

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr111170>

Нутритивная терапия белково-энергетической недостаточности при сепсисе у детей

Э.А. Сатвалдиева^{1, 2}, Г.З. Ашурова^{1, 2}¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан² Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

В настоящем обзоре приведены метаанализы по питанию у пациентов в критических состояниях, рекомендации ASPEN/SCCM (2017), SSC (2012, 2021), ESPNIC (2020) и SSC (2020) по педиатрическому сепсису. Руководство ESPNIC (2020), основанное на новых доказательствах, дополняет большинство существующих рекомендаций ASPEN (2017) по критической педиатрии. Детские рекомендации SSC (2020) не выявили прямых доказательств и достаточных данных для разработки сильных рекомендаций в вопросах питания детей с сепсисом / септическим шоком (СШ). Многие вопросы остаются нерешёнными, что потребует систематического изучения. В поиске литературы по оценке и коррекции белково-энергетической недостаточности в педиатрической интенсивной терапии мало рандомизированных клинических исследований. За последнее десятилетие был опубликован ряд как небольших, так и крупных исследований в педиатрии с рекомендациями нутритивной терапии. Однако если учитывать неоднородность детских ОРИТ по возрасту и патологии пациентов, тяжести заболевания и наличию сопутствующей патологии, состоянию нутритивного статуса, нереально ожидать, что одна стратегия питания будет применима ко всем реанимационным пациентам. Поэтому большинство клиницистов подчеркивают необходимость индивидуализированного подхода к питанию у детей с учётом патологии, её тяжести, исходного состояния питания, а также соотношения риска/пользы разных методов нутритивной терапии. Проведённый расширенный поиск литературы по изучаемой проблеме не выявил сильных рекомендаций по питанию для детей с сепсисом/СШ. Это диктует необходимость будущих исследований по изучению и коррекции белково-энергетической недостаточности у детей с сепсисом/СШ.

Ключевые слова: сепсис у детей; нутритивная терапия; белково-энергетическая недостаточность; синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма; энтеральное питание; критические состояния.

Как цитировать

Сатвалдиева Э.А., Ашурова Г.З. Нутритивная терапия белково-энергетической недостаточности при сепсисе у детей // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 4. С. 217–229. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr111170>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr111170>

Nutritional therapy for protein-energy malnutrition in children with sepsis

Elmira A. Satvaldieva^{1, 2}, Gulchehra Z. Ashurova^{1, 2}

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² National Children's Medical Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

This review presents meta-analyses on nutrition in patients with critical illness using ASPEN/SCCM (2017), SSC (2012, 2021), ESPNIC (2020), and SSC (2020) pediatric sepsis guidelines. The ESPNIC (2020) guideline, based on new evidence, complements most of the existing ASPEN (2017) guidelines for critical pediatrics. Children's SSC (2020) did not find direct evidence and sufficient data to develop strong nutritional recommendations for children with sepsis/SS. Many issues remain unresolved, requiring systematic analysis. In the literature search, only a few randomized clinical trials have focused on the assessment and correction of protein-energy malnutrition in pediatric intensive care. Over the past decade, small and large pediatric studies have recommended nutritional therapy. However, given the heterogeneity of children admitted to intensive care units in terms of age, pathology, disease severity, presence of comorbidities, and nutritional status, it is unrealistic to expect that one nutrition strategy applies to all patients requiring intensive care. Therefore, most clinicians emphasize the need for an individualized approach to nutrition support in children, taking into account the pathology, severity, initial nutritional status, and risk–benefit ratio of different nutritional therapies. An extensive search of the literature on the problem did not reveal strong nutritional recommendations for children with sepsis/SS, which dictates the need for future research on the topic and correction of protein-energy malnutrition in children with sepsis/SS.

Keywords: sepsis in children; nutritional therapy; protein-energy deficiency; hypercatabolism–hypermetabolism syndrome; enteral nutrition; critical conditions.

To cite this article

Satvaldieva EA, Ashurova GZ. Nutritional therapy for protein-energy malnutrition in children with sepsis. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(4): 217–229. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr111170>

Received: 03.10.2022

Accepted: 22.12.2022

Published: 11.01.2023

ВВЕДЕНИЕ

Согласно оценкам исследователей, ежегодная заболеваемость сепсисом в детской популяции составляет 4,2 млн случаев, из них среди новорождённых детей — 3 млн. В результате неонатального сепсиса 3 из 10 смертей предположительно вызваны устойчивыми к антимикробным препаратам возбудителями [1, 2]. В настоящее время этиологическая структура возбудителей нозокомиального сепсиса стала почти идентичной в большинстве отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) крупных медицинских учреждений. Её называют по первым буквам вида возбудителей (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) по ESKAPE [англ. «выхода нет», escape (искажён.) — побег]. Все эти бактерии характеризуются нарастающей устойчивостью ко всем зарегистрированным антибиотикам с формированием феномена панрезистентности, что является ведущим фактором, вызывающим отсутствие клинического ответа на лечение и быстрое развитие сепсиса и септического шока (СШ) [3].

Согласно новому определению, сепсис — жизнеугрожающая дисфункция внутренних органов, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию [4]. В детской популяции сепсис чаще может развиваться в уязвимых группах, таких как новорождённые, госпитализированные пациенты, дети с вирусом иммунодефицита человека и аутоиммунными заболеваниями [3, 4]. Патогенез педиатрического сепсиса, включая неонатальный, имеет те же закономерности развития, что и у взрослых. Всё чаще клиницисты для оценки критериев мультиорганной дисфункции при инфекции у детей используют шкалу pSOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment). Хотя бактериемия бывает позитивной в 30–45% случаев сепсиса [5], микробиологический мониторинг остаётся неотъемлемой частью диагностического поиска. Большое значение в диагностике сепсиса также может иметь определение в крови маркеров системного воспаления — С-реактивного белка и прокальцитонина, последний ещё используют в алгоритмах антибактериальной терапии у пациентов с инфекцией [6–8].

Ранняя диагностика и лечение сепсиса сильно усложняются из-за его патогенеза, выраженной индивидуальной вариабельности клиническо-лабораторных проявлений, иммунного статуса. Главной движущей силой в формировании разнообразных клинических проявлений сепсиса является эндогенный ответ организма в целях ограничения инфекции. В свою очередь, потеря управляемости эндогенного ответа сопровождается развитием органной дисфункции и белково-энергетической недостаточности, что является ведущими причинами смерти пациентов в ОРИТ [9].

Нутритивная терапия, являясь важным компонентом интенсивной терапии сепсиса/СШ, направлена на предот-

ращение прогрессирования мультивоспалительного синдрома, органно-системных повреждений, повышение иммунной защиты и снижение летальности.

Поиск

В поиске публикаций по оценке нутритивного статуса и нутриционной поддержки у детей с сепсисом были использованы ключевые слова *sepsis in children*, *nutrition*, *critical conditions*. Проведён поиск и анализ литературы из баз данных Научной электронной библиотеки elibrary.ru, PubMed, Google Scholar и ScienceDirect. Выявлено недостаточное количество работ по педиатрическому сепсису (исключение — неонатальный сепсис), отсутствуют протоколы по оценке питательного статуса и его коррекции у детей с диагностированным сепсисом/СШ. Проведён обзор педиатрических рекомендаций по сепсису/СШ Surviving Sepsis Campaign (SSC-2020). Дополнительно проведён обзор статей по клиническим исследованиям нутритивной терапии у детей в критических состояниях и руководствах SSC (2012, 2021), ASPEN/SCCM (2017), ESPNIC (2020). Несмотря на большой охват литературного поиска с 2009 г., эксперты руководства ASPEN/SCCM (2017) признают недостаток доказательств высокого уровня в отношении опыта питания в условиях детского ОРИТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Достаточно полно проблема нутритивной коррекции синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма при критических состояниях у детей отражена в мультицентровых обзорах [10, 11].

В патогенез развития системного воспалительного ответа при сепсисе вовлечены гуморально-клеточные реакции, противовоспалительные и провоспалительные механизмы, диссеминированные повреждения в системе микроциркуляции с эндотелиальной дисфункцией/деструкцией [9, 12]. Все гормонально-медиаторные изменения связаны в основном с повышением уровня циклического аденозинмонофосфата в лимфоидных клетках, что приводит к стресс-индуцированной иммунной дисфункции [12].

Основной чертой метаболических нарушений, развивающихся при сепсисе, является сочетание повышенной потребности организма в разных субстратах для адаптации к высоким затратам энергии с нарастающей толерантностью тканей к ним. Сегодня это объединено в единый синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Именно синдрому гиперметаболизма отводится ведущая роль в развитии сепсис-индуцированной органной дисфункции, так как он представляет собой суммарный метаболический ответ организма на системную воспалительную реакцию с выбросом большого количества биологически активных веществ. Для синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма характерно увеличение скорости обмена веществ более чем в два раза по отношению к основному

обмену, что способствует резкому увеличению потребности в кислороде, гиперпродукции CO_2 , отрицательному азотистому балансу и др. (табл. 1).

В результате прогрессирования синдрома гиперметаболизма развивается белково-энергетическая недостаточность, значительно растёт катаболизм протеинов, что способствует выраженному снижению массы тела ребёнка. Распад протеинов оказывает влияние не только на скелетную мускулатуру, но и на структуру дыхательных мышц, приводя к снижению их силы и массы, вследствие чего развивается респираторная недостаточность со снижением объёма вентиляции лёгких, и пациент достаточно быстро попадает на механическую вентиляцию. Неконтролируемый системный стресс приводит к дальнейшему усугублению сепсис-индуцированной органной дисфункции с развитием сердечно-сосудистой недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, печёчно-почечных повреждений, а также нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При белково-энергетической недостаточности функции ЖКТ как органа с интенсивными процессами обмена поражаются одними из первых, так как на 50–80% питание кишечника обеспечивается за счёт интратранслюминального субстрата, необходимого для роста и регенерации его клеточных структур.

Исследования последних лет показали, что главным звеном в патогенезе развития синдрома полиорганной дисфункции при критических состояниях является синдром кишечной недостаточности (СКН) [8, 9]. Угнетение моторики ЖКТ в сочетании с нарушениями полостного пищеварения, морфо-циркуляторными изменениями в кишечной стенке способствуют бактериальной транслокации в системную циркуляцию [13, 14]. Сама бактериальная транслокация является важным патогенетическим звеном в развитии сепсис-органной дисфункции. В целом СКН замыкает порочный круг формирования и поддержания синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. В свою очередь, кишечник, обладая высокой степенью метаболической и иммунной активности, сам требует адекватного обеспечения нутриентами для сохранения всех своих функций [14–16].

Таким образом, необходимость проведения ранней адекватной нутритивной терапии у пациентов с синдромом гиперметаболизма-гиперкатаболизма с целью коррекции повышенных энергозатрат и оптимального субстратного обеспечения организма является обязательным компонентом в комплексном лечении сепсиса [17]. И основная цель нутритивной терапии направлена на предотвращение прогрессирования мультивоспалительного синдрома и органной дисфункции, повышение иммунной

Таблица 1. Основные характеристики простого голодания и гиперметаболизма [12]

Table 1. Main characteristics of Simple Fasting and Hypermetabolism [12]

№	Характеристика	Простое голодание	Гиперметаболизм
1	Сердечный выброс	—	++
2	Общее периферическое сопротивление сосудов	Без изменений	—
3	Потребление O_2	—	++
4	Энергетические потребности	—	+++
5	Активность медиаторов	Без изменений	++
6	Реакция на регуляторные стимулы	++++	+
7	Респираторный коэффициент	0,75	0,85
8	Первичный субстрат	Липиды	Липиды, углеводы и протеины
9	Протеолиз	+	+++
10	Окисление протеинов	+	+++
11	Синтез острофазных белков в печени	+	+++
12	Уреогенез	+	+++
13	Гликогенолиз	+	+++
14	Глюконеогенез	+	+++
15	Липолиз	++	+++
16	Кетонемия	++++	+
17	Скорость развития нутритивной недостаточности	+	++++

Примечание. — — снижение; + — повышение.

Note: — — decrease; + — increase.

защиты и снижение летальности у данной категории пациентов. Однако питание детей естественным путём в интенсивной терапии может быть связано с рядом проблем: невозможностью проведения кормления, высокой потребностью в нутриентах, непереносимостью / плохой усвояемостью нутриентов и др. Раннее включение энтерального питания (ЭП) в интенсивную терапию сепсиса способствует сохранению микробиоты кишечника, оказывает местный трофический эффект, повышает барьерную функцию ЖКТ.

Сегодня при существующей разноплановой информации о белково-энергетическом дефиците у пациентов с сепсисом/СШ не разработаны доступные методы ранней диагностики и адекватной коррекции синдрома гиперметаболизма. Диагностические критерии сепсиса у детей подобны [18], но не идентичны взрослым и основываются на решениях Международной согласительной конференции по педиатрическому сепсису [8].

Согласно рекомендациям SSC (2012), при всех клинических ситуациях, когда пациенты с сепсисом не имеют возможности адекватного естественного питания, им абсолютно показано назначение должной нутритивной поддержки разными методами: сипинга, зондового (энтерального) питания и (или) ПП.

Основные рекомендации SSC (2012) по нутритивной терапии сепсиса/СШ отражены в следующих положениях.

1. Приоритетом является назначение орального или ЭП при его хорошей переносимости, а не полное голодание или внутривенное введение глюкозы в течение первых 48 ч с момента подтверждения диагноза сепсиса/СШ (2С).
2. Начало с низкодозового кормления с постепенным расширением объёма при его нормальной переносимости (2В).
3. Более предпочтительно использование внутривенного введения глюкозы совместно с ЭП в первую неделю с момента диагностики сепсиса/СШ, чем полное парентеральное питание (ПП) или смешанное парентерально-энтеральное питание (2В).
4. Более предпочтительно использование лечебного питания без иммуномодулирующих добавок, чем с ними.

В обновлённый гайдлайн SSC 2021 [19] не внесено значимых изменений по нутритивной поддержке при сепсисе, что говорит о недостаточном количестве рандомизированных клинических исследований в этом направлении даже у взрослых пациентов. Дана лишь одна рекомендация с низким уровнем достоверности, в которой предложено для взрослых пациентов с сепсисом/СШ в отсутствие противопоказаний к ЭП его раннее начало в течение 72 ч после поступления в ОРИТ [19]. Обоснование: раннее начало ЭП у септических пациентов предотвращает бактериальную транслокацию, ослабляет воспалительную реакцию и может приводить к снижению инсулинорезистентности [20, 21]. На основании поиска (2016–2018) выявлено лишь одно многоцентровое рандомизированное

клиническое исследование (44 ОРИТ, $n=2410$), в котором проведён анализ пациентов, находившихся на инвазивной механической вентиляции лёгких с шоком в двух группах — раннего ЭП и раннего ПП [22]. У 62% пациентов был подтверждён сепсис. Существенного эффекта у пациентов в пользу раннего ЭП нет. Качество доказательств низкое. Учитывая отсутствие видимого вреда, экспертами SSC (2021) рекомендовано назначение раннего ЭП пациентам с сепсисом/СШ.

Гайдлайн SSC (2021), подробно описывающий разные аспекты диагностики и лечения сепсиса у взрослых, уделяет внимание нутритивной поддержке всего 1 страницу с низким уровнем доказательности. Понятно, что гайдлайн не прямое руководство к действию, но он отражает передовой практический опыт в вопросах питания пациентов с сепсисом/СШ.

Рекомендации европейских нутрициологов (ESPEN) по нутритивной поддержке сепсиса содержат всего два основных положения:

- 1) если пациентам с сепсисом сложно наладить естественное питание в течение первых трёх суток, то им следует назначить ПП в течение 24–48 ч, если ЭП противопоказано;
- 2) пациентам, получающим ЭП менее целевого показателя, следует дополнительно через двое суток назначить ПП.

Как известно, ограничения по раннему добавлению ПП в основном связаны с нефизиологичностью метода, а также риском развития широкого спектра таких осложнений, как инфекционные, тромбоэмболические, метаболические, технические и др.

Поиск литературы в основном выявил исследования по нутритивной терапии у детей при различных критических состояниях: шоковые состояния (единичные по СШ), острый респираторный дистресс-синдром, травмы, ожоги, пациенты на механической вентиляции и др. Так, в совместном руководстве ASPEN/SCCM (2017) [23] даны рекомендации по нутритивной терапии у детей старше 1 мес и младше 18 лет, находящихся в критическом состоянии, в целях отражения передового опыта нутритивной поддержки в педиатрии (анализ около 2000 клинических испытаний и когортных исследований).

Основные рекомендации по питанию у детей согласно руководству ASPEN/SCCM (2017) отражают следующие положения.

1. Рекомендованное минимальное потребление белка — 1,5 г/кг/сут. Обоснование: показано, что потребление белка выше этого минимума предотвращает кумулятивный отрицательный белковый баланс [10, 24, 25].
2. Рекомендовано раннее ЭП в течение 24–48 ч после поступления тяжелобольного ребёнка в ОРИТ. Обоснование: косвенные данные, изученные у детей с критическими состояниями; выявлена более низкая смертность у детей в группе с ранним ЭП, чем в группе без ЭП [11, 25].

3. Рекомендовано проведение ЭП через назогастральный зонд. У детей с высоким риском аспирации и (или) неспособных переносить желудочное питание используют постпилорический участок или участок тонкой кишки.
4. Рекомендовано отсрочить начало ПП детям, хорошо усваивающим ЭП. Недостаточно исследований.
5. Не рекомендовано иммунное питание у детей, находящихся в критических состояниях. Противоречивые исследования.

В наблюдательном исследовании [24] набрана перспективная когорта детей, находящихся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) ($n=76$, средний возраст 21 мес). Авторы рекомендуют потребление белка $\geq 1,5$ г/кг/день и потребление энергии ≥ 58 ккал/кг/день, необходимых для баланса азота и энергии. Исследование устанавливает взаимосвязь между потреблением энергии и белка. В других подобных исследованиях [10, 25] отмечены одинаковые целевые уровни белка и калорий к концу недели, которые варьировали в пределах 1,5–1,9 г/кг/сут и 58–69 ккал/кг/сут соответственно. Так, в крупном международном многоцентровом исследовании (59 ОРИТ, 15 стран) была поставлена цель изучить связь между потреблением белка и 60-дневной смертностью. В исследовании принимали участие дети в критическом состоянии [$n=1245$, средний возраст 1,7 (0,4–7,0) года], нуждающиеся в ИВЛ (≥ 48 ч). Результаты исследования показали, что более высокое потребление белка может быть связано с низкой 60-дневной смертностью у детей, находящихся на ИВЛ ($p < 0,001$) [10].

Недавнее исследование J.J. Wong et al. [$n=107$, средний возраст 5,2 (1,0–10,4) года] также убедительно показало, что раннее начало нутритивной поддержки с адекватным содержанием белка было связано с улучшением клинических исходов у детей с острым респираторным дистресс-синдромом (табл. 2) [25]. Причём дотация белка, по данным автора, может иметь большее значение, чем общая калорийность (показаны лучшие результаты).

Целесообразность раннего ЭП подтверждает мультицентровый ретроспективный обзор [$n=5015$, средний возраст 2,4 (0,5–9,8) года], проведённый в 12 педиатрических центрах у детей с критическими состояниями. Выявлено, что в группе детей с ранним ЭП отмечалась более низкая смертность в сравнении с пациентами, не получавшими ЭП. Продолжительность ИВЛ и возраст детей не отличались между группами [11]. Авторами предложено

назначение ЭП в первые 24–48 ч с последующим пошаговым увеличением его объёма с обеспечением не менее 2/3 необходимой суточной потребности в энергии к концу первой недели лечения в ОРИТ с рекомендуемым минимумом белка 1,5 г/кг/сут (категория доказательств C). Авторы данного исследования подтверждают связь между ранним ЭП и улучшением выживаемости (отношение шансов 0,51; $p=0,001$), что показано в их большой выборке данных.

Во многих других исследованиях [26–30] подтверждаются преимущества раннего ЭП как физиологичного пути доставки питательных веществ, сохранности моторно-эвакуаторной, иммунной и барьерной функции ЖКТ у детей, находящихся в критических состояниях.

По вопросу иммунного питания в литературе много дискуссий и неоднозначных выводов, в основном это связано с малой выборкой данных и недостаточным количеством исследований. Так, в работах G. Briassoulis и соавт. [31–33] исследованы 50 детей в критическом состоянии [31], 40 детей с тяжёлой черепно-мозговой травмой [33] и 30 детей с СШ [31]. Использована смесь для иммунопитания (GLN, L-аргинин, антиоксиданты и жирные кислоты $\omega-3$, клетчатка, витамин E, β -каротин, цинк, медь, селен) или стандартная детская смесь в группах исследования. При поступлении пациента потребление энергии рассчитывалось так, чтобы в 1–5-й дни обеспечить 0,5, 1, 1,25, 1,5 и 1,5 прогнозируемого BMR (скорость основного обмена, рассчитанного с помощью уравнения Шофилда) соответственно. Авторы исследования не получили значимых различий по потреблению энергии, белка, смертности, продолжительности ИВЛ в группах и пришли к выводам, что иммунопитание возможно у детей в критическом состоянии. Небольшая выборка исследования не подтвердила важных различий иммунопитания по сравнению со стандартной смесью.

В другом РКИ [34] у детей ($n=293$) в критических состояниях проводилась оценка эффективности иммунного питания (цинка, селена, глутамина и метоклопрамида) по сравнению с введением сывoroточного белка детям контрольной группы. Существенных различий в частоте развития госпитальных осложнений и длительности ИВЛ авторы не выявили. Но подчеркивают, что у детей с ослабленным иммунитетом (их небольшое число) наблюдалось значительное снижение госпитальных инфекций / сепсиса по сравнению с контрольной группой, принимавшей сывoroточный протеин.

Таблица 2. Исходы пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом на основе адекватного потребления калорий, n (%) [25]

Table 2. Outcomes of Patients with ARDS based on adequate of caloric intake, n (%) [25]

Клинический результат	Недостаточное количество калорий ($n=81$)	Достаточное количество калорий ($n=26$)
Смертность в отделении реанимации и интенсивной терапии	49 (60,5)	9 (34,6)
Полиорганная дисфункция	58 (72,5)	14 (53,8)
Экстракорпоральная мембранная оксигенация	6 (7,4)	1 (3,8)

В то же время в РКИ В.М. Larsen и соавт. [35, 36] ($n=32$, средний возраст 40 (0,6) недель, гестационный возраст, $3,5 \pm 0,5$ кг) было изучено влияние двух разных липидных эмульсий на фосфолипиды плазмы [35] и иммунные биомаркеры [36]. Пациенты с врождёнными пороками сердца с предстоящей операцией на сердце с искусственным кровообращением были распределены в две группы. В основной группе ($n=16$) использовали Липоплюс: 50% триглицеридов со средней цепью, 40% триглицеридов с длинной цепью, 10% рыбий жир. В контрольной группе ($n=16$) — Интралипид (100% соевое масло). Пациенты были рандомизированы для получения одной из двух липидных эмульсий в составе полного ПП (ППП), которое проводили в течение 1–4 дней до операции и 10 дней после операции. Липиды начинали с 0,5 г/кг, повышая до 3,5 г/кг/сут. Энтеральное потребление ограничивали до 30 ккал/кг/с. Результаты исследования показали в основной и контрольной группе более низкий уровень прокальцитонина через 1 день после операции ($p=0,01$), более низкое отношение $\omega-6$ к $\omega-3$ ($p=0,0001$), более высокую концентрацию $\omega-3$ ($p=0,001$), более высокий уровень фосфолипидов EPA в плазме ($p < 0,05$). Повышение уровня фосфолипидов EPA в плазме было связано со снижением концентрации фосфолипидов LTB4 в плазме ($p < 0,05$), более низкой концентрацией лимфоцитов ($p < 0,05$) [35]. Концентрация фактора некроза опухоли α (TNF- α) в основной группе была ниже, чем в контрольной (5,9 и 14,8 пг/мл, $p=0,003$). Уровень TNF- α в плазме коррелировал положительно с выживаемостью в контрольной группе ($p=0,01$) и отрицательно — с длительностью нахождения в ОРИТ в группе ($p=0,004$) с длительным временем лечения ($p=0,02$) [36].

В работе Ю.В. Ерпулевой [37] проведён обзор литературы по использованию глутамин в ПП у детей в критических состояниях. Автор приводит метаанализы последнего десятилетия, где подчёркивается эффективность ПП с дополнительным введением глутамин у пациентов. Авторы данных исследований подчеркивают, что иммунное питание приводит к улучшению иммунного статуса, повышению барьерной функции кишечника, улучшает клеточный метаболизм, снижает органно-системное повреждение. В работах показано раннее восстановление белкового обмена на фоне иммунного питания и улучшение клинических исходов [38, 39]. Опубликованные работы последнего десятилетия показали безопасность глутамин в схемах ПП у детей в критических состояниях и отсутствие серьёзных осложнений [40–42].

Другое исследование по изучению эффективности иммунного питания у детей в критических состояниях также демонстрирует его положительные стороны [43]. Объектом исследования ($n=40$, 2–15 лет) были дети с тяжёлыми сочетанными и термическими травмами. В группе детей, получавших глутамин + ПП, отмечено снижение продолжительности механической вентиляции (в среднем на трое суток) на фоне более быстрой нормализации уровня белка, чем в группе детей, не получавших глутамин + ПП.

Авторы рекомендуют использование глутамин в схеме ПП у детей с ожогами и тяжёлыми сочетанными травмами. В гайдлайне ESPNIC-2020 (Европейское общество педиатрической и неонатальной интенсивной терапии) по питанию детей и новорождённых в критическом состоянии сделан акцент на том, что сегодня имеется явный дефицит крупных РКИ в этом направлении. Опубликованная литература имеет низкий уровень доказательности. Ограниченные данные привели к большим различиям в мировой практике нутритивного питания у детей в критических состояниях [44].

Основные рекомендации ESPNIC-2020 по питанию включают следующие положения:

1. Раннее ЭП рекомендуется начать в течение 24 ч после поступления ребенка в ОРИТ, если нет противопоказаний.
2. Раннее ЭП рекомендуется доношенным новорождённым и детям, стабильным на фоне медикаментозной гемодинамической поддержки.
3. Потребление энергии у детей в острой фазе критического состояния не должно превышать расход энергии в покое. При расчёте потребления энергии после острой фазы заболевания нужно учитывать энергетический долг, реабилитацию, физическую активность и рост ребенка.
4. При ЭП рекомендовано потребление белка 1,5 г/кг/сут в острой фазе заболевания.
5. Для предотвращения гипогликемии внутривенное введение глюкозы должно быть достаточным, необходимо избегать её чрезмерного введения.
6. Не рекомендовано использование иммунопитания у новорождённых и детей в критическом состоянии из-за недостаточности доказательств.
7. Отказ от ПП на срок до одной недели рекомендован новорождённым и детям в срок независимо от питательного статуса при обеспечении микронутриентами.
8. Липидные эмульсии с рыбьим жиром или без него рекомендованы в качестве лечения первого выбора для ПП [36].

В свою очередь, анализ Международных рекомендаций по лечению СШ и связанной с сепсисом органной дисфункции у детей в рамках кампании по борьбе с сепсисом (2020) выявил лишь несколько основных рекомендаций в отношении питания детей [45], которые перекликаются с вышеуказанными:

1. Нет рекомендации по поводу раннего гипокалорийного/трофического ЭП с последующим медленным переходом на полное ЭП по сравнению с ранним полным ЭП у детей с СШ или сепсис-органной дисфункцией в отсутствие противопоказаний к ЭП. Обоснование: недостаточно работ по сепсису/СШ. Однако в работе [46] было отмечено, что у детей в критическом состоянии постепенный поэтапный переход к повышению объёма ЭП сокращает время, которое очень важно в достижении целей нутритивной поддержки.

2. Предпочтение — раннее ЭП в течение 48 ч после поступления детей с СШ или сепсис-индуцированной органной недостаточностью в отсутствие противопоказаний к ЭП с его последующим поэтапным увеличением до достижения целевых показателей. Обоснование: ни в одном исследовании не изучалась стратегия улучшения ЭП у детей с СШ или другой связанной с сепсисом органной дисфункцией.
3. После адекватной гемодинамической реанимации ЭП может быть показано детям с СШ, если в дальнейшем нет необходимости в увеличении дозы вазоактивных препаратов. Обоснование: косвенные данные исследований в детской популяции, где отмечено применение ЭП на фоне ненарастающих/снижающих доз вазоактивных препаратов без усиления побочных эффектов и (или) желудочно-кишечных осложнений [47, 48].
4. Рекомендовано воздержаться от ПП в первые 7 дней нахождения в ОРИТ детям с СШ или сепсис-органной дисфункцией. Обоснование: не опубликованы исследования по ПП у детей с сепсисом/СШ.
5. Рекомендовано отказаться от применения специализированных липидных эмульсий у детей с СШ или сепсис-органной дисфункцией. Обоснование: недостаточно доказательств в поддержку применения специализированных липидных эмульсий.
6. Рекомендовано не использовать селен, глутамин, аргинин, цинк у детей с СШ или сепсис-индуцированной полиорганной недостаточностью. Обоснование: в РКИ G. Briassoulis и соавт. [32] обследовали детей ($n=30$) с СШ. Использована смесь для иммунопитания (GLN, L-аргинин, антиоксиданты и жирные кислоты ω -3, клетчатка, витамин Е, β -каротин, цинк, медь, селен) или стандартная детская смесь в группах исследования. Не было различий между группами по выживаемости (80 и 87%), продолжительности механической вентиляции ($10,4 \pm 2,2$ и $11,4 \pm 2,5$ дня). В другой работе [34] проводилось сравнение двух групп ($n=283$): контрольной, где применяли смесь с сывороточным белком, и основной (смесь с цинком, селеном, глутамином и метоклопрамидом) внутривенно. Авторы также не выявили различий между госпитальными осложнениями и сепсисом за 100 дней ($p=0,81$), PICU LOS ($p=0,16$) или 28-дневной летальностью: 8/139 (5,8%) против 15/145 (10,3%).

Однако представленные рекомендации носят слабый характер и низкий или очень низкий уровень доказательности. Рекомендации по детскому сепсису SSC (2020), основанные на расширенном поиске литературы по изучаемой проблеме, не выявили прямых доказательств и достаточных данных для разработки сильных рекомендаций в вопросах питания для детей с сепсисом/СШ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем обзоре приведены данные метаанализов по питанию у пациентов в критических состояниях,

рекомендации ASPEN/SCCM (2017), SSC (2012, 2021), ESPNIC (2020), по детскому сепсису SSC (2020). Однако до сих пор многие вопросы в критической медицине остаются нерешёнными. Так, несмотря на большой охват литературного поиска с 2009 г., эксперты руководства ASPEN/SCCM (2017) признают недостаток доказательств высокого уровня в отношении опыта нутритивной терапии в условиях детского ОРИТ. Согласно данному гайдлайну, большой интерес представляет оптимальное потребление белка и его корреляция с клиническими исходами [10, 11, 24, 26]. Выбор оптимального пути [ЭП и (или) ПП] и времени доставки субстратов остаётся вопросом продолжающихся исследований в критической педиатрии [22]. Как и у взрослых пациентов, ЭП остаётся приоритетным методом нутритивной поддержки у детей [26–30]. В настоящее время считается доказанным, что простое сохранение нормального ЭП способствует поддержанию иммунитета всего организма [9, 44, 45].

В последнее время подчёркнута оптимизация ЭП дополнительным отсроченным введением ПП у детей. Однако роль и время начала дополнительного ПП для восполнения недостаточности ЭП неизвестны, они должны быть индивидуализированы в каждом конкретном случае [23, 48].

Руководство ESPNIC (2020), основанное на новых доказательствах, дополняет большинство существующих рекомендаций ASPEN (2017) по критической педиатрии. За последнее десятилетие был опубликован ряд небольших и крупных исследований в педиатрии с рекомендациями нутритивной терапии. Но детский ОРИТ — это неоднородность пациентов по возрасту, патологии, типу заболевания, тяжести состояния, наличию сопутствующей патологии и осложнений, состоянию нутритивного статуса, поэтому нереально ожидать, что одна стратегия питания будет применима ко всем критическим пациентам. Сегодня большинство исследователей говорят о необходимости индивидуализированного подхода к нутритивной терапии в зависимости от исходного статуса питания и тяжести пациента с обязательным соотношением риска и пользы разных методов питания [19, 23, 49, 50].

По вопросу иммунного питания в литературе также много дискуссий и неоднозначных выводов, в основном это связано с малой выборкой данных и недостаточным количеством исследований. Вышеуказанные гайдлайны и руководства не рекомендуют иммунное питание у пациентов в критическом состоянии. Однако исследования в этом направлении продолжаются, и работы последнего десятилетия показали безопасность фармаконутриента глутамина в схемах ПП у детей в критических состояниях [38–42].

Таким образом, на основании анализа изученной литературы по питанию в критической медицине можно сформулировать основные положения нутритивной поддержки у детей с сепсисом/СШ:

1. Своевременность назначения. Приоритет раннего начала ЭП — в течение первых 24–48 ч после поступления тяжелобольного ребенка в ОРИТ при отсутствии противопоказаний. Поэтапный подход к увеличению

- ЭП с обеспечением не менее 2/3 суточной потребности в энергии к концу первой недели лечения, рекомендуемый минимум белка — 1,5 г/кг/сут [10, 11, 48]. Обоснование: как отмечалось выше, целенаправленных РКИ по питанию у детей с сепсисом/СШ нет. Косвенные данные по нутритивной терапии у детей в критических состояниях [10, 11, 24, 26] на достаточной выборке материала подтверждают увеличение выживаемости в группах раннего ЭП. Ранний старт ЭП способствовал заживлению ран после операций, снижал риск госпитальных осложнений, сокращал сроки пребывания на механической вентиляции лёгких и в целом снижал общую летальность.
2. Целесообразно начинать проведение гипокалорийного/трофического ЭП с его последующим постепенным увеличением до целевых показателей у детей с сепсисом/СШ при отсутствии противопоказаний к ЭП [21, 49, 50]. Обоснование: гипокалорийное/трофическое питание предотвращает атрофию слизистой оболочки кишечника, снижает риск развития бактериальной транслокации и органной дисфункции.
 3. Детям с СШ на фоне вазоактивных препаратов может быть показано ЭП, если в дальнейшем нет необходимости в увеличении их дозы. Обоснование: результаты ряда исследований у детей с шоком, получающих вазоактивные препараты, показали возможность проведения ЭП без увеличения побочных эффектов и осложнений [47, 48].
 4. Рекомендовать ПП со 2–3-х суток нахождения ребёнка в ОРИТ, когда ЭП неадекватно или противопоказано. Обоснование: отсутствуют работы у детей с сепсисом/СШ. Неизвестны роль и время начала ППП, дополнительного ПП. Все эти факты не могут стать причиной отсроченного ПП через 7 дней после поступления ребенка в ОРИТ. Необходимы целенаправленные исследования.
 5. При выраженном синдроме гиперметаболизма-гиперкатаболизма может быть показано смешанное парентерально-энтеральное питание [19, 23]. Обоснование: необходимы исследования в этом направлении.
 6. При нарушении функции ЖКТ, когда ЭП противопоказано, рекомендовано назначение ППП. Можно рекомендовать иммунное питание, глутамин 1,5–2,0 мл/кг/сут [37–43].
 7. Липидные эмульсии с рыбьим жиром или без него могут быть рекомендованы в качестве лечения первого выбора для ПП [36, 44].
 8. Рекомендован индивидуализированный подход к назначению нутритивной терапии детям с сепсисом/СШ [23, 44, 45, 49].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Souza D.C., Machado F.R. Epidemiology of Pediatric Septic Shock // *J Pediatr Intensive Care*. 2019. Vol. 8, N 1. P. 3–10. doi: 10.1055/s-0038-1676634

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на проведённый обзор по питанию у пациентов в критических состояниях на основании статей и рекомендаций ASPEN/SCCM (2017), SSC (2012, 2021), ESPNIC (2020), по педиатрическому сепсису SSC (2020), до сих пор остаются нерешёнными многие вопросы, которые требуют систематического изучения. В этих руководствах большинство рекомендаций по питанию основаны на консенсусе или доказательствах низкого уровня, что подчёркивает недостаточность доказательной базы нутритивной терапии детей с сепсисом/СШ и необходимость будущих исследований в этом направлении.

Учитывая, что популяция детских ОРИТ крайне неоднородна по тяжести патологии, питательному статусу, возрасту, сопутствующей патологии и другим критериям, необходим индивидуальный подход к проведению нутритивной терапии с целью улучшения клинических исходов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведении поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Г.З. Ашурова — сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи; Э.А. Сатвалдиева — концепция работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. G.Z. Ashurova — data collection and analysis, text writing; E.A. Satvaldieva — conception of the work, approval of the final version for publication.

2. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D.M., Schlattmann P., et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review // *Lancet Respir Med*. 2018. Vol. 6, N 3. P. 223–230. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8

3. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/80135> Дата обращения: 28.12.2022
4. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. 2016. Vol. 315, N 8. P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
5. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Crit Care Med*. 2006. Vol. 34, N 6. P. 1589–1596. doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
6. Gotts J.E., Matthay M.A. Sepsis: pathophysiology and clinical management // *BMJ*. 2016. Vol. 353. P. i1585. doi: 10.1136/bmj.i1585
7. Schuetz P., Chiappa V., Briel M., Greenwald J.L. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms // *Arch Intern Med*. 2011. Vol. 171, N 15. P. 1322–1331. doi: 10.1001/archinternmed.2011.318
8. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Crit Care Med*. 2013. Vol. 41, N 2. P. 580–637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
9. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. Б.П. Гельфанда. 4-е изд. Москва: Медицинское информационное агентство, 2017. 408 с.
10. Mehta N.M., Bechard L.J., Zurakowski D., et al. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study // *Am J Clin Nutr*. 2015. Vol. 102, N 1. P. 199–206. doi: 10.3945/ajcn.114.104893
11. Mikhailov T.A., Kuhn E.M., Manzi J., et al. Early enteral nutrition is associated with lower mortality in critically ill children // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014. Vol. 38, N 4. P. 459–466. doi: 10.1177/0148607113517903
12. Селиванова А.В. Гормонально-метаболические изменения у больных, находящихся в критическом состоянии // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. № 11. С. 13–17.
13. Bengmark S. Nutrition of the critically ill — a 21st-century perspective // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, N 1. P. 162–207. doi: 10.3390/nu5010162
14. Nespoli L., Coppola S., Gianotti L. The role of the enteral route and the composition of feeds in the nutritional support of malnourished surgical patients // *Nutrients*. 2012. Vol. 4, N 9. P. 1230–1236. doi: 10.3390/nu4091230
15. Hur H., Kim S.G., Shim J.H., et al. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial // *Surgery*. 2011. Vol. 149, N 4. P. 561–568. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.003
16. Sartelli M., Catena F., Ansaloni L., et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study // *World J Emerg Surg*. 2012. Vol. 7, N 1. P. 36. doi: 10.1186/1749-7922-7-36
17. Doig G.S., Simpson F., Sweetman E.A., 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. Vol. 309, N 20. P. 2130–2138. doi: 10.1001/jama.2013.5124
18. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children // *Pediatr Crit Care Med*. 2020. Vol. 21, N 2. P. e52–e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198
19. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Intensive Care Med*. 2021. Vol. 47, N 11. P. 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y
20. Kudsk K.A. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition // *Am J Surg*. 2002. Vol. 183, N 4. P. 390–398. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00821-8
21. McClave S.A., Heyland D.K. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition // *Nutr Clin Pract*. 2009. Vol. 24, N 3. P. 305–315. doi: 10.1177/0884533609335176
22. Reignier J., Boisramé-Helms J., Brisard L., 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. Vol. 391, N 10116. P. 133–143. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32146-3
23. Mehta N.M., Skillman H.E., Irving S.Y., et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017. Vol. 41, N 5. P. 706–742. doi: 10.1177/0148607117711387
24. Jotterand Chaparro C., Laure Depeyre J., Longchamp D., et al. How much protein and energy are needed to equilibrate nitrogen and energy balances in ventilated critically ill children? // *Clin Nutr*. 2016. Vol. 35, N 2. P. 460–467. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.015
25. Wong J.J., Han W.M., Sultana R., et al. Nutrition Delivery Affects Outcomes in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017. Vol. 41, N 6. P. 1007–1013. doi: 10.1177/0148607116637937
26. Prakash V., Parameswaran N., Biswal N. Early versus late enteral feeding in critically ill children: a randomized controlled trial // *Intensive Care Med*. 2016. Vol. 42, N 3. P. 481–482. doi: 10.1007/s00134-015-4176-4
27. Abdul Manaf Z., Kassim N., Hamzaid N.H., Razali N.H. Delivery of enteral nutrition for critically ill children // *Nutr Diet*. 2013. Vol. 70. P. 120–125. doi: 10.1111/1747-0080.12007
28. Mikhailov T.A., Gertz S.J., Kuhn E.M., et al. Early Enteral Nutrition Is Associated With Significantly Lower Hospital Charges in Critically Ill Children // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018. Vol. 42, N 5. P. 920–925. doi: 10.1002/jpen.1025
29. Carpenito K.R., Prusinski R., Kirchner K., et al. Results of a Feeding Protocol in Patients Undergoing the Hybrid Procedure // *Pediatr Cardiol*. 2016. Vol. 37, N 5. P. 852–859. doi: 10.1007/s00246-016-1359-x. Erratum in: *Pediatr Cardiol*. 2016. Vol. 37, N 5. P. 991.
30. Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В. Раннее энтеральное питание при критических состояниях // *Вестник интенсивной терапии*. 2012. № 1. С. 65–67.
31. Briassoulis G., Filippou O., Hatzi E., et al. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial // *Nutrition*. 2005. Vol. 21, N 7-8. P. 799–807. doi: 10.1016/j.nut.2004.12.006
32. Briassoulis G., Filippou O., Kanariou M., Hatzis T. Comparative effects of early randomized immune or non-immune-enhancing enteral nutrition on cytokine production in children with septic

- shock // *Intensive Care Med.* 2005. Vol. 31, N 6. P. 851–858. doi: 10.1007/s00134-005-2631-3
33. Briassoulis G., Filippou O., Kanariou M., et al. Temporal nutritional and inflammatory changes in children with severe head injury fed a regular or an immune-enhancing diet: A randomized, controlled trial // *Pediatr Crit Care Med.* 2006. Vol. 7, N 1. P. 56–62. doi: 10.1097/01.pcc.0000192339.44871.26
34. Carcillo J.A., Dean J.M., Holubkov R., et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN). The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial // *Pediatr Crit Care Med.* 2012. Vol. 13, N 2. P. 165–173. doi: 10.1097/PCC.0b013e31823896ae
35. Larsen B.M., Field C.J., Leong A.Y., et al. Pretreatment with an intravenous lipid emulsion increases plasma eicosapentanoic acid and downregulates leukotriene b₄, procalcitonin, and lymphocyte concentrations after open heart surgery in infants // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015. Vol. 39, N 2. P. 171–179. doi: 10.1177/0148607113505326
36. Larsen B.M., Goonewardene L.A., Joffe A.R., et al. Pre-treatment with an intravenous lipid emulsion containing fish oil (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid) decreases inflammatory markers after open-heart surgery in infants: a randomized, controlled trial // *Clin Nutr.* 2012. Vol. 31, N 3. P. 322–329. doi: 10.1016/j.clnu.2011.11.006
37. Ерпулева Ю.В. Раствор глутамина в парентеральном питании детей в критических состояниях // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2021. Т. 11, № 4. С. 555–560. doi: 10.17816/psaic1012
38. Bober-Olesińska K., Kornacka M.K. Ocena wpływu suplementacji glutamina żywienia pozajelitowego na częstość występowania martwiczego zapalenia jelit, szpitalnej sepsy oraz czas leczenia w szpitalu u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała // *Med Wieku Rozwoj.* 2005. Vol. 9, N 3-1. P. 325–333.
39. Poindexter B.B., Ehrenkranz R.A., Stoll B.J., et al.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113, N 5. P. 1209–1215. doi: 10.1542/peds.113.5.1209
40. Briassoulis E., Briassoulis G. Glutamine randomized studies in early life: the unsolved riddle of experimental and clinical studies // *Clin Dev Immunol.* 2012. P. 749189. doi: 10.1155/2012/749189
41. Holecek M. Side effects of long-term glutamine supplementation // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013. Vol. 37, N 5. P. 607–616. doi: 10.1177/0148607112460682
42. Griffiths R.D., Allen K.D., Andrews F.J., Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection // *Nutrition.* 2002. Vol. 18, N 7-8. P. 546–552. doi: 10.1016/s0899-9007(02)00817-1
43. Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В., Золкина И.В. Эффективность использования раствора глутамина у детей с тяжёлой ожоговой и сочетанной травмой в отделении интенсивной терапии // *Вестник интенсивной терапии.* 2013. № 1. С. 49–51.
44. Tume L.N., Valla F.V., Joosten K., et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, N 3. P. 411–425. doi: 10.1007/s00134-019-05922-5
45. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, suppl. 1. P. 10–67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6
46. Hamilton S., McAleer D.M., Ariagno K., et al. A stepwise enteral nutrition algorithm for critically ill children helps achieve nutrient delivery goals* // *Pediatr Crit Care Med.* 2014. Vol. 15, N 7. P. 583–589. doi: 10.1097/PCC.0000000000000179
47. Panchal A.K., Manzi J., Connolly S., et al. Safety of Enteral Feedings in Critically Ill Children Receiving Vasoactive Agents // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016. Vol. 40, N 2. P. 236–241. doi: 10.1177/0148607114546533
48. King W., Petrillo T., Pettignano R. Enteral nutrition and cardiovascular medications in the pediatric intensive care unit // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004. Vol. 28, N 5. P. 334–338. doi: 10.1177/0148607104028005334
49. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2021. Т. 11, № 2. С. 241–292. doi: 10.17816/psaic969
50. Mehta N.M. Feeding the gut during critical illness — it is about time // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014. Vol. 38, N 4. P. 410–414. doi: 10.1177/0148607114522489

REFERENCES

- De Souza DC, Machado FR. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care.* 2019;8(1):3–10. doi: 10.1055/s-0038-1676634
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):223–230. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8
- Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/80135> Accessed: Dec 28, 2022
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589–1596. doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
- Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016;353:i1585. doi: 10.1136/bmj.i1585
- Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011;171(15):1322–1331. doi: 10.1001/archinternmed.2011.318

8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
9. Gelfand BR, editor. *Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment*. 4th ed. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2017. 408 p. (In Russ).
10. Mehta NM, Bechard LJ, Zurakowski D, et al. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(1):199–206. doi: 10.3945/ajcn.114.104893
11. Mikhailov TA, Kuhn EM, Manzi J, et al. Early enteral nutrition is associated with lower mortality in critically ill children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(4):459–466. doi: 10.1177/0148607113517903
12. Selivanova AV. Hormonal and metabolic changes in critically ill patients. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2012;(11):13–17. (In Russ).
13. Bengmark S. Nutrition of the critically ill — a 21st-century perspective. *Nutrients.* 2013;5(1):162–207. doi: 10.3390/nu5010162
14. Nespoli L, Coppola S, Gianotti L. The role of the enteral route and the composition of feeds in the nutritional support of malnourished surgical patients. *Nutrients.* 2012;4(9):1230–1236. doi: 10.3390/nu4091230
15. Hur H, Kim SG, Shim JH, et al. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial. *Surgery.* 2011;149(4):561–568. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.003
16. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg.* 2012;7(1):36. doi: 10.1186/1749-7922-7-36
17. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, 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(20):2130–2138. doi: 10.1001/jama.2013.5124
18. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2):e52–e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198
19. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y
20. Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg.* 2002;183(4):390–398. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00821-8
21. McClave SA, Heyland DK. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2009;24(3):305–315. doi: 10.1177/0884533609335176
22. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, 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(10116):133–143. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32146-3
23. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):706–742. doi: 10.1177/0148607117711387
24. Jotterand Chaparro C, Laure Depeyre J, Longchamp D, et al. How much protein and energy are needed to equilibrate nitrogen and energy balances in ventilated critically ill children? *Clin Nutr.* 2016;35(2):460–467. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.015
25. Wong JJ, Han WM, Sultana R, et al. Nutrition Delivery Affects Outcomes in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(6):1007–1013. doi: 10.1177/0148607116637937
26. Prakash V, Parameswaran N, Biswal N. Early versus late enteral feeding in critically ill children: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(3):481–482. doi: 10.1007/s00134-015-4176-4
27. Abdul Manaf Z, Kassim N, Hamzaid NH, Razali NH. Delivery of enteral nutrition for critically ill children. *Nutr Diet.* 2013;70:120–125. doi: 10.1111/1747-0080.12007
28. Mikhailov TA, Gertz SJ, Kuhn EM, et al. Early Enteral Nutrition Is Associated With Significantly Lower Hospital Charges in Critically Ill Children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(5):920–925. doi: 10.1002/jpen.1025
29. Carpenito KR, Prusinski R, Kirchner K, et al. Results of a Feeding Protocol in Patients Undergoing the Hybrid Procedure. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(5):852–859. doi: 10.1007/s00246-016-1359-x. Erratum in: *Pediatr Cardiol.* 2016;37(5):991.
30. Lekmanov AU, Erpuleva YuV. Early enteral nutrition in critical conditions. *Bulletin of Intensive Therapy.* 2012;(1):65–67. (In Russ).
31. Briassoulis G, Filippou O, Hatzis E, et al. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition.* 2005;21(7-8):799–807. doi: 10.1016/j.nut.2004.12.006
32. Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M, Hatzis T. Comparative effects of early randomized immune or non-immune-enhancing enteral nutrition on cytokine production in children with septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31(6):851–858. doi: 10.1007/s00134-005-2631-3
33. Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M, Papassotiropoulos I, Hatzis T. Temporal nutritional and inflammatory changes in children with severe head injury fed a regular or an immune-enhancing diet: A randomized, controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(1):56–62. doi: 10.1097/01.pcc.0000192339.44871.26
34. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN). The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(2):165–173. doi: 10.1097/PCC.0b013e31823896ae
35. Larsen BM, Field CJ, Leong AY, et al. Pretreatment with an intravenous lipid emulsion increases plasma eicosapentanoic acid and downregulates leukotriene b₄, procalcitonin, and lymphocyte concentrations after open heart surgery in infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(2):171–179. doi: 10.1177/0148607113505326
36. Larsen BM, Goonewardene LA, Joffe AR, et al. Pre-treatment with an intravenous lipid emulsion containing fish oil (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid) decreases inflammatory markers after open-heart surgery in infants: a randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 2012;31(3):322–329. doi: 10.1016/j.clnu.2011.11.006
37. Erpuleva YuV. Glutamine solution in the parenteral nutrition for children with critical conditions. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2021;11(4):555–560. doi: 10.17816/psaic1012

38. Bober-Olesińska K, Kornacka MK. Ocena wpływu suplementacji glutamina żywienia pozajelitowego na częstość występowania martwiczego zapalenia jelit, szpitalnej sepsy oraz czas leczenia w szpitalu u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała. *Med Wieku Rozwoj.* 2005;9(3 Pt 1):325–333.
39. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004;113(5):1209–1215. doi: 10.1542/peds.113.5.1209
40. Briassouli E, Briassoulis G. Glutamine randomized studies in early life: the unsolved riddle of experimental and clinical studies. *Clin Dev Immunol.* 2012;749189. doi: 10.1155/2012/749189
41. Holeczek M. Side effects of long-term glutamine supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(5):607–616. doi: 10.1177/0148607112460682
42. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition.* 2002;18(7-8):546–552. doi: 10.1016/s0899-9007(02)00817-1
43. Lekmanov AU, Erpuleva YuV, Zolkina IV. Efficiency of using glutamine solution in children with severe burn and concomitant trauma in the intensive care unit. *Bulletin of Intensive Care.* 2013;(1):49–51. (In Russ).
44. Tume LN, Valla FV, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of

- Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):411–425. doi: 10.1007/s00134-019-05922-5
45. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020;46(Suppl. 1):10–67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6
46. Hamilton S, McAleer DM, Ariagno K, et al. A stepwise enteral nutrition algorithm for critically ill children helps achieve nutrient delivery goals*. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(7):583–589. doi: 10.1097/PCC.0000000000000179
47. Panchal AK, Manzi J, Connolly S, et al. Safety of Enteral Feedings in Critically Ill Children Receiving Vasoactive Agents. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):236–241. doi: 10.1177/0148607114546533
48. King W, Petrillo T, Pettignano R. Enteral nutrition and cardiovascular medications in the pediatric intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(5):334–338. doi: 10.1177/0148607104028005334
49. Lekmanov AU, Mironov PI, Aleksandrovich YuS, et al. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2021;11(2):241–292. doi: 10.17816/psaic969
50. Mehta NM. Feeding the gut during critical illness — it is about time. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(4):410–414. doi: 10.1177/0148607114522489

ОБ АВТОРАХ

* **Сатвалдиева Эльмира Абдусаматовна**, д.м.н., профессор;
адрес: Республика Узбекистан, 100007,
Ташкент, ул. Чиланзар, д. Г9/9/16;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8448-2670>;
eLibrary SPIN: 9896-8364; e-mail: Satvaldieva.el@gmail.com

Ашурова Гулчебра Закиржонова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6437-8967>;
eLibrary SPIN: 7063-0126; e-mail: gulibaur@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Elmira A. Satvaldieva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: G9/9/16, Chilanazar St., Tashkent, 100007,
Republic of Uzbekistan;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8448-2670>;
eLibrary SPIN: 9896-8364; e-mail: Satvaldieva.el@gmail.com

Gulchebra Z. Ashurova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6437-8967>;
eLibrary SPIN: 7063-0126; e-mail: gulibaur@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author