав, що раннє застосування ЕХ було пов'язано зі зниженням смертності. У цій популяції можна розглядати більш високе споживання білка, що досягає 1,5-2 г/кг/ добу, оскільки мають місце великі втрати білка (20-30 г/л) [336].

### 3.22. Клінічне питання 23: Як годувати пацієнтів з ожирінням?

#### Рекомендація 51

Пацієнтам з ожирінням можна застосовувати ізокалорійну дієту з високим вмістом білка, переважно, під контролем непрямой калориметрії та вимірювання втрат азоту в сечі.

Клас рекомендації: 0 – консенсус (89% згода)

#### Рекомендація 52

У пацієнтів з ожирінням споживання енергії контролюється непрямой калориметрією.

Доставка білка повинна контролюватись визначенням втрат азоту в сечі або безжирової маси тіла (використовуючи КТ або інші інструменти).

Якщо непрямая калориметрія недоступна, то у споживанні енергії можна орієнтуватися на “скориговану масу тіла”.

Якщо визначення втрат азоту в сечі або безжирової маси тіла недоступні, то споживання білка може становити 1,3 г/кг “скоригованої маси тіла”/добу.

Клас рекомендації: ПНП – консенсус (89% згода)

#### Коментар до рекомендацій 51 і 52

Пацієнти з надмірною масою тіла і ожирінням стали більш поширеним явищем в ВІТ паралельно зі збільшенням поширеності в популяції [337]. Представлені рекомендації [41] засновані на рандомізованих дослідженнях споживання гіпокалорійної дієти, проведених більше 20 років тому у менш ніж 50 пацієнтів, а також на моделях, заснованих на даних спостережень і узагальнених Dickerson і співавторами [336]. Межа ІМТ для більш низького забезпечення енергії та забезпечення високого

вмісту білка складала переважно 30 кг/м<sup>2</sup>. Пацієнти з надмірною вагою не розглядалися. Поширеність пацієнтів з ожирінням в ВІТ лише трохи вища, ніж в лікарні та в пов'язаних популяціях. Існує велика варіабельність у поширеності між країнами з більш ніж 39% і 37% пацієнтів з ожирінням (ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup>), присутніх у ВІТ і лікарняних палатах в США, 22% і 19% в Європі, 17% і 14% в Південній Америці та 10% і 7% в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні на основі даних проекту “Nutrition Day” [6, 337]. Такі великі відмінності можна пояснити різними стадіями епідемії ожиріння, а також відмінностями в генетичному та етнічному походженні. Крім того, межі для надмірної ваги і ожиріння повинні бути адаптовані до етнічного походження.

Гіпокалорійне харчування зазвичай розглядається, коли енергопостачання становить <70% від розрахованої потреби в енергії на основі ідеальної маси тіла. При гіпокалорійному харчуванні втрата 2-3 кг ваги на тиждень вважається прийнятною. Жодне систематичне дослідження безпечних меж для втрати ваги у пацієнтів ВІТ з надмірною вагою і ожирінням не зареєстровано. Крім того, гіпокалорійна нутритивна підтримка виявляється стандартом харчування для багатьох ВІТ [6].

Ми рекомендуємо, щоб вимірювання споживання енергії за допомогою непрямой калориметрії та втрати азоту в сечі визначало потреби в енергії та білку, оскільки прогностичні рівняння не є точними. Пацієнти з ожирінням, що визначаються на основі ІМТ, належать до гетерогенної групи пацієнтів. Високий ІМТ може бути пов'язаний з масою надмірно натренованих м'язів, як у бодібілдера на одному кінці спектра і саркопенічним ожирінням навіть із нижчою масою м'язів, ніж очікувалось би для конкретного росту, на іншому кінці. М'язова маса пацієнтів з ожирінням буде сильно залежати від рівня їхньої активності. Вік є ще одним фактором, який необхідно враховувати. Зазвичай м'язова маса є максимальною у віці між 25 і 35 років, після чого знижується. Таким чином, у людини похилого віку з такою ж масою тіла м'язова маса, ймовірно, буде нижчою.

Якщо непрямая калориметрія не доступна і екскреція азоту в сечі не визначена, ми пропонуємо використовувати ідеальну масу тіла в якості референтного значення ваги у пацієнтів з надмірною вагою або ожирінням. Багато методичних рекомендацій пропонують специфічні

порогові значення з ІМТ 30, 40 і 50 кг/м<sup>2</sup>, де стандартні суміші для харчування замінюються альтернативною сумішшю для потреб в енергії та білкові. Із збільшенням ІМТ зменшується частка тканин з меншим споживанням енергії та меншим оборотом білка. Таким чином, ми пропонуємо знизити енергозабезпечення у випадках, коли ІМТ вказує на надмірну вагу або ожиріння. Тоді референтна (скоригована) маса тіла повинна змінитися з фактичної маси тіла на ідеальну масу тіла при ІМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>. Ймовірно, використання в якості ідеальної маси тіла: 0,9 x зріст в см – 100 (чоловік) (або – 106 (жінка)) є досить точним, даючи загальну невизначеність. Такий підхід абсолютно ігнорував би метаболічні потреби жирової тканини і м'язів. Жирова тканина використовує 4,5 ккал/кг/добу, а м'язова – 13 ккал/кг/добу [338]. Частка м'язів в надмірній вазі осіб з ожирінням може становити близько 10%. Прагматичний підхід полягає в додаванні до ідеальної маси тіла зайвих 20-25% ваги (фактична маса тіла-ідеальна маса тіла) під час всіх розрахунків енергетичних потреб.

Деякі автори виступають за контрольоване недогодовування людей з ожирінням, забезпечуючи при цьому відносно велику дозу білка від 2 до 2,5 г/кг на добу (ідеальна маса тіла в якості референтного значення) [339]. Спостережувана втрата ваги у 2,7 кг на тиждень вважалася сприятливою, якщо можна було досягти азотного балансу. Залишається неясним, чи мають критично хворі пацієнти з надмірною вагою і ожирінням більш високу втрату азоту, ніж пацієнти з нормальним ІМТ після коригування на фактичну безжирову масу тіла.

Особливу увагу потрібно приділити додатковим метаболічним порушенням, таким як зниження переносимості глюкози, зміна ліпідного метаболізму, нестача мікроелементів і зниження моторики кишківника [340]. Рекомендації щодо раннього застосування ЕХ, шлунково-кишкової переносимості та поступового збільшення харчування протягом декількох днів застосовуються так само до пацієнтів з надмірною вагою і ожирінням, як і до всіх інших пацієнтів ВІТ.

### *3.23. Клінічне питання 24: Як повинна контролюватися нутритивна терапія під час перебування у ВІТ?*

Питання про моніторинг, як правило, не розглядається в методичних рекомендаціях з харчування, хоча це і є основним кроком для до-

сягнення успіху в будь-якій терапії. У спробі зменшити розрив між призначеною кількістю харчування і фактично доставленою, зокрема при ЕХ, ми пропонуємо стандартні операційні процедури, розроблені в окремому документі [197]. Основними цілями моніторингу дієтотерапії у ВІТ є:

- a) Гарантувати, щоб оптимальна нутритивна підтримка планувалась і забезпечувалась відповідно до призначення лікаря з точки зору досягнення цільових показників забезпечення енергії, білка і мікроелементів,
- b) Попередити або виявити будь-яке можливе ускладнення,
- c) Контролювати відповідь на годування та виявити синдром поновленого годування,
- d) Виявити дефіцити мікроелементів у пацієнтів з груп ризику.

### *3.24. Клінічне питання 25: Які лабораторні параметри слід контролювати?*

Дослідження, в яких порівнюють вимірювання лабораторних параметрів з відсутністю такого вимірювання, недоступні. Проте не потрібно жодних досліджень, щоб продемонструвати важливість лабораторних параметрів у запобіганні або виявленні тяжких ускладнень, таких як синдром поновленого годування або порушення функції печінки, пов'язане з харчуванням, а також у допомозі в досягненні нормоглікемії та нормальних значень електролітного балансу. Підкреслюється важливість моніторингу рівня фосфатів, калію і магнію при ініціюванні годування тяжкохворих пацієнтів. Тому більшість лабораторних рекомендацій, як і раніше, буде підкріплюватися низьким рівнем доказовості. В даних методичних рекомендаціях ми підкреслюємо важливість моніторингу рівня глюкози та запобігання синдрому поновленого годування. Інші рекомендації з моніторингу обговорюються в окремій статті [197].

## **ГЛЮКОЗА**

### **Рекомендація 53**

Рівень глюкози в крові слід вимірювати спочатку (після надходження до ВІТ або після початку штучного харчування) і принаймні кожні 4 години протягом перших двох днів в цілому.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (93% згода)

**Рекомендація 54**

Інсулін призначають, коли рівень глюкози перевищує 10 ммоль/л.

Клас рекомендації: А – повний консенсус (93% згода)

**Коментар до рекомендацій 53 і 54**

Питання про пов'язану зі стресом гіперглікемію є предметом інтенсивних дебатов протягом двох десятиліть. Ідеальний цільовий рівень глюкози в крові здається малодосяжним, якщо не визначені фактори, пов'язані з пацієнтом (наприклад, наявність попереднього діабету, неврологічного порушення), лікуванням (кількість і шлях забезпечення калорій), а також з часом, що минув з моменту травми. Ряд обсерваційних досліджень підтвердив міцний зв'язок між гіперглікемією тяжкого ступеня (>180 мг/дл, 10 ммоль/л) [341], вираженою глікемічною варіабельністю (коефіцієнт варіації >20%) [342,343], легкою гіпоглікемією (<70 мг/дл, 3,9 ммоль/л) [344] і підвищеним рівнем смертності. Проте проспективні випробування залишаються непереконливими через відмінності в практиці та труднощі у досягненні безпечного і ефективного глікемічного контролю. Цільове глікемічне значення, пов'язане з найкращим відкоригованим клінічним результатом, коливається від 80-150 до 140-180 мг/дл (7,8-10 ммоль/л), що відрізняється від фактично досягнутого рівня глюкози в крові [345].

Тому дані рекомендації пропонують починати інсулінотерапію, коли рівень глюкози в крові перевищує 150 [333] або 180 мг/дл (10 ммоль/л) [346]. Контроль рівня глюкози в крові є необхідним і повинен бути націлений на концентрацію 6-8 ммоль/л, яка, як було показано, пов'язана з поліпшенням клінічного результату [347-352]. Незважаючи на слабку доказовість, немає жодних обґрунтувань на підтримку іншого цільового рівня глюкози в крові. Моніторинг рівня глюкози крові обговорюється в окремій статті, присвяченій моніторингу [197].

Нестабільні пацієнти можуть потребувати частіших вимірювань, тоді як частоту зазвичай можна зменшувати у разі досягнення стабільної фази, зазвичай через 48 годин.

Процес глікемічного контролю включає в себе кілька етапів [353]:

- Забір крові: переважно центральна венозна або артеріальна. Слід уникати капілярних проколів у критично хворих пацієнтів

- Глюкометр: автоматизовані прилади, призначені для надання медичної допомоги, не валідовані для використання у тяжкохворих, оскільки існує кілька перешкод. Використання аналізатора газів крові або центральних лабораторних аналізаторів (на основі гексокінази) має важливе значення
- Інсулін: внутрішньовенне і безперервне введення у разі продовження нутритивної підтримки (ентеральної або парентеральної) за допомогою електричного шприца
- Алгоритм застосування інсуліну: динамічна шкала, а не визначення дози інсуліну залежно від рівня гіперглікемії

Як уникнути гіпо- і гіперглікемії під час нутритивної підтримки?

Слід уникати важкої гіперглікемії, легкої гіпоглікемії і високої глікемічної варіабельності в результаті сильних і послідовних асоціацій, про які повідомляється в когортних дослідженнях, між кожним з цих доменів дисглікемії та скоригованою смертністю і захворюваністю. Використання нижньої межі цільового діапазону >90 мг/дл і динамічних шкал для титрування дози вливання інсуліну видається розумною стратегією, яку необхідно адаптувати до місцевих умов. Уникнення внутрішньовенного вливання великої кількості глюкози (>3-4 мг/кг/хв), ймовірно, також заслуговує рекомендації.

Як правило, гіперглікемію можна лікувати збільшеними дозами інсуліну, але завжди слід враховувати достатнє введення вуглеводів, коли високі потреби в інсуліні (що перевищують 6 од/год) зберігаються протягом більше 24 годин. У рідкісних випадках може розглядатися питання про тимчасове скорочення годування. Такі рекомендовані межі є довольними і не ґрунтуються на доказах, тому необхідний індивідуальний підхід для диференціювання можливих причин для високих потреб інсуліну (постачання калорій, інфекції, застосування стероїдів тощо) і тлумачення тенденцій.

**ЕЛЕКТРОЛІТИ****Рекомендація 55**

Рівень електролітів (калій, магній, фосфати) слід вимірювати не рідше одного разу на день протягом першого тижня.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (92% згода)

**Рекомендація 56**

У пацієнтів з гіпофосфатемією внаслідок синдрому поновленого годування (< 0,65 ммоль/л або зниження > 0,16 ммоль/л) рівень електролітів слід вимірювати 2-3 рази на день і, у разі необхідності, нормалізувати.

Клас рекомендації: ПНП – повний консенсус (100% згода)

**Рекомендація 57**

У пацієнтів з гіпофосфатемією внаслідок синдрому поновленого годування постачання енергії слід обмежити протягом 48 годин, а потім поступово збільшувати.

Клас рекомендації: В – повний консенсус (100% згода)

**Коментар до рекомендацій 55 – 57**

Синдром поновленого годування можна визначити як потенційно небезпечні для життя переміщення рідин і електролітів в організмі, що можуть виникати у пацієнтів з недостатністю харчування, які отримують штучне поновлене харчування. Кожний випадок синдрому поновленого годування – потенційно летального стану [354] – повинен бути виявлений на ранній стадії для запобігання ускладнень [355]. Тому при госпіталізації необхідно проводити оцінку нутритивного статусу та встановити графік вимірювання рівнів електролітів, в тому числі фосфатів. Дослідження, в яких порівнюють визначення лабораторних параметрів з відсутністю таких визначень, недоступні. Проте визначення лабораторних параметрів має важливе значення у запобіганні або виявленні тяжких ускладнень, таких як синдром поновленого годування або порушення функції печінки, пов'язане з харчуванням, а також допомагає у досягненні нормоглікемії та нормальних значень електролітного балансу. Повторні вимірювання фосфору, калію та магнію під час ініціювання годування у тяжкохворих пацієнтів мають важливе значення для виявлення розвитку синдрому поновленого годування, особливо тому, що серед тяжкохворих пацієнтів порушення електролітного балансу при поновленому годуванні не обмежуються пацієнтами з вираженою недостатністю харчування. Виникнення гіпофосфатемії внаслідок поновленого годування можна розглядати як попереджувальний сигнал. В одному РКВ Doig і співавтори продемонстрували, що протокольоване обмеження калорій

протягом 48 годин у пацієнтів з розвинутою гіпофосфатемією при поновленому годуванні поліпшувало виживаність, незважаючи на однакове додавання фосфатів в обох групах [141].

У разі прогнозованого або виявленого синдрому поновленого годування слід розглядати можливість повільного досягнення цільового рівня енергії протягом перших 72 годин, що також зветься обмеженням калорій, з метою полегшення контролю порушень електролітного балансу [356]. Важливо відзначити, що, незважаючи на часте вимірювання рівня калію у критично хворих пацієнтів, вимірювання рівня фосфату здійснюється рідше. Вчасно невиявлений швидкий розвиток тяжкої гіпофосфатемії може призвести до смерті після ініціювання годування, оскільки у пацієнтів, що надходять у ВІТ, часто відзначається недостатність харчування до або під час госпіталізації [84]. Вчасно невиявлені порушення електролітного балансу можуть пояснити різке збільшення ранньої смертності, пов'язаної з інтенсивним годуванням в дослідженні INTACT, що включало пацієнтів з ГУЛ, які не отримували харчування протягом 6-8 днів до втручання [134, 145]. Нещодавнє дослідження обмеження калорійності на ранньому етапі продемонструвало, що зміни електролітного балансу менш вірогідні при обережному введенні годування [357]. Це було підтверджено одним ретроспективним дослідженням [358].

**4. ВИСНОВКИ**

Нутритивна терапія у тяжкохворих пацієнтів залишається складним питанням. Проте численні опубліковані дослідження дозволили нам поліпшити оцінку потреб пацієнтів протягом усього їх перебування у ВІТ вкупі з кращим розумінням фізіології. Відсутність досліджень, орієнтованих на раннє або тривале перебування у ВІТ, не дозволяє нам визначити точні рекомендації щодо призначення харчування в цих умовах. Пацієнти ВІТ не є однорідною групою, тому запропонувати унікальні рекомендації для кожного пацієнта і кожної ситуації неможливо. Слід враховувати кожний діагноз, кожний період часу (ранній, після реанімації, стабілізований, тривале перебування) та будь-які супутні ускладнення. Проте, даний документ, заснований на кращих сучасних знаннях і фактичних даних, містить ряд рекомендацій по харчуванню в найбільш поширених



клінічних ситуаціях, що зустрічаються в повсякденній практиці у ВІТ.

### ПОДЯКИ

Ми високо цінуємо і дякуємо Heleen M Oudemans-van Straaten за критичний і корисний огляд рукопису.

### ДОДАТОК А. ДОДАТКОВІ ДАНІ

Додаткові дані, пов'язані з цією статтею, можна знайти за посиланням: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>.

### ПОСИЛАННЯ

- [1] Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz D.E., Hiesmayr M., Jollier P., Kazandjiev G., et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin. Nutr.* 2006;25:210-23.
- [2] Singer P., Berger M.M., Van den Berghe G., Biolo G., Calder P., Forbes A., et al. ESPEN guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009;33: 246-51.
- [3] Bischoff S.C., Singer P., Koller M., Barazzoni R., Cederholm T., Van Gossum A. Standard operating procedures for the ESPEN guidelines and consensus papers. *Clin. Nutr.* 2015;34:1043-51.
- [4] Singer P., Weinberger H., Tadmor B. Which nutrition regimen for the co-morbid complex intensive care unit patient? *World Rev Nutr Diet* 2013;105: 169-74.
- [5] Wischmeyer P.E. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery. *Crit Care* 2017;21(Suppl. 3):316.
- [6] Bendavid L., Singer P., Theilla M., Themessl-Huber M., Sulz I., Mouhiedienne M., et al. Nutrition Day ICU: a 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin. Nutr.* 2017;36:1122-9.
- [7] National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National institute for Health and Clinical Excellence; November 2012. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
- [8] Mantel N., Haenzel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1959;22:19-748.
- [9] Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 2003;327: 557-60.
- [10] Review manager (RevMan) [computer program]. Version [6.6]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
- [11] <http://gdt.guidelinedevelopment.org>.
- [12] Zapletal E., Lemaître D., Menard J., Degoulet P. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ* 1996;312:426-9.
- [13] Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C., et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 2016;34:334-40.
- [14] Peterson C.M., Thomas D.M., Blackburn G.L., Heymseld S.B. Universal equation for estimating ideal body weight and body weight at any BMI. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103:1197-203.
- [15] Reintam Blaser A., Starkopf J., Alhazzani W., Berger M.M., Casaer M.P., Deane A.M., et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESCIM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017;43:380-98.
- [16] Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., Wouters P.J., Schetz M., Meyfroidt G., et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N. Engl. J. Med* 2011;365:506-17.
- [17] National Institute of Clinical Excellence. Nutritional support in adults: oral, enteral and parenteral nutrition. London, UK: NICE; 2006. NICE guidelines CG32.
- [18] McDermid R.C., Stelfox H.T., Bagshaw S.M. Frailty in the critically ill: a novel concept. *Crit Care* 2011;15:301.
- [19] Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci* 2001;56:M146-56.
- [20] Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., Bauer J., Van Gossum A., Klek S., et al. Diagnostic criteria for malnutrition: an ESPEN consensus statement. *Clin. Nutr.* 2015;34:335-40.
- [21] Mogensen K.M., Robinson M.K., Casey J.D., Gunasekera N.S., Moromizato T., Rawn J.D., et al. Nutritional status and mortality in the critically ill. *Crit. Care Med.* 2015;43:2605-15.
- [22] Detsky A.S., Baker J.P., Mendelson R.A., Wolman S.L., Wesson D.E., Jeejeebhoy K.N. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *J. Parenter Enteral Nutr.* 1984;8:153-9.
- [23] Sheean P.M., Peterson S.J., Chen Y., Liu D., Lateef O., Braunschweig C.A. Utilizing multiple methods to classify malnutrition among elderly patients admitted to the medical and surgical intensive care units (ICU). *Clin. Nutr.* 2013;32:752-7.
- [24] Cederholm T., Jensen G.L., Correia I., Gonzales M.C., Fukushima R., Higashiguchi T., et al. The GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin. Nutr.* 2018 (in press).
- [25] Colman A., Peterson S., Roehl K., Roosevelt H., Sowa D. Use of 3 tools to assess nutrition risk in the intensive care unit. *J Parenter Enteral Nutr* 2015;39: 28-33.
- [26] Rockwood K., Song X., MacKnight C., Bergman H., Hogan D.B., McDowell I., et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2015;173:489-95.
- [27] Studenski S.A., Peters K.W., Alley D.E., Cawthon P.M., McLean R.R., Harris T.B., et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and estimates. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014;69: 547-58.
- [28] Wischmeyer P., San-Millan I. Winning the war against ICU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology. *Crit Care* 2015;19:S6.
- [29] Looijaard W.G., Dekker I.M., Stapel S.N., Girbes A.R., Twisk J.W., Oudemans-van Straaten H.M., et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2016;20:386.
- [30] Thibault R., Makhlof A.M., Mulliez A., Gonzalez M.C., Kekstad G., Kupczyk K., et al. Fat-free mass at admission predicts 28-day mortality in intensive care unit patients: the international prospective observational study PHASE ANGLE PROJECT. *Intensive Care Med* 2016;42:1445-53.
- [31] Puthucherry Z.A., Rawal J., McPhail M., McPhail M., Connolly B., Ratnayake G., et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;310:1591-600.
- [32] Lad U.P., Satyanarayana P., Shisode-Lad S., Siri C.C., Kumari N.R. A study of the correlation between the body mass index, the body fat percentage, the handgrip strength and the handgrip endurance in underweight, normal weight and overweight adolescents. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013;7:51-4.
- [33] Fan E., Ciesla N.D., Truong A.D., Bhoopathi V., Zeger S.L., Needham D.M. Inter rate reliability of manual muscle strength testing in ICU survivors and simulated patients. *Intensive Care Med.* 2010;36:1038-43.
- [34] Savalle M., Gillaizeau F., Maruani G., Puymirat E., Bellenfant F., Houillier P., et al. Assessment of body cell mass at bedside in critically ill patients. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 2012;303:E389-96.
- [35] Kuchnia A., Earthman C., Teigen L., Cole A., Mourtzakis M., Paris M., et al. Evaluation of bioelectrical impedance analysis in critically ill patients: results of a multicenter prospective study. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2017;41:1131-8.
- [36] Ringaitiene D., Gineityte D., Vicka V., Zvirblis T., Norkiene I., Sipylaite J., et al. Malnutrition assessed by phase angle determines outcomes in low-risk cardiac surgery patients. *Clin Nutr* 2016;35:1328-32.
- [37] da Silva T.K., Berbigier M.C., Rubin B. de A., Moraes R.B., Corrka Souza G., Schweigert Perry I.D. Phase angle as a prognostic marker in patients with critical illness. *Nutr Clin Pract* 2015;30:261-5.

- [38] Lee Y., Kwon O., Shin C.S., Lee S.M. Use of bioelectrical impedance analysis for the assessment of nutritional status in critically ill patients. *Clin Nutr Res* 2015;4:32-40.
- [39] Reis de Lima e Silva R., Porto Sabino Pinho C., Galvão Rodrigues I., Gildo de Moura Monteiro Junior J. Phase angle as an indicator of nutritional status and prognosis in critically ill patients. *Nutr. Hosp.* 2014;31:1278-1278.
- [40] Braunschweig C.A., Sheean P.M., Peterson S.J., Gomez-Perez S., Freels S., Lateef O., et al. Exploitation of diagnostic computed tomography scans to assess the impact of nutrition support on body composition changes in respiratory failure patients. *J. Parenter Enteral Nutr* 2014;38:880-5.
- [41] Taylor B.E., McClave S.A., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson DR, Braunschweig C, et al. 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.). *Crit. Care Med.* 2016;44:390-438.
- [42] Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O., Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002); a new method based on analysis of controlled clinical trials. *Clin. Nutr.* 2003;22:321-36.
- [43] Heyland D.K., Dhaliwal R., Jiang X., Day A.G. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care* 2011;15:R268.
- [44] Elia M. The 'MUST' report. Nutritional screening for adults: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the 'Malnutrition Universal Screening Tool' (MUST) for adults. Redditch, UK: BAPEN; 2003.
- [45] Arabi Y.M., Aldawood A.S., Al-Dorzi H.M., Tamim H.M., Haddad S.H., Jones G., et al. PermiT trial group: permissive underfeeding or standard enteral feeding in high and low nutritional risk critically ill adults: post-hoc analysis of the PermiT trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195:652-62.
- [46] Arabi Y.M., Preiser J.C. A critical view on primary and secondary outcome measures in nutrition trials. *Intensive Care Med.* 2017;43:1875-7.
- [47] Lew C.C., Yandell R., Fraser R.J., Chua A.P., Chong M.F., Miller M. Association between malnutrition and clinical outcomes in the intensive care unit: a systematic review. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2017;41:744-58.
- [48] Canales C., Elsayes A., Yeh D.D., Belcher D., Nakayama A., McCarthy C.M., et al. Nutrition Risk in critically ill versus the Nutritional Risk Screening 2002: are they comparable for assessing risk of malnutrition in critically ill patients? *J Parenter Enteral Nutr* 2018 May 30. <https://doi.org/10.1002/jpen.1181> [Epub Ahead of print].
- [49] Jolliet P., Pichard C., Biolo G., Chiolerio R., Grimble G., Leverve X., et al. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. *Clin Nutr* 1999;18:47-56.
- [50] Minard G., Kudsk K.A., Melton S., Patton J.H., Tolley E.A. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2000;24:145-9.
- [51] Peck M.D., Kessler M., Cairns B.A., Chang Y.H., Ivanova A., Schooler W. Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. *J. Trauma* 2004;57:1143-8.
- [52] Nguyen N.Q., Fraser R.J., Bryant L.K., Burgstad C., Chapman M.J., Bellon M., et al. The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:1469-74.
- [53] Moses V., Mahendri N.V., John G., Peter J.V., Ganesh A. Early hypocaloric enteral nutritional supplementation in acute organophosphate poisoning—a prospective randomized trial. *Clin Toxicol* 2009;47:419-24.
- [54] Chourdakis M., Kraus M.M., Tzellos T., Sardeli C., Pefoulidou M., Vassilakos D., et al. Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2012;36:108-1016.
- [55] Pupelis G., Selga G., Austrums E., Kaminski A. Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* 2001;17:91-4.
- [56] Malhotra A., Mathur A.K., Gupta S. Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomized study. *J. Postgrad. Med.* 2004;50:102-6.
- [57] Kaur N., Gupta M.K., Minocha V.R. Early enteral feeding by nasoenteric tubes in patients with perforation peritonitis. *World J. Surg.* 2005;29:1023-8.
- [58] Barlow R., Price P., Reid T.D., Hunt S., Clark G.W., Havard T.J., et al. Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection. *Clin. Nutr.* 2011;30:560-6.
- [59] Bakker O.J., van Brunschot S., van Santvoort H.C., Besselink M.G., Bollen T.L., Boermeester M.A., et al. Dutch pancreatitis study group early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:1983-93.
- [60] Lam N.N., Tien N.G., Khoa C.M. Early enteral feeding for burned patients—an effective method which should be encouraged in developing countries. *Burns* 2008;34:192-6.
- [61] Altintas N.D., Aydin K., Tırkoplu M.A., Abbasoğlu O., Topeli. Effect of enteral versus parenteral nutrition on outcome of medical patients requiring mechanical ventilation. *Nutr. Clin. Pract.* 2011;26:322-9.
- [62] Justo Meirelles C.M., de Aguiar-Nascimento JE. Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomized trial. *Nutr Hosp* 2011;26:1120-6.
- [63] Harvey S.E., Parrott F., Harrison D.A., Bear D.E., Segaran E., Beale R., et al. CALORIES Trial Investigators. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:1673-84.
- [64] Reignier J., Boisrame-Helms J., Brisard L., Lascarrou J.B., Ait Hssain A., Anguel N., et al. NUTRIREA-2 Trial Investigators; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) group: Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 2018;391:133-43.
- [65] Bozetti F., Braga M., Gianotti L., Gavazzi C., Mariani L. Post operative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001;358:1487-92.
- [66] Gupta R., Patel K., Calder P.C., Yaqoob P., Primrose J.N., Johnson C.D. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (Apache II equal or = 6). *Pancreatology* 2003;3:406-13.
- [67] Eckerwall G.E., Axelsson J.B., Andersson R.G. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study. *Ann Surg.* 2006;244:959-65.
- [68] Petrov M.S., Kukosh M.V., Emelyanov N.V. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total parenteral nutrition. *Dig Surg* 2006;23:336-45.
- [69] Sun J.K., Mu X.W., Li W.Q., Tong Z.H., Li J., Zheng S.Y. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J. Gastroenterol* 2015;19:917-22.
- [70] Boelens P.G., Heesakkers F.F.B.M., Luyer M.D.P., van Barneveld K.W.Y., de Hingh I.H.J.T., Nieuwenhuijzen G.A.P., et al. Reduction of post operative ileus by early enteral nutrition in patients undergoing major rectal surgery: prospective, randomized, controlled study. *Ann Surg.* 2014;259:649-55.
- [71] Aiko S., Yoshizumi Y., Sugiura Y., Matsuyama T., Naito Y., Matsuzaki J., et al. Beneficial effects of immediate enteral nutrition after esophageal cancer surgery. *Surg Today* 2001;31:971-8.
- [72] Dhaliwal R., Cahill N., Lemieux M., Heyland D.K. The Canadian Critical Care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. *Nutr Clin Pract* 2014;29:29-43.

- [73] Elke G., van Zanten A.R.H., Lemieux M., McCall M., Jeejeebhoy K.N., Kott M., et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care* 2016;20:117.
- [74] MacLeod J.B., Lefton J., Houghton D., Roland C., Doherty J., Cohn S., et al. Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. *J. Trauma* 2007;63:57-61.
- [75] Serpa L.F., Kinura M., Faintuch J., Ceconello I. Effects of continuous versus bolus infusion of enteral nutrition in critical patients. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo* 2003;58:9-14.
- [76] Evans D.C., Forbes R., Jones C., Cotterman R., Njoku C., Thongrong C., et al. Continuous versus bolus tube feeds: does the modality affect glycemic variability or insulin requirements? *J. Am. Coll. Surg.* 2013;17:S57-8.
- [77] Rhoney D.H., Parker Jr. D., Formea C.M., Yap C., Coplin W.M. Tolerability of bolus versus continuous gastric feeding in brain-injured patients. *Neurol Res* 2002;24:613-20.
- [78] Tavares de Araujo V.M., Gomez P.C., Caporossi C. Enteral nutrition in critical patients; should the administration be continuous or intermittent? *Nutr Hosp* 2014;29:563-7.
- [79] Chowdhury A.H., Murray K., Hoad C.L., Costigan C., Marciani L., Macdonald I.A., et al. Effects of bolus and continuous nasogastric feeding on gastric emptying, small bowel water content, superior mesenteric artery blood ow, and plasma hormone concentrations in healthy adults: a randomized crossover study. *Ann. Surg.* 2016;263:450-7.
- [80] Argilera-Martinez R., Ramis-Ortega E., Carratala-Munuera C., Fernandez-Medina J.M., Saiz-Vinuesa D., Barrado-Narvion J. Effectiveness of continuous enteral nutrition versus intermittent enteral nutrition in intensive care patients: a systematic review. *JBI Database Syst. Rev. Implement. Rep.* 2014;12:281-317.
- [81] Evans D.C., Forbes R., Jones C., Cotterman R., Njoku C., Thongrong, et al. Continuous versus tube feeds: does modality affect glycemic variability, tube feeding volume, caloric intake or insulin utilization? *Int J Crit Illness Inj Sci* 2016;6:9-15.
- [82] Patel J.J., Rosenthal M.D., Heyland D.K. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2018;21:116-20.
- [83] Kearns P.J., Chin D., Mueller L., Wallace K., Jensen W.A., Kirsch C.M. The incidence of ventilator-associated pneumonia and success in nutrient delivery with gastric versus small intestinal feeding: a randomized clinical trial. *Crit. Care Med.* 2000;28:1742-6.
- [84] Boivin M.A., Levy H. Gastric feeding with erythromycin is equivalent to transpyloric feeding in the critically ill. *Crit. Care Med.* 2001;29:1916-9.
- [85] Neumann D.A., DeLegge M.H. Gastric versus small-bowel tube feeding in the intensive care unit: a prospective comparison of efficacy. *Crit. Care. Med.* 2002;30:1436-8.
- [86] Davies A.R., Morrison S.S., Bailey M.J., Bellomo R., Cooper D.J., Doig G.S., et al. ENTERIC Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness. *Crit Care Med* 2012;40:2342-8.
- [87] Singh N., Sharma B., Sharma M., Sachdev V., Bhardwaj P., Mani K., et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012;41:153-9.
- [88] Friedman G., Flóvia Couto C.L., Becker M. Randomized study to compare nasojejunal with nasogastric nutrition in critically ill patients without prior evidence of altered gastric emptying. *Indian J Crit Care Med* 2015;19:71-5.
- [89] Wan B., Fu H., Yin J. Early jejunal feeding by bedside placement of a nasointestinal tube significantly improves nutritional status and reduces complications in critically ill patients versus enteral nutrition by a nasogastric tube. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2015;24:51-7.
- [90] Huang H.H., Chang S.J., Hsu C.W., Chang T.M., Kang S.P., Liu M.Y. Severity of illness influences the efficacy of enteral feeding route on clinical outcomes in patients with critical illness. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2012;112:1138-46.
- [91] Acosta-Escribano J., Fernández-Vivas M., Grau Carmona T., Caturla-Such J., Garcia-Martinez M., Menendez-Mainer A., et al. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med* 2010;36:1532-9.
- [92] White H., Sosnowski K., Tran K., Reeves A., Jones M. A randomised controlled comparison of early post-pyloric versus early gastric feeding to meet nutritional targets in ventilated intensive care patients. *Crit. Care.* 2009;13:R187.
- [93] Davies A.R., Froomes P.R., French C.J., Bellomo R., Gutteridge G.A., Nyulasi I., et al. Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit. Care. Med.* 2002;30:586-90.
- [94] Montejo J.C., Grau T., Acosta J., Ruiz-Santana S., Planas M., Garcia-De-Lorenzo A., et al. Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:796-800.
- [95] Heyland D.K., Drover J.W., MacDonald S., Novak F., Lam M. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. *Crit. Care. Med.* 2001;29:1495-501.
- [96] Day L., Stotts N.A., Frankfurt A., Stralovich-Romani A., Volz M., Muwaswes M., et al. A pilot study. *J. Neurosci. Nurs.* 2001;33(148-9):155-9.
- [97] Esparza J., Boivin M.A., Hartshorne M.F., Levy H. Equal aspiration rates in gastrically and transpylorically fed critically ill patients. *Intensive Care Med* 2001;27:660-4.
- [98] Hsu C.W., Sun S.F., Lin S.L., Kang S.P., Chu K.A., Lin C.H., et al. Duodenal versus gastric feeding in medical intensive care unit patients: a prospective, randomized, clinical study. *Crit. Care. Med.* 2009;37:1866-72.
- [99] Alkhawaja S., Martin C., Butler R.J., Gwady-Sridhar F. Post-pyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults (review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;8:CD008875.
- [100] Deane A.M., Dhaliwal R., Day A.G., Ridley E.J., Davies A.R., Heyland D.K. Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2013;17:R125.
- [101] Alhazzani W., Almasoud A., Jaeschke R., Lo B.W., Sindi A., Altayyar S., et al. Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2013;17:R127.
- [102] Mahadeva S., Malik A., Hilmi I., Qua C.S., Wong C.H., Goh K.L. Difference in reux between duodenal and jejunal transnasal endoscopic placement of nasoenteric feeding tubes: outcomes and limitations in non-critically ill patients. *Nutr. Clin. Pract.* 2008;23:176-81.
- [103] Chapman M., Fraser R., Kluger K., Buist M., De Nichilo D. Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. *Crit. Care Med.* 2000;28:2334-7.
- [104] Nusal T., Erdogan B., Noyan T., Cekinmez M., Atalay B., Bilgin N. The effect of metoclopramide on gastric emptying in traumatic brain injury. *J. Clin. Neurosci.* 2007;14:344-8.
- [105] Yavagal D., Krnad D., Oak J. Metoclopramide for preventing pneumonia in critically ill patients receiving enteral tube feeding: a randomized controlled trial. *Crit. Care. Med.* 2000;28:1408-11.
- [106] Berne J., Norwood S., McAuley C., Vallina V.L., Villareal D., Waston J., et al. Erythromycin reduced delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized, control trial. *J. Trauma* 2002;53:422-5.
- [107] Reignier J., Bensaid S., Perrin-Gachadoat D., Burdin M., Boiteau R., Tenailon A. Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. *Crit. Care. Med.* 2002;30:1237-41.

- [108] Nassaj M., Ghorbani R., Frozeshfard M., Mesbahian F. Effect of metoclopramide on nosocomial pneumonia in patients with nasogastric. *East. Mediterr. Health. J.* 2010;16:371-4.
- [109] Ridley E.J., Davies A.R. Practicalities of nutrition support in the intensive care unit: the usefulness of gastric residual volume and prokinetic agents with enteral nutrition. *Nutrition* 2011;27:509-12.
- [110] Reigner J., Mercier E., Le Gouge A., Boulain T., Desachy A., Bellec E., et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a controlled randomized trial. *JAMA* 2013;209:249-56.
- [111] Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., et al. Surviving sepsis initiative. *Intensive Care Med* 2017;43:304-77.
- [112] Lewis K., Alqahtani Z., McIntyre L., Almenawer S., Alshamsi F., Rhodes A., et al. The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care.* 2016;20:259.
- [113] Rogers G.B., Bruce K.D., Martin M.L., Burr L.D., Serisier D.J. The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled BLESS trial. *Lancet. Respir. Med.* 2014;2:988-96.
- [114] Tappy L., Schwartz J.M., Schneiter P., Cayeux C., Revelly J.P., Fagerquist C.K.L. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit. Care. Med.* 1998;26:860-7.
- [115] Singh R., Cuervo A.M. Autophagy in the cell energetic balance. *Cell. Metabol.* 2011;13:495-504.
- [116] Dvir D., Cohen J., Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin. Nutr.* 2005;25:37-44.
- [117] Villet S., Chiolerio R.L., Bollmann M.D., Revelly J.P., Cayeux R.N.M.C., Delarue J., et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin. Nutr.* 2005;24:502-9.
- [118] Zusman O., Kagan I., Bendavid I., Theilla M., Cohen J., Singer P. Predictive equations for resting metabolic rate versus measured energy expenditure by indirect calorimetry: a retrospective validation. *Clin. Nutr.* 2018 (Article in Press).
- [119] Frankeneld D.C., Coleman A., Alam S., Cooney R.N. Analysis of estimation methods for resting metabolic rate in critically ill adults. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2009;33:27-36.
- [120] Taticu-Babet O.A., Ridley E.J., Tierney A.C. The prevalence of under-prescription or over-prescription of energy needs in critically ill mechanically ventilated adults as determined by indirect calorimetry: a systematic literature review. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2015;40:212-25.
- [121] Graf S., Pichard C., Genton L., Oshima T., Heidegger C.P. Variability because body weight energy expenditure in mechanically ventilated patients: the weight of body weight! *Clin. Nutr.* 2017;36:224.
- [122] Stapel S.N., de Grooth H.J., Alimohamed H., Elbers P.W., Girbes A.R., Weijs P.J., et al. Ventilator derived carbon dioxide production to assess energy expenditure in critically ill patients: proof of concept. *Crit. Care.* 2015;19:370.
- [123] Oshima T., Graf S., Heidegger C.P., Genton L., Pugin J., Pichard C. Can calculation of energy expenditure based on CO<sub>2</sub> measurements replace indirect calorimetry? *Crit. Care.* 2017;21:13.
- [124] Singer P., Anbar R., Cohen J., Shapiro H., Shalita-Chesner M., Lev S., et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill. *Intensive Care Med* 2011;37:601-9.
- [125] Petros S., Horbach M., Seidel F., Weidhase L. Hypocaloric vs normocaloric nutrition in critically ill patients: a prospective randomized pilot trial. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2014;40:242-9.
- [126] Heidegger C.P., Berger M.M., Graf S., Zing W., Darmon P., Costanza M.C., et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013;381: 385-93.
- [127] Allingstrup M.J., Kondrup J., Wijs J., Claudius C., Pedersen U.G., Hein-Rasmussen R., et al. 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;43:1637-47.
- [128] Weijs P., Looijaard W., Beishuizen A., Girbes A.R., Oudemans-van Staaten H.M. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit. Care.* 2014;18:701.
- [129] 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;20:367.
- [130] Marik P.E., Hooper M.H. Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care. Med.* 2016;42:316-23.
- [131] Iapachino G., Radrizzani D., Armani S., Noto A., Spanu P., Mistraretti G. Metabolic treatment of critically ill patients: energy balance and substrate disposal. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:533-41.
- [132] Rice T.W., Morgan S., Hays M.A., Bernard G.R., Jensen G.L., Wheeler A.P. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2011;39:967-74.
- [133] Arabi Y.M., Aldawood A.S., Haddad S.H., Al-Dorzi H.M., Tamim H.M., Jones G. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:398-408.
- [134] Braunschweig C., Sheean P.M., Peterson S.J., Gomez Perez S., Freels S., Gurka D., et al. Intensive nutrition in acute lung injury: a clinical trial (intact). *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2015;39:13-20.
- [135] a National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, et al. Initial trophic versus full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012;307:795-803. b Desachy A, Clavel M, Vuagnat A, Normand S, Gissot V, Francois B. Initial efficacy and tolerability of early enteral nutrition with immediate or gradual introduction in intubated patients. *Intensive Care Med* 2008;34:1054-9.
- [136] Charles E.J., Petrozo R.T., Metzger R., Hranjec T., Rosenberger L.H., Riccio L.M., et al. Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;100:1337-43.
- [137] Rugules S.J., Rueda J.D., Diaz C.E., Rosselli D. Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the critically ill patient: a randomized controlled clinical trial. *Indian J. Crit. Care Med.* 2013;17:343-9.
- [138] Rugeles S., Villarraga-Angula L.G., Ariza-Gutierrez A., Chaverra-Komerup S., Lasalvia P., Rosselli D. High-protein hypocaloric vs normocaloric enteral nutrition in critically ill patients: a randomized clinical trial. *J. Crit. Care.* 2016;35:110-4.
- [139] Peake S.L., Davies A.R., Deane A.M., Lange K., Moran J.L., O'Connor S.N., et al. TARGET investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: use of a concentrated enteral nutrition solution to increase calorie delivery to critically ill patients: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;100:616-25.
- [140] Wischmeyer P.E., Hasselmann M., Kummerlen C., Kozar R., Kutsogiannis D.J., Karvellas C.J., et al. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial. *Crit Care* 2017;21:142.
- [141] Doig G., Simpson F., Heighes P.T., Bellomo R., Chesher D., Caterson I.D., et al. Refeeding Syndrome Trial Investigators Group: 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;3:943-52.
- [142] Al-Dorzi H.M., Albarrak A., Ferwana M., Murad M.H., Arabi Y.M. Lower versus higher dose of enteral caloric intake in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2016;20:358.
- [143] Parikh H.G., Miller A., Chapman M., Moran J.L., Peake S.L. Calorie delivery and clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Resuscitation* 2016;18:17-22.
- [144] Choi E.Y., Park D.A., Park J. Calorie intake of enteral nutrition and clinical outcomes in acutely critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2015;39:291-300.
- [145] Berger M.M., Pichard C. Understanding the causes of death in INTACT by Braunschweig et al. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2015;39:144.
- [146] Heyland D.K., Cahill N., Day A.G. Optimal amount of calories for critically ill patients: depends on how you slice the cake. *Crit. Care. Med.* 2011;39: 2619-26.
- [147] Bellomo R., Cass A., Cole L., Finfer S., Gallager M., Lee J., et al. Calorie intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings from randomized evaluation of normal vs augmented level of replacement therapy (RENAL) study trial. *Crit. Care.* 2014;18:R45.
- [148] Casaer M.P. The nutritional energy to clinical outcome revisited. *Crit Care* 2014;18:140.
- [149] Crosara C.R., Melot C., Preiser J.C. U-shaped relationship between calorie intake and outcome in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2015;37:37.
- [150] Kutsogiannis J., Alberda C., Gramlich L., Cahill N.E., Wang M., Day A.G., et al. Observational study. *Crit Care Med* 2011;39:2691-9.
- [151] Bauer P., Charpentier C., Bouchet C., Nace L., Raffy F., Gaconnet N. Parenteral with enteral nutrition in the critically ill. *Intensive Care Med* 2000;26: 893-900.
- [152] Doig G.S., Simpson F., Sweetman E.A., Finfer S.R., Cooper D.J., Heighes P.T., et al. Early PN Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:2130-8.
- [153] Vincent J.L., Preiser J.L. Are prospective cohort studies an appropriate tool to answer clinical nutrition questions? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:182-6.
- [154] Hoffer L.J. Will we ever agree on protein requirements in the intensive care unit? *Nutr Clin Pract* 2017;32:94S-100S.
- [155] Hoffer L.J. Human protein and amino acid requirements. *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:460-74.
- [156] Ishibashi N., Plank L.D., Sando K., Hill G.L. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med* 1998;26:1529-35.
- [157] Larson J., Ljiljedahl S.O., Schildt B., Furst P., Vinnars E. Metabolic studies in multiple injured patients. Clinical features, routine chemical analysis and nitrogen balance. *Acta Chir Scand* 1981;147:317-24.
- [158] Shaw J.H., Wildbore M., Wolfe R.R. Whole body protein kinetics in severely septic patients. The response to glucose infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg.* 1987;205:288-94.
- [159] Leverage X., Guignier M., Carpentier F., Serre J.C., Caravel J.P. Effect of parenteral nutrition on muscle amino acid output and 3-methylhistidine excretion in septic patients. *Metabolism* 1984;33:471-7.
- [160] Weijs P.J., Stapel S.N., de Groot S.D., Driessen R.H., Jong E., Girbes A.R.J., et al. Optimal protein and energy mortality in mechanically ventilated critically ill patients: a prospective observational cohort study. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2012;36:60-8.
- [161] Allingstrup M.J., Esmailzadeh N., Wilkens Knudsen A., Espersen K., Hartvig Jensen T., Wis J., et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin. Nutr.* 2012;31:462-8.
- [162] 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 observational study. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2016;40:45-51.
- [163] Compher C., Chittams J., Sammarco T., Nicolo M., Heyland D.K. Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a patient multicenter, multinational observational study. *Crit. Care. Med.* 2017;45:156-63.
- [164] Rooyackers O., Kouckek-Zadeh R., Tjader I., Norberg A., Klauke M., Wernerman J.L. Whole body protein turnover in critically ill patients with multiple organ failure. *Clin. Nutr.* 2015;34:95-100.
- [165] Song J.H., Lee H.S., Kim S.Y., Kim E.Y., Jung J.Y., Kang Y.A., et al. The influence of protein provision in the early phase of intensive care on clinical outcomes for critically ill patients on mechanical ventilation. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2017;26:234-40.
- [166] Looijaard W.G., Dekker I.M., Stapel S.N., Girbes A.R., Twiks J.W., Oudemans-van Straaten H.M., et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived muscle density is associated with a 6 month mortality in mechanically ventilated patients. *Crit. Care.* 2016;20:386.
- [167] Doig G.S., Simpson F., Bellomo R., Heighes P.T., Sweetman E.A., Chisher D., et al. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2015;41:1197-208.
- [168] Singer P. High-dose amino acid infusion preserves diuresis and improves nitrogen balance in non-oliguric acute renal failure. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:218-22.
- [169] Scheinkestel C.D., Kar L., Marshall K., Bailey M., Davies A., Nyulasi I., et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003;19:909-16.
- [170] Ferrie S., Allman-Farinelli M., Daley M., Smith K. Protein requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2016;40:795-805.
- [171] Vanhorebeek I., Gunst J., Derde S., Derese I., Boussemmaere M., Geiza F., et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96:E633-45.
- [172] Hermans G., Casaer M.C., Clerckx B., Guiza F., Venhullebusch T., Derde S., et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acuity weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet. Respir. Med.* 2013;1:621-9.
- [173] Casaer M.P., Wilmer A., Hermans G., Wouters P.J., Mesotten D., Van den Berghe G. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial. A post hoc analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2013;187:247-55.
- [174] Zusman O., Bendavid I., Kagan I., Theilla M., Cohen J., Singer P. Early administration of protein in critically ill patients: a large retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2018. submitted for publication.
- [175] Koekkoek W.A.C.K., van Setten C.C.H., Olthof L.E., Kars J.C.N., van Zanten A.R.H.. Timing of PROTEin INTake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: the PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr* 2018 (in press).
- [176] Burtin C., Clerckx B., Robbeets C., Ferdinande P., Langer D., Troosters T., et al. Early exercise in critically ill patients enhances short term functional recovery. *Crit Care Med* 2009;37:2499-505.
- [177] Schaller S.J., Anstey M., Blobner M., Edrich T., Graditz S.D., Gradwohl-Mattis I., et al. Early, goal-directed mobilization in the surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *Lancet* 2016;388:1377-88.

- [178] Biolo G. Protein metabolism and requirements. *World Rev Nutr Diet* 2013;105:12-20.
- [179] a Cuthbertson B.H., Rattray J., Campbell M.K., Gager M., Roughton S., Smith A., et al. PRaCTICaL study group: the PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3723.
- [180] Doiron K.A., Hoffmann T.C., Beller E.M. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(3).
- [181] Denehy L., de Morton N.A., Skinner E.H., Edbrooke L., Haines K., Warrillow S., et al. A physical function test for use in the intensive care unit: validity, responsiveness, and predictive utility of the physical function ICU test (scored). *Phys. Ther.* 2013;93:1636-45.
- [182] Biolo G., Tipton K.D., Kelin S., Wolfe R.R. An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *Am. J. Physiol.* 1997;273:E122-9.
- [183] Lammert O., Grunnet N., Faber P., Bjornsba K.S., Dich J., Larsen L.O., et al. Effects of isoenergetic overfeeding of either carbohydrate or fat in young men. *Br. J. Nutr.* 2000;84:223-45.
- [184] Singer P., Hiesmayr M., Biolo G., Felbinger T.W., Berger M.M., Goeters C., et al. Pragmatic approach to nutrition in the ICU: expert opinion regarding which calorie protein target. *Clin. Nutr.* 2014;33:236-51.
- [185] Bier D.M., Brosman J.T., Flatt J.P., Hanson R.W., Heird W., Hellerstein M.K., et al. Report of the IDECG working group on lower and upper limits of carbohydrate and fat intake. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:S177-8.
- [186] Deane A.M., Rayner C.K., Keeshan A., Cvijanovic N., Marino Z., Nguyen N.Q., et al. The effects of critical illness on intestinal glucose sensing, transporters and absorption. *Crit. Care. Med.* 2014;42:57-65.
- [187] Thorell A., Rooyackers O., Myrenfors P., Soop M., Nygern J., Lungqvist O.H. Intensive insulin treatment in critically ill trauma patients normalizes glucose by reducing endogenous glucose production. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2014;89:5382-9.
- [188] Han Y.Y., Lai S.R., Partridge J.S., Wang M.Y., Sulo S., Tsao F.W., et al. The clinical and economic impact of the use of diabetes-specic enteral formula on ICU patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr* 2017;36:1567-72.
- [189] Mesejo A., Montejo-Gonzalez J.C., Vaquerizo-Alonso C., Lobo-Tamer G., Zabarte-Martinez M., Herrero-Meseguer J., et al. Diabetes-specic enteral nutrition formula in hyperglycemic, mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective, open-label, blind-randomized, multicenter study. *Crit Care* 2015;19:390.
- [190] Barazzoni R., Deutz N.E.P., Biolo G., Bischoff S., Boirie Y., Cederholm T., et al. Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr* 2017;36:355-63.
- [191] Burke J.F., Wolfe R.R., Mullany C.J., Mathews D.E., Bier D.M. Glucose requirements following burn injury. Parameters of optimal glucose infusion and possible hepatic and respiratory abnormalities following excessive glucose intake. *Ann. Surg.* 1979;190:274-85.
- [192] Nandivada P., Baker M.A., Mitchell P.D., O'Loughlin A.A., Potemkin A.K., Anez-Bustillo L., et al. Lipid emulsions in the treatment and prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in infants and children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103:629S-34S.
- [193] Abdelhamid Y.A., Cousins C.E., Sim J.A., Bellon M.S., Nguyen N.Q., Horowitz M., et al. Effect of critical illness on triglyceride absorption. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2015;39:966-82.
- [194] Green P., Theilla M., Singer P. Lipid metabolism in critical illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2016;19:111-5.
- [195] Boulütreau P., Chassard D., Allaouchiche B., Dumont J.C., Auboyer C., Bertin-Maghit M., et al. Glucose-lipid ratio is a determinant of nitrogen balance during total parenteral nutrition in critically ill patients: a prospective, randomized, multicenter blind trial with an intention-to-treat analysis. *Intensive Care Med.* 2005;31:1394-400.
- [196] Elwyn D.H., Bursztein S. Carbohydrate metabolism and requirements for nutritional support: Part I. *Nutrition* 1993;9:50-66.
- [197] Berger M.M., Reintam-Blaser A., Calder P.C., Casaer C., Hiesmayr M., Mayer K., et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr* 2018 Jul 20. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.009>. pii: S0261-5614(18) 31211-1. [Epub ahead of print].
- [198] Devaud J.C., Berger M.M., Pannatier A., Marques-Vidal P., Tappy L., Rodondi N., et al. Hypertriglyceridemia: a potential side effect of propofol sedation in critical illness. *Intensive Care Med* 2012;38:1990-8.
- [199] Bousie E., van Bickland D., Lammers H.J., van Zanten A.R. Relevance of non-nutritional calories in mechanically ventilated critically ill patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016;70:1443-50.
- [200] Calder P.C., Adolph M., Deutz N.E.P., Grau T., Innes J.K., Klek S., et al. Lipids in the intensive care unit: report from the ESPEN Expert group. *Clin. Nutr.* 2018;37:1-18.
- [201] Først P., Albers S., Stehle P. Evidence for a nutritional need for glutamine in catabolic patients. *Kidney Int. Suppl.* 1989;27:S287-92.
- [202] Berger M.M. The 2013 Arvid Wretling lecture: evolving concepts in parenteral nutrition. *Clin. Nutr.* 2014;33:563-70.
- [203] Stehle P., Ellger B., Kojic D., Feuersenger A., Schneid C., Stover J., et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical out-comes of critically ill patients: a systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin. Nutr. ESPEN* 2017;17:75-85.
- [204] Wernerman J. Glutamine supplementation to critically ill patients. *Crit Care* 2014;18:214.
- [205] Rodas P.C., Rooyackers O., Hebert C., Norberg A., Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci* 2012;122: 591-7.
- [206] Heyland D.K., Elke G., Cook D., Berger M.M., Wischmeyer P.E., Albert M., et al. Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2015;39:401-9.
- [207] Heyland D., Muscedere J., Wischmeyer P.E., Cook D., Jones G., Albert M., et al. Canadian Critical Care Trials Group: a randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:1489-97.
- [208] Gottschalk A., Wempe C., Goeters C. Glutamine in the ICU: who needs supply? *Clin Nutr* 2013;32:668-9.
- [209] Blass S.C., Goost H., Tolba R.H., Stoffel-Wagner B., Kabir K., Burger C., et al. Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micronutrients and glutamine: a PRCT. *Clin. Nutr.* 2012;31:469-75.
- [210] van Zanten A.R., Dhaliwal R., Garrel D., Heyland D.K. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:294.
- [211] Lin J.J., Chung X.J., Yang C.Y., Lau H.L. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns* 2013;39:565-70.
- [212] Rousseau A.F., Losser M.R., Ichai C., Berger M.M. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr* 2013;32:497-502.
- [213] Lin J.J., Chung X.J., Yang C.Y., Lau H.L. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns: J Int Soc Burn Inj* 2013;39:565-70.
- [214] Kibor D.K., Nyaim O.E., Wanjeri K. Effects of enteral glutamine supplementation on reduction of infection in adult patients with severe burns. *East Afr. Med. J.* 2014;91:33-6.
- [215] Gonzalez M.R., Fleuchot B., Lauciello L., Jafari P., Applegate L.A., Raffoul W., et al. Effect of human burn wound exudate on *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *mSphere* 2016;1. pii:e00111-00115.
- [216] Houdijk A.P.J., Rijnsburger E.R., Westorp R.I.C., Weiss J.K., McCamish M.A., Teerlink T., et al. Randomised trial of

- glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998;352:772-6.
- [217] Azman M., Mohd Yunus M.R., Sulaiman S., Syed Omar S.N. Enteral glutamine supplementation in surgical patients with head and neck malignancy: a randomized controlled trial. *Head Neck* 2015;37:1799-807.
- [218] Chua H.R., Baldwin I., Fealy N., Naka T., Bellomo R. Amino acid balance with extended daily dialtration in acute kidney injury. *Blood Purif* 2012;33:292-9.
- [219] van Zanten A.R., Sztark F., Kaisers U.X., Zielmann S., Felbinger T.W., Sablotzki A.R., et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *Jama* 2014;312:514-24.
- [220] Mottaghi A., Yeganeh M.Z., Golzarand M., Jambarsang S., Mirmiran P. Efcacy of glutamine-enriched enteral feeding formulae in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016;25:504-12.
- [221] McRae M.P. Therapeutic benets of glutamine: an umbrella review of meta-analyses. *Biomed Rep* 2017;6:576-84.
- [222] Griffiths R.D., Jones C., Palmer T.E.A. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;13:295-302.
- [223] Wernerman J., Kirketeig T., Andersson B., Berthelson H., Ersson A., Friberg H., et al. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:812-8.
- [224] Grau T., Bonet A., Minambres E., Pineiro L., Irlas J.A., Robles A., et al. The effect of l-alanyl-l-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011;39:1263-8.
- [225] Pradelli L., Iannazzo S., Zaniolo O., Muscaritoli M., Eandi M. Effectiveness and cost-effectiveness of supplemental glutamine dipeptide in total parenteral nutrition therapy for critically ill patients: a discrete event simulation model based on Italian data. *Int J Technol Assess Health Care* 2012;28:22-8.
- [226] Wischmeyer P.E., Dhaliwal R., McCall M., Ziegler T.R., Heyland D.K.. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care* 2014;18:R76.
- [227] Bollhalder L., Pfeil A.M., Tomonaga Y., Schwenkgenks M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr* 2013;32:213-23.
- [228] Andrews P.J., Avenell A., Noble D.W., Campbell M.K., Croal B.L., Simpson W.G., et al. Randomized trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011;342:d1542.
- [229] Pasin L., Landoni G., Zangrillo A. Glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;369:482-4.
- [230] Pettersson L., Ryden S., Smedberg M., Tjader L., Rooyackers O., Wernerman J. Validation of a point-of-care instrument for bedside glutamine screening in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2017;36:186-90.
- [231] Pradelli L., Povero M., Muscaritoli M., Eandi M. Updated cost-effectiveness analysis of supplemental glutamine for parenteral nutrition of intensive-care patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015;69:546-51.
- [232] Dallas MJ, Bowling D, Roig JC, Auestad N, Neu J. Enteral glutamine supplementation for very-low-birth-weight infants decreases hospital costs. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:352-6.
- [233] Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benet of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:1033-8.
- [234] Pontes-Arruda A, Arago AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2325-31.
- [235] Elamim EM, Miller AC, Ziad S. Immune enteral nutrition can improve out-comes in medical-surgical patients with ARDS: a prospective controlled trial. *J Nutr Disord Ther* 2014;2:109-10.
- [236] Grau-Carmona T, Moran Garcia V, Garcia-de Lorenzo A, Heras-de-la-Calle G, Quesada-Bellver B, Lopez-Martinez J, et al. Effect of an enteral diet enriched with EPA, GLA and antioxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill septic patients. *Clin Nutr* 2011;30:578-84.
- [237] Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, Crowley JJ, Gundel SJ, Nathens AB, et al. A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med* 2011;39:1655-62.
- [238] Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P. NIH NHLBI acute respiratory distress syndrome network of investigators 2011 enteral omega-3 fatty acid, and linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2012;306:1574-81.
- [239] Kagan I, Cohen J, Stein M, Bendavid I, Pinsker D, Silva V, et al. Preemptive enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in severe multiple trauma: a prospective, randomized, double-blind study. *Intensive Care Med* 2015;41:460-9.
- [240] Parish M, Valiyi F, Hamishehkar H, Sanaie S, Jafarabadi MA, Golzar SEJ, et al. The effects of Omega-3 fatty acids on ARDS: a randomized double-blind study. *Adv Pharmaceut Bull* 2014;4(S2):555-61.
- [241] [www.issfal.org/statement-3](http://www.issfal.org/statement-3).
- [242] Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med* 1999;27:1409-20.
- [243] Santacruz CA, Orbegozo D, Vincent JL, Preiser JC. Modulation of dietary lipid composition during acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 2015;39:837-46.
- [244] Zhu D, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie H. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:504-12.
- [245] Glenn JO, Wischmeyer PE. Enteral sh oil in critical illness: perspectives and systematic review. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:116-23.
- [246] Hoffman Z, Swinkels S, van Zanten AR. Glutamine, sh oil and antioxidants in critical illness: metaplas trial post hoc analysis. *Ann Intensive Care* 2016;6:119.
- [247] Arrazcaeta J, Lemon S. Evaluating the signicance of delaying intravenous lipid therapy during the rst week of hospitalization in the intensive care unit. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;29:255-9.
- [248] Manzanares W, Langlois PL, Hardy G. Intravenous lipid emulsions in the critically ill: an update. *Curr Opin Crit Care* 2016;22:308-15.
- [249] Dai YJ, Sun LL, Li MY, Ding CL, Su YC, Sun LJ, et al. Comparison of formulas based on lipid emulsions of olive oil, soybean oil, or several oils for parenteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr* 2016;15(7): 279-86.
- [250] Jia ZY, Yang J, Xia Y, Tong DN, Zaloga GP, Qin HL. Safety and efcacy of an olive oil-based triple chamber bag for parenteral nutrition: a prospective, randomized, multicenter clinical trial in China. *J Nutr* 2015;14:119.
- [251] Huschack G, Zur Nieden K, Hoell T, Riemann D, Mast H, Stuttmann Rl. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 2005;31: 1202-8.
- [252] Umpierrez GE, Spiegelman R, Zhao V, Smiley DD, Pinzon I, Grifith DP, et al. A double-blind, randomized clinical trial comparing soybean oil-based versus olive oil-based lipid emulsions in adult medical-surgical intensive care unit patients requiring parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2012;40:1792-8.
- [253] Chen B, Zhou Y, Yang P, Wan H, Wu X. Safety and efcacy of sh oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis

- of randomized controlled trials (Provisional abstract). *J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(4):387-94.
- [254] Friesecke S, Lotze C, Kùhler J, Heinrich A, Felix S, Abel P. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2008;34:1411-20.
- [255] de Miranda Torrinas RS, Santana R, Garcia T, Cury-Boaventura MF, Sales MM, Curi R, et al. Parenteral sh oil as a pharmacological agent to modulate post-operative immune response: a randomized, double-blind, and controlled clinical trial in patients with gastrointestinal cancer. *Clin Nutr* 2013;32:503-10.
- [256] Han Y, Lai S, Ko W, Chou C, Lai H. Effects of sh oil on inflammatory modulation in surgical intensive care unit patients. *Nutr Clin Pract Off Pub Am Soc Parenter Enteral Nutr* 2012;27:91-8.
- [257] Abbasoglu O, Hardy G, Manzanares W, Pontes-Arruda A. Fish oil-containing lipid emulsions in adult parenteral nutrition: a review of the evidence. *J Parenter Enteral Nutr* 2017 Dec 19. <https://doi.org/10.1177/0148607117721907> [Epub ahead of print].
- [258] Berger M, Tappy L, Revelly J, Koletzko B, Gepert J, Corpataux J, et al. Fish oil after abdominal aorta aneurysm surgery. *EJCN* 2008;62:1116-22.
- [259] Grau-Carmona T, Bonet-Saris A, Garcha-de-Lorenzo A, Sanchez-Alvarez C, Rodriguez-Pozo A, Acosta-Escribano J, et al. Influence of n-3 polyunsaturated fatty acids enriched lipid emulsions on nosocomial infections and clinical outcomes in critically ill patients: ICU lipids study. *Crit Care Med* 2015;43(1):31-9.
- [260] Singer P, Theilla M, Cohen J. Use of intravenous lipids: what do the guidelines say? *World Rev Nutr Diet* 2015;112:163-71.
- [261] Palmer AJ, Ho CKM, Ajibola O, Avenell A. The role of u-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults. *Crit Care Med* 2013;41:307-16.
- [262] Chen W, Jiang H, Zhou Z, Tao Y, Cai B, Liu J, et al. Is omega-3 fatty acids enriched nutrition support safe for critical ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2014;6:2148-64.
- [263] Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R184.
- [264] Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Alternative lipid emulsions in the critically ill: a systematic review of the evidence. *Intensive Care Med* 2013;39:1683-94.
- [265] Barbosa V, Miles E, Calhau C, Lafuente E, Calder P. Effects of a sh oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Crit Care (London, England)* 2010;vol.14:R5.
- [266] Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, Hattar K, Rosseau S, Walmrath D, et al. Parenteral nutrition with sh oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1321-8.
- [267] Lu C, Sharma S, McIntyre L, Rhodes A, Evans L, Almenawer S, et al. Omega-3 supplementation in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Intensive Care* 2017;7:58.
- [268] Tao W, Li PS, Shen Z, Shu YS, Liu S. Effects of omega-3 fatty acid nutrition on mortality in septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol* 2016;16:39.
- [269] Manzanares W, Langlois PL, Dhaliwal R, Lemieux M, Heyland DK. Intravenous sh oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:167.
- [270] Kreyman KG, Heyland DK, de Heer G, Elke G. Intravenous sh oil in critically ill and surgical patients – historical remarks and critical appraisal. *Clin Nutr* 2017;37:1075-81.
- [271] Hoeger J, Simon TP, Beeker T, Marx G, Haase H, Schuerholz T. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients – a pilot study. *PLoS One* 2017;12, e0176069.
- [272] Ben-Hamouda N, Charrie re M, Viroil P, Berger MM. Massive copper and selenium losses cause life-threatening deficiencies during prolonged continuous renal replacement. *Nutrition* 2017;34:71-5.
- [273] Preiser JC. Oxidative stress. *J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:147-54.
- [274] Mertens K, Lowes DA, Webster NR, Talib J, Hall L, Davies MJ, et al. Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *Br J Anaesth* 2015;114:990-9.
- [275] Berger MM, Oudemans-van Straaten HM. Vitamin C supplementation in the critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:193-201.
- [276] Koekkoek WA, van Zanten AR. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutr Clin Pract* 2016;31:457-74.
- [277] Oudemans-van Straaten HM, Man A, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Crit Care* 2014;18:460.
- [278] Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 2017;151:1229-38.
- [279] Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, Murch L, Heyland DK. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012 Dec 12;16:R66.
- [280] Berger MM, Soguel L, Shenkin A, Revelly JP, Pinget C, Baines M, et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care* 2008;12:R101.
- [281] Howe KP, Clochesy JM, Goldstein LS, Owen H. Mechanical ventilation anti-oxidant trial. *Am J Crit Care* 2015;24:440-5.
- [282] Tynl K. Vitamin C and microvascular dysfunction in systemic inflammation. *Antioxidants* 2017;6. pii E49.
- [283] Broman M, Lindfors M, Norberg E, Hebert C, Rooyackers O, Wernerman J, et al. Low serum selenium is associated with the severity of organ failure in critically ill children. *Clin Nutr* 2017;37:1399-405.
- [284] Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, Hartog C, Reinhart K, Kokkoris S, et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2013;41:1555-64.
- [285] Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012;379:1256-68.
- [286] Manzanares W, Lemieux M, Elke G, Langlois PL, Bloos F, Heyland DK. High-dose intravenous selenium does not improve clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016;20:356.
- [287] Bloos F, Trips E, Nierhaus A, Briegel J, Heyland DK, Jaszinski U, et al. Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA Int Med* 2016;176:1266-76.
- [288] Mortensen A, Lykkesfeldt J. Does vitamin C enhance nitric oxide bioavailability in a tetrahydrobiopterin-dependent manner? In vitro, in vivo and clinical studies. *Nitric Oxide* 2014;36:51-7.
- [289] Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of resuscitation uid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration. *Arch Surg* 2000;135:326-31.
- [290] Dubick MA, Williams C, Elgjo GI, Kramer GC. High-dose vitamin C infusion reduces uid requirements in the resuscitation of burn-injured sheep. *Shock* 2005;24:139-44.
- [291] Kremer T, Harenberg P, Hernekamp F, Riedel K, Gebhardt MM, Germann G, et al. High-dose vitamin C treatment reduces capillary leakage after burn plasma transfer in rats. *J Burn Care Res* 2010;31:470-9.
- [292] Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014;12:32.
- [293] Putzu A, Belletti A, Cassina T, Clivio S, Monti G, Zangrillo A, et al. Vitamin D and outcomes in adult critically ill patients.



- A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 2017;38:109-14.
- [294] Zajic P, Amrein K. Vitamin D deficiency in the ICU: a systematic review. *Minerva Endocrinol* 2014;39:275-87.
- [295] Mortensen A, Lykkesfeldt J. Does vitamin C enhance nitric oxide bioavailability in a tetrahydrobiopterin-dependent manner? In vitro, in vivo and clinical studies. *Nitric Oxide* 2014;36:51-7.
- [296] Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of resuscitation uid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration. *Arch Surg* 2000;135:326-31.
- [297] Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1520-30.
- [298] McNally JD. Vitamin D as a modifiable risk factor in critical illness: questions and answers provided by observational studies. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:99-101.
- [299] McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S, Sampson M, O'Hearn K, McIntyre L, et al. Rapid normalization of vitamin D levels: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135:e152-66.
- [300] Reeves A, White H, Sosnowski K, Tran K, Jones M, Palmer M. Energy and protein intakes of hospitalized patients with acute respiratory failure receiving non-invasive ventilation. *Clin Nutr* 2014;33:1068-73.
- [301] Kogo M, Nagata K, Morimoto T, Ito J, Sato Y, Teraoka S, et al. Enteral nutrition is a risk factor for airway complications in subjects undergoing noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care* 2017;62:459-67.
- [302] Ledr SB, Siner JM, Bizzaro MJ, McGinley BM, Lefton-Greif MA. Oral alimentation in neonatal and adult populations requiring high-ow oxygen via nasal canula. *Dysphagia* 2016;31:154-9.
- [303] Tsai MH, Ku SC, Wang TG, Hsaio TY, Lee JJ, Chan DC, et al. Swallowing dysfunction following endotracheal intubation. *Medicine* 2016;95:24.
- [304] Macht M, Wimbish T, Clark B, Benson AB, Burnham EL, William A, et al. Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. *Crit Care* 2011;15: R231-9.13.
- [305] Macht M, White D, Moss M. Swallowing dysfunction after critical illness. *Chest* 2014;146:1681-9.
- [306] Kruser JM, Prescott HC. Dysphagia after acute respiratory distress syndrome: another lasting legacy of critical illness. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:307-8.
- [307] Peterson SJ, Tsai AA, Scala CM, Sowa DC, Sheean PM, Braunschweig CL. Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation. *J Am Diet Assoc* 2010;110:427-33.
- [308] Pryor L, Ward E, Cornwell A, O Connor S, Chapman M. Patterns of return to oral intake and decanulation post tracheotomy across clinical populations in an acute inpatient setting. *Int J Lang Commun Disord* 2016;51:556-67.
- [309] Pollack LR, Goldstein NE, Gonzalez WC, Blinderman CD, Maurer MS, Lederer DJ, et al. The frailty phenotype and palliative care needs of older survivors of critical illness. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1168-75.
- [310] Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd G, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017;43:1105-23.
- [311] Verlaan S, Ligthart-Melis GC, Wijers SLJ, Cederholm T, Maier AB, de van der Schueren MAE. High prevalence of physical frailty among community Dwelling malnourished Older Adults: a systematic review and metanalysis. *J Am Med Dir Assoc* 2017:1525-8619.
- [312] Supinski GS, Vanags J, Callhan LA. Eicosapentaenoic acid preserves diaphragm force generation following endotoxin administration. *Crit Care* 2010;14:R35.
- [313] Deutz NEP, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function in aging: recommendations from the ESPEN Expert group. *Clin Nutr* 2014;33:929-36.
- [314] Elke G, Wang M, Weiler N, Day AG, Heyland DK. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care* 2014;18:R29.
- [315] Bartlett RH, Dechert RE, Mault JR, Ferguson SK, Kaiser AM, Erlandson EE. Measurement of metabolism in multiple organ failure. *Surgery* 1982;92:771-9.
- [316] Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy KN, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009;35:1728-37.
- [317] Wei X, Day AG, Ouellette-Kuntz H, Heyland DK. The association between nutritional adequacy and long-term outcomes in 478 critically ill patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2015;3:1569-79.
- [318] Chuntrasakul C, Chinswangwatanakul V, Chockvivanavanit S, Siltharm S, Pongprasobchai T, Bunnak A. Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 1996;79:21-6.
- [319] Verlaan S, Ligthart-Melis GC, Wijers SLJ, Cederholm T, Maier AB, de van der Schueren MAE. High prevalence of physical frailty among community Dwelling malnourished Older Adults: a systematic review and metanalysis. *J Am Med Dir Assoc* 2017:SI525-8619.
- [320] Pupelis G, Austrums E, Jansone A, Sprucs R, Wehbi H. Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: preliminary report. *Eur J Surg* 2000;166:383-7.
- [321] a Oshima T, Berger MM, De Waele E, Guttormsen AB, Heidegger CP, Hiesmayr M, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr* 2017;36:651-62. b Weijs PJM. Fundamental determinants of protein requirements in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:183-9.
- [322] Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and safety of enteral nutrition in critically ill patients receiving intravenous vasopressor therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:641-51.
- [323] Khalid I, Doshi P, DiGiorgio B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2010;19:261-8.
- [324] Kaur N, Gupta MK, Minocha VR. Early enteral feeding by nasoenteric tubes in patients with perforation peritonitis. *World J Surg* 2005;29:1023-7. discussion 1027-8.
- [325] Melis M, Fichera A, Ferguson MK. Bowel necrosis associated with early jejunal tube feeding: a complication of postoperative enteral nutrition. *Arch Surg* 2006;141:701-4.
- [326] Sarap AN, Sarap MD, Childers J. Small bowel necrosis in association with jejunal tube feeding. *JAAPA* 2010;23(28):30-2.
- [327] Fujita T, Daiko H, Nishimura M. Early enteral nutrition reduces the rate of life-threatening complications after thoracic esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Eur Surg Res* 2012;48:79-84.
- [328] Picot D, Layec S, Dussaux L, Trivin F, Thibault R. Chyme reinfusion in patients with intestinal failure due to temporary double enterostomy: a 15-year prospective cohort in a referral centre. *Clin Nutr* 2017;36:593-600.
- [329] Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, Pecar J. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia. *Clin Nutr* 2004;23: 527-32.
- [330] Fan M, Wang Q, Fang W, Jiang Y, Li L, Sun P, et al. Early enteral combined with parenteral nutrition treatment for severe traumatic brain injury: effects on immune function, nutritional status and outcomes. *Chin Med Sci J* 2016;31:213-20.
- [331] Goiburum ME, Goiburum MM, Bianco H, Dhaz JR, Alderete F, Palacios MC, et al. The impact of malnutrition on morbidity, mortality and length of hospital stay in trauma patients. *Nutr Hosp* 2006;21:604-10.
- [332] Chapple LS, Deane AM, Williams LT, Strickland R, Schultz C, Lange K, et al. Longitudinal changes in anthropometrics

- and impact on self-reported physical function after traumatic brain injury. *Crit Care Resuscitation* 2017;19:29-36.
- [333] Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman FA. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Injury* 2011;42:50-6.
- [334] Genton L, Pichard C. Massive N2 loss Protein catabolism and requirements in severe illness. *Int J Vitam Nutr Res* 2011;81:143-52.
- [335] Pan Janice, Shaffer R, Sinno Z, Tyler M, Ghosh J. The obesity paradox in ICU patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2017:3360-4.
- [336] Dickerson RN, Patel JJ, McClain CJ. Protein and calorie requirements associated with the presence of obesity. *Nutr Clin Pract* 2017;32:86S-93S.
- [337] Schindler K, Themessl-Huber M, Hiesmayr M, Kosak S, Lainscak M, Laviano A, et al. To eat or not to eat? Indicators for reduced food intake in 91,245 patients hospitalized on Nutrition Days 2006-2014 in 56 countries worldwide: a descriptive analysis. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1393-402.
- [338] Wang Z, Heshka S, Gallagher D, Boozer CN, Kotler DP, Heymseld SB. Resting energy expenditure-fat-free mass relationship: new insights provided by body composition modelling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E539-45.
- [339] Dickerson RN. Hypocaloric, high-protein nutrition therapy for critically ill patients with obesity. *Nutr Clin Pract* 2014;29:786-91.
- [340] Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, Santos MF, Torman VB, Vieira SR, et al. Contrasting effects of preexisting hyperglycemia and higher body size on hospital mortality in critically ill patients: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord* 2014;14:50.
- [341] Moritoki E. Hyper glycemia and mortality. *Anesthesiology* 2006;105: 244-52.
- [342] Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 2008;74:679-85.
- [343] Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries H. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010;38:1430-4.
- [344] Egi M, Krinsley JS, Maurer P, Amin DN, Kanazawa T, Ghandi S, et al. Pre-morbid glycemic control modifies the interaction between acute hypo-glycaemia and mortality. *Intensive Care Med* 2016;42:562-71.
- [345] Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, Egi M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *JAMA* 2017;42:16-28.
- [346] Ichai C, Preiser JC, Societe Francaise d'Anesthesie-Reanimation, Francaise Societe de Reanimation de Langue. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care* 2010;14:R166.
- [347] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- [348] Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009;35:1738-48.
- [349] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive versus conventional glucose resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
- [350] Preiser JC, van Zanten ARH, Berger MM, Biolo G, Casaer M, Doig G, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care* 2015;19:35.
- [351] Investigators Nice-Sugar Study, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
- [352] Krinsley JS, Preiser JC. Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit Care* 2015;19:179.
- [353] Schulz MJ, Harmsen RE, Spronk PE. Clinical review: strict or loose glycemic control in critically ill patients-implementing best available evidence from randomized controlled trials. *Crit Care* 2010;24:223.
- [354] Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008;336:1495-8.
- [355] Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open* 2013;3: pii e002173.
- [356] Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Nutrition in the ICU: new trends versus old-fashioned standard enteral feeding? *Curr Opin Anaesthesiol* 2018;31:136-43.
- [357] Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, et al. 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;3:943-52.
- [358] Olthof LA, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: a retrospective study. *Clin Nutr* 2018 Oct;37(5):1609-17. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.001>. Epub 2017 Aug 10.