



АНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПАРЕНТЕРАЛЬНОМУ И ЭНТЕРАЛЬНОМУ ПИТАНИЮ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ (НА ОСНОВЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ)

Лященко Ю.Н.

ГУ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы

Лященко Юрий Николаевич

E-mail: luash@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Сравнительный анализ текущих практических рекомендаций по парентеральному (ПП) и энтеральному (ЭП) питанию при критических состояниях, разработанных на основе доказательных исследований ASPEN/SCCM (США), ESPEN (Европа) и CCGP (Канада), наряду со сходством установил различия как по ряду основных (количество поставленных вопросов, уровней исследований, необходимых для получения класса рекомендаций, необходимость и сроки назначения ПП, гликемический контроль, достижение целевого уровня ЭП), так и частных (непрямая калориметрия, состав ЭП, применение отдельных субстратов в ПП). Различия затрудняют выбор рекомендации для применения в клинической практике. Более 50% практических рекомендаций — низкого класса (основаны на мнении экспертов). Сложности, связанные с выполнением доказательных исследований, различные научно-практические традиции и ресурсные возможности в области ПП и ЭП в разных странах являются основанием для их последующей гармонизации, а также разработки отечественных практических рекомендаций в России.

Ключевые слова: парентеральное питание; энтеральное питание; критические состояния; практические рекомендации; доказательная медицина

SUMMARY

A comparative analysis of current practical recommendations on parenteral (PN) and enteral (EN) Nutrition in critical conditions, developed based on research evidence ASPEN / SCCM (USA), ESPEN (Europe) and SSGP (Canada) along with the similarity found a number of differences in major issues (raised levels of research necessary for the class of recommendations, the need for and terms of use of PN, glycemic control, achieving the target level of EN), and private (indirect calorimetry, of the EN, the use of individual substrates in PN) as well. The differences make it difficult to select recommendations for use in clinical practice. Over 50% of practical advices are lower grade (based on expert opinion). Difficulties associated with implementation of evidence-based research, different theoretical and practical traditions and resource capabilities in the field of PN and EN in different countries, are the basis for their further harmonization and the development of national best practices in Russia.

Keywords: parenteral nutrition; enteral nutrition; critical states; the practical recommendations; evidence-based medicine.

Необходимость проведения питательной поддержки у наиболее тяжелого контингента больных, которые не могут питаться естественным (оральным) путем или когда оральное питание не способно обеспечить потребности пациента в питательных веществах, на первый взгляд, не вызывает сомнений. Однако до настоящего времени строгих рекомендаций по проведению парентерального (ПП) и/или энтерального (ЭП) питания недостаточно, а на многие вопросы не получено однозначных и обоснованных ответов. Развитие и применение доказательной медицины, в том числе в интенсивной терапии, хирургии и клиническом питании, призвано получить конкретные ответы на многие из них. Наиболее проблематичным является применение питательной поддержки при критических состояниях. Это обусловлено тем, что в этом случае наряду с необходимостью принятия быстрого решения о питании состав компонентов и способ питания не должны усугублять нарушений метаболизма и отрицательно влиять на течение и исход критического состояния. С другой стороны, понимание того, как должно быть оптимизировано питание пациента, позволит привести к изменению стратегии питательной поддержки при другой патологии.

Настоящее сообщение посвящено сравнительному анализу текущих (2009 года) практических рекомендаций по парентеральному и энтеральному питанию пациентов в критических состояниях ASPEN (Американского общества парентерального и энтерального питания) совместно с SCCM (Обществом специалистов по критическим состояниям, SCCM) [1]; рекомендаций 2006 года по энтеральному питанию Европейского общества парентерального и энтерального питания — ESPEN) [2], рекомендаций ESPEN 2009 года по ПП в части, относящейся к критическим состояниям [3], и практических рекомендаций Канадского комитета по практическим рекомендациям (CCGP) [4]. К сожалению, эти практические рекомендации имеют различия, поэтому вопрос о выборе рекомендаций для применения в клинической практике непрост.

УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И КЛАССЫ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В АМЕРИКАНСКОЙ, ЕВРОПЕЙСКОЙ И КАНАДСКОЙ СИСТЕМАХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Система классификации уровней доказательности и соответствующих этим уровням классов в последних рекомендациях ASPEN и SCCM [5] отличается от европейской [6; 7]. Система оценки, используемая для практических рекомендаций на основе доказательной медицины, ASPEN-2009 по ПП и ЭП [1] является модифицированной версией метода, используемого в практических рекомендациях ASPEN

2002 года [8]. Классы рекомендаций основаны на версии, применяемой Агентством по исследованию качества здравоохранения (AHRQ) [9]. После обзора процитированной литературы, чтобы классифицировать строгость класса практической рекомендации, поддерживающего каждое положение рекомендаций, авторы рекомендаций использовали следующие критерии AHRQ:

А. Существуют качественные научно обоснованные доказательства (проспективные, рандомизированные исследования).

В. Существуют достаточно научно обоснованные доказательства для поддержки рекомендации (исследования хорошего дизайна без рандомизации).

С. Рекомендация основана на экспертном мнении и согласии редакторов.

Эти практические рекомендации, как, впрочем, и все остальные, обновляются каждые 5 лет.

Чаще, практически в реальном масштабе времени, обновляются Канадские рекомендации по ПП и ЭП при критических состояниях [4], которые тщательно отбирают только исследования высокого уровня доказательности — I и II уровней.

Система классификации уровней доказательности и соответствующих этим уровням классов в текущих рекомендациях ASPEN/SCCM [1] отличается от европейской [10] и канадской [4] (табл. 1).

Так, американская система предусматривает 5 классов строгости рекомендации (A-E) и 5 уровней исследований (I-V, качество и количество исследований, соответствующих уровням доказательности, указаны в скобках):

А. Поддержанные не менее чем двумя исследованиями I уровня (большие рандомизированные исследования с четкими результатами; низким риском ложноположительных (альфа) и/или ложноотрицательных (бета) ошибок).

В. Поддержанные не менее чем одним исследованием I уровня (большие рандомизированные исследования с четкими результатами; низким риском ложноположительных (альфа) и/или ложноотрицательных (бета) ошибок).

С. Поддержанные не менее чем одним исследованием II уровня (небольшие рандомизированные исследования с нечеткими результатами; средним риском ложноположительных (альфа) и/или ложноотрицательных (бета) ошибок).

Д. Поддержанные не менее чем одним исследованием III уровня (когортные нерандомизированные с одновременными контролями).

Е. Поддержанные исследованиями IV (когортные нерандомизированные с историческими контролями) или V уровня доказанности (случайные серии исследований, неконтролируемые исследования, мнение экспертов).

Следует заметить, что в этой системе I уровень доказательности должны гарантировать исследования, имеющие преобладающий положительный конечный результат. Метаанализы использовались в этом случае лишь для обобщения информации и описания заключений всех эффектов лечения из многих исследований на особый субъект. Однако суждение о классе рекомендаций основывалось на анализе уровня доказательности конкретных исследований. Так, класс рекомендаций А должен быть подтвержден исследованиями I уровня, включающими ≥ 100 пациентов.

В европейской системе всего три класса рекомендаций (А, В, С) и четыре уровня доказательности исследований (I (а и б) — IV): А. Поддержанные исследованиями Ia уровня (метаанализом контролируемых рандомизированных исследований), Ib уровня (не менее чем одним контролируемым рандомизированным исследованием); В. Поддержанные исследованиями IIa уровня (не менее одного контролируемого исследования без рандомизации с хорошим дизайном), исследованиями IIb уровня (квазиэкспериментальное исследование не менее чем с одним другим типом хорошего дизайна) или III уровня (не экспериментальные исследования, описываемые как сравнительные, корреляционные или случайно контролируемые исследования); С. Поддержанные исследованиями IV уровня (экспертное мнение или клинические наблюдения авторитетных специалистов). Таким образом, ясно, что американская система доказательной медицины строже относится к ранжированию по уровню

исследований, что, безусловно, позволяет получить более строгие доказательства для каждого класса. Например, рекомендации класса С согласно американской системе поддерживаются не менее чем одним исследованием II уровня (небольшие рандомизированные исследования с нечеткими результатами; средним риском ложноположительных (альфа) и/или ложноотрицательных (бета) ошибок), тогда как рекомендации этого же класса по европейской системе поддерживаются исследованиями IV уровня (экспертное мнение или клинические наблюдения авторитетных специалистов). Естественно, что сравнение классов рекомендаций по степени строгости затруднено.

Канадские рекомендации по ПП и ЭП при критических состояниях принимают во внимание только исследования высокого уровня доказательности — I и II уровней [4].

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ТЕКУЩИМИ ПРАКТИЧЕСКИМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ

Текущие практические рекомендации отличаются не только по группам пациентов, для которых они предназначены, используемым системам доказательной медицины, полнотой охвата практических вопросов, но и степенью строгости рекомендации в рамках одинаковых ответов на вопросы. В табл. 2 представлены различия между текущими практическими рекомендациями. Прежде всего следует отметить, что рекомендации отличаются широтой охвата проблемы ПП и ЭП при критических

Таблица 1

УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ И КЛАССЫ РЕКОМЕНДАЦИЙ ASPEN/SCCM, ESPEN, CCSG ПО ПАРЕНТЕРАЛЬНОМУ И ЭНТЕРАЛЬНОМУ ПИТАНИЮ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ			
	 ASPEN/SCCM	 ESPEN	 CCSG
СТЕПЕНЬ СТРОГОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ	А. Поддержанные не менее чем двумя исследованиями I уровня (большие рандомизированные исследования с четкими результатами; низким риском ложноположительных (альфа) и/или ложноотрицательных (бета) ошибок (РКИ $n > 100$) (3%)	А. Поддержанные исследованиями Ia уровня (метаанализом контролируемых рандомизированных исследований), Ib уровня (не менее чем одним контролируемым рандомизированным исследованием);	Строго рекомендуем (I и II уровни) (5%)
	В. Поддержанные не менее чем одним исследованием I уровня (большие рандомизированные исследования с четкими результатами; средним риском ложноположительных (альфа) и/или ложноотрицательных (бета) ошибок)	В. Поддержанные исследованиями: IIa уровня (не менее одного контролируемого исследования без рандомизации с хорошим дизайном); IIb уровня (квазиэкспериментальное исследование не менее чем с одним другим вариантом хорошего дизайна); или III уровня (неэкспериментальные исследования, описываемые как сравнительные, корреляционные или случайно контролируемые исследования);	Рекомендуем (I и II уровни) <i>Поддержано доказательством, но есть некоторая неуверенность в: безопасности/выполнимости или стоимости</i>
	С. Поддержанные не менее чем одним исследованием II уровня (небольшие рандомизированные исследования с нечеткими результатами) (РКИ $n < 100$)	С. Поддержанные исследованиями IV уровня (экспертное мнение или клинические наблюдения авторитетных специалистов).	Рекомендацию можно рассмотреть <i>Слабое доказательство или неуверенность в: безопасности/стоимость/выполнимости</i>
	Д. Поддержанные не менее чем одним исследованием III уровня (когортные нерандомизированные с одновременными контролями)		Недостаточно данных <i>Неадекватные данные или конфликтующие доказательства (51%)</i>
	Е. Поддержанные исследованиями IV уровня (когортные нерандомизированные с историческими контролями) или V уровня (случайные серии исследований, неконтролируемые исследования, мнение экспертов) (39%)		

Таблица 2

РАЗЛИЧИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ASPEN/SCCM, ESPEN, ССРГ ПО ПАРЕНТЕРАЛЬНОМУ И ЭНТЕРАЛЬНОМУ ПИТАНИЮ ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ				
Область сравнения	ASPEN/SCCM		ESPEN	ССРГ
Количество основных поставленных вопросов	69: ЭП : 58, ПП : 11		27: ЭП : 12, ПП : 22	33: ЭП: 20; ПП: 13
Количество рекомендаций/распределение по классам строгости	ЭП: А-1 В-8 D-3 С-22 Е-24	ПП: А — нет В-2 С-4 D-2 Е-3	ЭП: А-5 В-3 С-10	ПП: А-2 В-2 С-11
Строгие: ЭП-4; ПП-5 Рекомендуем: ЭП-5; ПП-3 Недостаточно данных: ЭП-11; ПП 5	Терапевтические и хирургические пациенты в критических состояниях, с предполагаемым временем пребывания в ОРИТ > 2-3 дней		Пациенты в критических состояниях, нуждающиеся в питательной поддержке	Пациенты в критических состояниях, находящийся на ИВЛ. Нет пациентов при плановых операциях
Уровни доказательств	Все уровни доказательств. Уровни I-V, соответствующие качеству исследований		Все уровни доказательств: I (1a, 1b)-IV	Рандомизированные, контролируемые исследования, метаанализы. Уровни I или II
Период времени	Не указан		Не указан	1980-2009
Результаты, принимаемые для ПР	Клинические и неклинические результаты		Клинические и неклинические результаты	Клинические результаты
Непрямая калориметрия / прогностические уравнения	Класс E Используйте уравнения осторожно Основание: обзорная статья		Класс C В отсутствие непрямой калориметрии пациент должен получать 25 ккал/кг массы тела в день с последующим достижением цели в течение 2-3 дней Основание: мнение экспертов	Недостаточно данных. Основание: 1 маленькое РКИ у ожоговых больных
Доза ЭП и достижение целевого уровня	Класс C Обеспечить > 50-65% целевых калорий в течение первой недели Специфические особенности для тучных пациентов (классы E и D) Основание: 1 РКИ and 1 не РКИ		Никакой рекомендации нельзя дать для того, как приспособить ЭП к течению заболевания и переносимости	Используйте стратегии оптимизации ЭП, то есть начинайте старт с целевого уровня при ООЖ 250 мл, прокинетиков, тонкокишечного питания Должна быть применена стратегия по оптимизации применения питательных веществ (начало ориентировано на достижение целевой дозы, более высокие остаточные объемы в желудке, использование прокинетиков и тонкокишечное ЭП). Основание: 2 РКИ и 2 кластерных РКИ
Остаточный объем в желудке	Класс В: 500 мл Основание: 4 РКИ		Не обсуждается	Рекомендуется 250 мл Основание: 1 РКИ и 2 кластерных РКИ

Область сравнения	ASPEN/SCCM	ESPEN	CCPG
Регуляторы моторики	Класс С Метоклопрамид Эритромицин Антагонисты опиоидов	Класс С Метоклопрамид Или эритромицин при переносимости ЭП как регуляторы моторики (в том числе при его переносимости)	Пациентам с непереносимостью ЭП (большие остаточные объемы желудочного содержимого, рвота) мы рекомендуем применить средства, стимулирующие моторику. Учитывая беспокойства о безопасности, связанные с эритромицином, рекомендация сделана для метоклопрамида. Рекомендацию об их совместном применении дать нельзя ввиду отсутствия достаточных данных. Основание: 1 исследование I уровня и 5 исследований II уровня
Состав ЭП: Имунные (усиливающие иммунитет) смеси: смеси, с добавкой с аргинина и других избирательных питательных веществ. Минимальный объем для получения эффекта	Класс А Хирургические. Класс В Терапевтические. С осторожностью при тяжелом сепсисе. Вводить 50–65% целевого объема Ранние метаанализы не показали эффективности, РКИ показали эффективность. Класс А Основан на исследованиях пациентов при плановых операциях недостатка исследований	Класс А После плановых операций на верхних отделах ЖКТ, травмах. Класс В При умеренном сепсисе сепсисе (APACHE II < 15). Не рекомендуется при тяжелом сепсисе, ожогах. Класс В Пациенты ОРИТ в тяжелом состоянии, не переносящие более 700 мл ЭП в сутки не должны получать ЭП, обогащенное аргинином, нуклеотидами и омега-3 жирными кислотами	Рекомендуем, чтобы диеты, обогащенные аргинином с другими избранными питательными веществами не использовались у пациентов в критических состояниях. Основание: 4 исследования I уровня и 18 исследований II уровня
Состав ЭП: глутамин	Класс В Применять при ожогах, травме, в смешанных группах пациентов ОРИТ. Основание: 1 РКИ	Класс А Глутамин должен быть добавлен к стандартной энтеральной смеси пациентам с ожогами и пациентам с травмой. Недостаточно данных для рекомендации дополнения глутамином ЭП у хирургических или смешанных групп пациентов ОРИТ	Рекомендуем при ожогах и травмах. Другие КС нельзя рекомендовать: недостаточно данных. Основание: 2 исследования I уровня и 7 исследований II уровня
Состав ЭП: пептиды энтерально	Класс Е Используйте олигопептиды при диарее. 1 не РКИ	Класс С Никакого клинического преимущества не было показано для такой смеси у критически больных пациентов. Смеси на основе цельного белка адекватны для большинства пациентов. 1 метаанализ (уровень Ia)	Рекомендуем полимерные (поскольку преимущества пептидных диет не доказано). 4 РКИ II уровня
Состав ЭП: пищевые волокна (ПВ)	Класс Е: Используйте растворимые ПВ 3 РКИ Класс С: Избегайте растворимых и нерастворимых ПВ при ишемии и тяжелых нарушениях моторики кишки 2 не РКИ	Не рассматривается	Недостаточно данных. Нет успешных результатов, потенциально хуже 12 РКИ
Состав ЭП: пробиотики	Класс С Применяйте при трансплантации, обширной абдоминальной операции, тяжелой травме. Нельзя при панкреонекрозе. 5 РКИ	Не рассматривается	Недостаточно данных 12 РКИ

Область сравнения	ASPEN/SCCM	ESPEN	CCPG
Контроль гликемии / интенсивность инсулинотерапии / целевой уровень гликемии	Класс В Умеренно строгий контроль. Класс Е Цель: 6,1–8,3 ммоль/л	Класс А Гипергликемия способствует осложнениям и смерти больных при критических состояниях. Летальность может быть уменьшена у хирургических пациентов ОРИТ, если глюкозу крови поддерживать между 4,5 и 6,1 ммоль/л (цель) при адекватном калорийном обеспечении. Одинаково ли это эффективно при уровне глюкозы ниже 8,3 ммоль/л и возможно более безопасный уровень остается неизвестным	Рекомендуем, избегать гипергликемии (сахар крови > 10 ммоль/л) у всех пациентов в критических состояниях. Основываясь на качественном исследовании сахара и недавнем метаанализе, мы рекомендуем придерживаться целевого уровня глюкозы крови приблизительно 8,0 ммоль/л (или 7–9 ммоль/л), а не более строгого целевого диапазона (от 4,4 до 6,1 ммоль/л) или более либерального целевого диапазона (от 10 до 11,1 ммоль/л). Цель 8,0 ммоль/л Диапазон 7–9 ммоль/л Последние метаанализы
Когда начинать ПП	Класс С Если ранее ЭП невыполнимо или невозможно в течение первых 7 дней после поступления в ОРИТ, никакую (в том числе, обычную) питательную поддержку пациенту проводить не нужно	Класс С Всем пациентам, получающим ЭП в количестве меньше, чем назначено, после 2 суток, нужно предусмотреть дополнительное ПП	ПП не использовать, пока не исчерпаны возможности максимизации ЭП. Недостаточно данных, чтобы предложить рекомендацию о том, когда начинать ПП. 7 КРИ (5 — I уровня, 2 — II уровня)

Примечание: КРИ — клинические рандомизированные исследования.

состояниях. Как следует из табл. 2, количество вопросов в рекомендациях ASPEN и SCCM — 69 (по ЭП — 58, ПП — 11), ESPEN — 27 (по ЭП — 12, ПП — 22), CCPG — 33 (ЭП — 20, ПП — 13). Отличия касаются количества рекомендаций классов А и В (наиболее строгие): ASPEN и SCCM — 11 (из 69); ESPEN — 12 (из 27); CCPG — 17 (из 33). Такие отличия могут быть обусловлены в том числе и различием системами доказательной медицины (более жесткая система принята в рекомендациях ASPEN и SCCM). Однако в целом более 50% рекомендаций не подтверждены доказательными исследованиями (ASPEN и SCCM, ESPEN) или недостаточно данных для дачи рекомендаций (CCPG).

Кроме того, основные различия касаются как общих положений (группы пациентов, используемые системы доказательной медицины, характер исследований и основания для), так и ответов на конкретные частные вопросы, которые отличаются по классам рекомендаций и самой возможностью дачи рекомендации (необходимость выполнения непрямой калориметрии, дозы и достижение целевого уровня ЭП, состав ЭП, контроль и целевой уровень гликемии).

Наиболее существенные отличия касаются двух важных позиций. Первая позиция — наличие в рекомендациях ASPEN и SCCM конкретной цели и необходимость в усилиях по ее достижению в ходе проведения ЭП в течение первых 7 суток, а также отсутствие этой позиции в рекомендациях ESPEN. Вторая позиция касается принятия решения

о назначении ПП: согласно рекомендациям ASPEN и SCCM ПП не стоит назначать в течение первых 7 суток пациентам без исходной недостаточности питания, поскольку оно может даже быть опасным для пациента, в то время как согласно рекомендациям ESPEN при первых же неудачах ЭП (24–48 часов от начала) пациенту необходимо назначить ПП. Это положение основано не на доказательных исследованиях, а лишь на наблюдениях, свидетельствующих о высокой корреляции между отрицательным балансом энергии и летальностью пациентов в ОРИТ.

Наконец, в отношении контроля уровня гликемии позиции текущих практических рекомендаций различны. Если из рекомендации ESPEN ПП-2009 [3], посвященной гипергликемии класса В, следует, что гипергликемии надо избегать, поскольку доказано, что она приводит к увеличению инфекционных осложнений и летальности, то из рекомендации класса А, по сути дела, ничего не следует, а только констатируется, что при поддержании уровня глюкозы крови пациентов ОРИТ между 4,5–6,1 ммоль/л летальность могла как увеличиваться, так и уменьшаться. В настоящее время нельзя дать никакой рекомендации в этом случае. У пациентов, получающих предельно интенсивное лечение, могут отмечаться случаи тяжелой гипогликемии. При этом комментарии к рекомендации не содержат сведений, позволяющих дать строгую рекомендацию класса А.

Остановимся на сути комментариев. Углеводы — главный источник калорий почти во всех схемах ПП.

Глюкоза — главный метаболический источник энергии в организме человека. Клетки мозга и периферических нервов, мозговой слой почек, лейкоциты, эритроциты и костный мозг используют глюкозу как главный источник энергии в результате ее окисления. Считается, что для обеспечения потребностей мозга в глюкозе ее минимальное количество должно составлять 100–120 г в сутки. Если это количество не будет обеспечено путем питания, то оно будет выработано путем глюконеогенеза, использующего аминокислоты, образующиеся за счет протеолиза скелетных мышц. При голодании парентеральное введение глюкозы оказывает азотсберегающий эффект, поскольку это уменьшает необходимость глюконеогенеза и использования для этой цели аминокислот скелетных мышц. Является ли это столь же эффективным при критических состояниях, остается невыясненным. Продолжающееся в настоящее время крупное исследование касается вопроса о том, насколько может быть эффективным раннее добавление ПП к ЭП для достижения цели питания у пациентов ОРИТ [12]. Это исследование, которое продолжалось до 2011 года, оценивает воздействие раннего ПП, начинающегося с внутривенного введения глюкозы и постепенным увеличением добавления белка и липидов, усиливающих раннее ЭП, для достижения расчетных энергетических потребностей. Теоретическое положение состоит в том, что у пациента в стрессе максимальная норма окисления глюкозы составляет 4–7 мг/кг массы тела в минуту (или 400–700 г/углеводов в сутки для 70-килограммового пациента).

Следовательно, чтобы уменьшить риск метаболических осложнений, максимальная норма вливания глюкозы, вероятно, не должна превышать 5 mg/kg/min [13], однако в действительности средние скорости введения глюкозы намного меньше.

В критическом состоянии резистентность к инсулину является причиной того, почему парентеральное введение глюкозы и ПП в целом увеличивает уровень циркулирующей глюкозы. Существует доказательство того, что гипергликемия у пациентов в критических состояниях сопровождается и приводит к осложнениям, прежде всего тяжелым инфекциям, органной дисфункции, заканчивающейся смертью. Введение инсулина с поддержанием нормогликемии (целевой уровень между 4,5 и 6,1 ммоль/л) во время интенсивной терапии, как было показано в 2 исследованиях, выполненных на хирургических и терапевтических взрослых пациентах ОРИТ, предотвращало эти осложнения [14], но не в последующем значительном многоцентровом исследовании, показавшем, что при такой стратегии летальность увеличивалась [15].

Хорошее «сахарное» исследование сравнило эффекты двух целей поддержания уровня глюкозы крови в качестве причины 90-дневной летальности пациентов ОРИТ [15]. В пределах 24 часов от поступления взрослые, которые, как ожидали, потребуют лечения в ОРИТ в течение 3 или более

последовательных дней, были рандомизированы в соответствии с интенсивным контролем за глюкозой для последующей цели поддержания глюкозы крови в диапазоне 4,5–6,0 ммоль/л (группа исследования) и группой с обычным контролем, в котором с целевым диапазоном считался уровень 10,0 ммоль/л или менее (контрольная группа).

Из этих 6104 пациентов в соответствии с рандомизацией 3054 пациентам проводили интенсивный контроль уровня гликемии, а 3050 — обычный. Эти две группы не отличались по контролируемым параметрам в начале исследования. На 90-й день анализ результатов был возможен соответственно у 3010 и 3012 пациентов.

Умерло 829 пациентов (27,5%) в группе интенсивного лечения и 751 (24,9%) в контрольной группе (без интенсивного лечения инсулином).

Отношение уровня разницы для увеличения летальности в интенсивной к контрольной группе было 1,14 (95%-ный доверительный интервал: 1,02–1,28; $p = 0,02$). Эффект лечения не отличался значительно между хирургическими и нехирургическими пациентами.

О тяжелой гипогликемии (глюкоза крови < 2,2 ммоль/л) сообщили в 6,8% интенсивно контролируемой группы и 0,5% обычно контролируемой ($p < 0,001$). Не было никакого значительного различия между этими двумя группами в среднем количестве дней пребывания в ОРИТ, стационаре или в среднем числе дней искусственной вентиляции или почечной заместительной терапии. Эти новые результаты уже привели к дискуссии прежде всего потому, что включенные в исследование больные могли голодать, поэтому рекомендация не могла стать строгой.

Дальнейший анализ более ранних исследований предположил, что предотвращение гипергликемии было главным фактором, доминирующим над любым прямым действием инсулина [16–19], и что предотвращение гипергликемии было успешным, независимым от количества внутривенно вводимых глюкозы/калорий [16]. Маленькое многоцентровое исследование у больных с тяжелым сепсисом было остановлено рано из-за риска гипогликемии и не было достаточным для статистической обработки и подтверждения успешности контроля глюкозы крови. Другое многоцентровое исследование было рано остановлено в связи с непреднамеренным нарушением протокола и риском гипогликемии [20].

Чтобы исследовать воздействие на клинический результат парентерально применяемой глюкозы (одной или в комбинации с липидами и белком) в критическом состоянии, исследования должны быть выполнены при наличии сопоставимого уровня контроля глюкозы. Действительно, дополнительная гипергликемия, закономерная при парентеральной нагрузке глюкозой, вероятно, будет противостоять потенциальному успеху питательного вмешательства.

Из этих комментариев к первой рекомендации класса А может следовать лишь одно — что в

настоящее время не считается доказанным влияние интенсивного лечения инсулином на конечный результат у пациентов в критических состояниях при ПП. Для этого, по мнению ESPEN, требуются дополнительные исследования.

Следует заметить, что канадские исследователи более конкретны: они рекомендуют избегать гипергликемии (сахар крови > 10 ммоль/л) у всех пациентов в критических состояниях. Основываясь на качественном исследовании сахара и недавнем метаанализе, они рекомендуют придерживаться целевого уровня глюкозы крови приблизительно 8,0 ммоль/л (или 7–9 ммоль/л), а не более строгого целевого диапазона (от 4,4 до 6,1 ммоль/л) или более либерального целевого диапазона (от 10 до 11,1 ммоль/л) [4].

Отметим, что уже давно применять инсулин при ПП эксперты рекомендовали лишь при концентрации глюкозы в крови более 10 ммоль/л, а на каждые 4 г глюкозы рекомендовали вводить 1 Ед инсулина [21].

СХОДСТВО МЕЖДУ ТЕКУЩИМИ ПРАКТИЧЕСКИМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ

Практические рекомендации, по которым отмечалось сходство позиций, представлены в *табл. 3*. Эти позиции следующие: начинать с ЭП, раннее начало ЭП (24–48 часов), включать в состав ЭП омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты рыбьего жира, начинать с внутрижелудочного ЭП, оставляя возможность использования энтерального питания в качестве резервного способа, в ПП предпочтение отдавать жировым эмульсиям с

пониженным содержанием омега-6 жирных кислот, в ПП применять глутамин (дипептилы глутамина), антиоксиданты, витамины и микроэлементы. Однако рекомендации по применению глутамина в ПП все же несколько отличаются.

Сравнение рекомендаций по внутривенному применению глутамина представлены в *табл. 4*. В Европе рекомендации класса А должны быть поддержаны исследованиями Ia уровня (метаанализом контролируемых рандомизированных исследований), Ib уровня (не менее чем одним рандомизированным исследованием). Рекомендации класса С должны поддерживаться исследованиями IV уровня (экспертное мнение или клинические наблюдения авторитетных специалистов). Во всех рекомендациях использовали практически одинаковые метаанализы из источника [4], наиболее полно представленные в самом источнике, а правильность отнесения того или иного исследования к определенному уровню доказательности не подвергалась сомнению. При этом для подтверждения класса рекомендаций использовались различные исследования. Таким образом, практические рекомендации с позиций доказательной медицины порой не лишены элементов субъективизма, что свидетельствует, скорее всего, о несовершенстве самих примененных систем доказательной медицины. Тем не менее, как отмечается во всех рекомендациях, необходимость применения глутамина в дозе 0,2–0,6 г/ кг массы тела в сутки в ПП

Таблица 3

СХОДСТВО ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ASPEN/SCCM, ESPEN, CCPG ПО ПАРЕНТЕРАЛЬНОМУ И ЭНТЕРАЛЬНОМУ ПИТАНИЮ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ			
ТЕМА	ASPEN/SCCM	ESPEN	CCPG
ЭП до ПП	+	+	+
Начало ЭП в течение 24–48 ч	+	+	+
ЭП: рыбий жир	+	+	+
Углеводы/жир	Недостаточно дан.	Не обсуждается	Недостаточно дан.
Позиция тела	+	Не обсуждается	+ (45)
Т. кишка/желудок	+	+	+
Длительное/другое	Выше риск (D)	Не обсуждается	Недостаточно дан.
Тип липидов в/в	Не на соевом масле	Преимущества ω-6 (B)	Не на соевом масле
ПП глутамин	+	+	+
Малые дозы ПП	+	Не обсуждается	+
Антиоксиданты/витамины/микроэлементы	+	+	+

+ - совпадение

пациентов в критических состояниях следует считать доказанным. По нашему мнению, поскольку в США до последнего времени отсутствует возможность использования глутамина для внутривенного применения, отнесение рекомендаций к классу С вполне оправданно.

Следует особо отметить единоклассные ASPEN/SCCM и ESPEN в отношении смесей для иммунопитания [22]. Согласно рекомендациям ASPEN/SCCM 2009 г. [1], предназначенных для пациентов ОРИТ, находящихся в критических состояниях, иммуномодулирующие энтеральные смеси, содержащие аргинин, глутамин, нуклеиновые кислоты, омега-3 жирные кислоты и антиоксиданты (преимущественно исследовалась смесь «Импакт»), должны использоваться для соответствующих групп пациентов: массивная плановая хирургия, травма, ожоги, рак головы и шеи и у критически больных пациентов на искусственной вентиляции легких, с предостережением у больных с тяжелым сепсисом. Для хирургических пациентов ОРИТ класс А, однако для терапевтических пациентов — ОРИТ класс В.

Для получения оптимального терапевтического эффекта от иммуномодулирующих смесей необходимо обеспечить пациенту не менее 50–65% целевых потребностей в энергии (класс С).

В главе рекомендаций ESPEN 2006 г. [2], посвященной применению иммунопитания при критических состояниях, говорится о том, что иммуномодулирующие смеси, обогащенные аргинином, нуклеиновыми кислотами, омега-3 жирными кислотами, лучше стандартных и должны использоваться:

- у пациентов при плановой хирургии ЖКТ (класс А);
- у пациентов с сепсисом средней тяжести (APACHE < 15) (класс В);
- у пациентов с травмой (класс А);
- нельзя рекомендовать иммуномодулирующие смеси для пациентов с ожогами из-за недостатка исследований.

Пациенты ОРИТ в крайне тяжелом состоянии, которые не переносят введение более чем 700 мл энтеральной смеси в день, не должны получать иммуномодулирующую смесь, обогащенную аргинином, нуклеотидами и омега-3 жирными кислотами (класс В).

Согласно этим рекомендациям для хирургических [23] и онкологических [24] больных иммунопитание следует проводить пациентам после массивных абдоминальных операций (эзофагоэктомиа, гастрэктомиа, панкреатодуоденэктомиа) по поводу рака вне зависимости от степени выраженности

недостаточности, после тяжелой травмы (класс А). Необходимо начинать питание иммунной смесью за 5–7 дней до операции и продолжать в течение 5–7 дней после операции (класс С). В то же время CCPG на основании результатов 4 исследований I уровня и 18 исследований II уровня не рекомендует применение иммуномодулирующих диет, включающих аргинин у пациентов в критических состояниях.

На основе проведенного сравнительного анализа текущих практических рекомендаций по ПП и ЭП при критических состояниях можно констатировать следующее. Рекомендации ASPEN/SCCM (2009-й — ПП и ЭП), ESPEN (2006-й — ЭП, 2009-й — ПП), CCPG (2009-й — ПП и ЭП) по ряду позиций и классам строгости имеют как сходство, так и различия. Наиболее существенные различия касаются сроков назначения ПП и контроля уровня гликемии, необходимости применения тех или иных субстратов. Эти различия в определенной степени связаны с возможностями выполнения качественных исследований по ПП и ЭП, в том числе наличием необходимых ресурсов (препараты ПП и ЭП), традициями и уровнем развития научных исследований по ПП и ЭП. Так, для Европы более традиционным считается развитие ПП, именно поэтому она является лидером инноваций в этой области (дипептивен, иммуно- и фармакологическое питание, «системы все-в-одном» и т. д.). В Америке и Канаде сильно развит аналитический подход и в большей степени совершенствуется ЭП («Оксепа» — смесь с доказанной клинической эффективностью при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме). По-видимому, именно эти обстоятельства среди прочих послужили причиной различий. С другой стороны, сложности выполнения качественных исследований, особенно в области питания, их многочисленность и противоречивость в настоящее время не позволяют увеличить количество строгих практических рекомендаций.

Безусловно, ряд практических рекомендаций необходимо использовать при проведении ПП и ЭП пациентам с критическими состояниями и в России. Однако наш опыт показывает, что отечественная стратегия ЭП может отличаться от предлагаемой текущими зарубежными рекомендациями [25; 26]. Именно поэтому необходима разработка Российских национальных практических рекомендаций с учетом особенностей и возможностей отечественной медицины, включающих опыт отечественных врачей и экспертов — специалистов по ПП/ЭП и мировой опыт.

ЛИТЕРАТУРА

1. McClave S.A., Martindale R.G., Vanek V.W. 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.) / the A.S.P.E.N. Board of Directors, and the American College of Critical Care Medicine // JPEN. — 2009. — Vol. 33, № 3. — P. 277–316.
2. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E.P. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care // Clin. Nutrition. — 2006. — Vol. 25. — P. 210–223.
3. Singer P., Berger M.M., Van den Berghe G. et al. ESPEN Guidelines Parenteral Nutrition: Intensive Care // Clin. Nutrition. — 2009. — Vol. 28. — P. 387–400.

4. Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Nutritional support in mechanically ventilated critically ill adult patients. — 2009 update, available via, <http://www.criticalcarenutrition.com> [актуализировано 05.09].
5. *Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H.* Introduction // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32, № 11, suppl. — S446.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN guidelines—an introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines, Edinburgh, SIGN Publication No. 39, SIGN Secretariat, Royal College of Physicians of Edinburgh, 1999.
7. Agency for Health Care Policy and Research // Clinical practice guideline No. 1. AHCPR Publication. — 1993. — No. 92–0023.
8. *August D., Teitelbaum D., Albina J. et al.* Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients A.S.P.E.N. Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force // *JPEN.* — 2002. — Vol. 26, N 1, Suppl. — SA 1–138.
9. *Pocock S.J., Elbourne D.R.* Randomized trials or observational tribulations? // *New Engl J Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 1907–1909.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN guidelines—an introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines // Edinburgh, SIGN Publication No. 39, SIGN Secretariat, Royal College of Physicians of Edinburgh, 1999.
11. Agency for Health Care Policy and Research // Clinical practice guideline No. 1. AHCPR Publication, 1993. — No. 92–0023.
12. Impact of early parenteral nutrition completing enteral nutrition in adult critically ill patients (EPaNIC) // *ClinicalTrial.gov Identifier: NCT 00512122.*
13. *Wilmer A., Van den Berghe G.* Parenteral nutrition // *Cecil textbook of medicine / Goldmann L., Ausiello D. (eds.). 23rd ed.* — PA, USA: Elsevier, 2008.
14. *Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G. et al.* Intensive insulin therapy of medical intensive care patients // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 449–461.
15. *Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y. et al.* NICE-SUGAR study investigators, intensive versus conventional glucose control in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 1283–97.
16. *Van den Berghe G., Wilmer A., Milants I. et al.* Intensive insulin therapy in mixed medical/ surgical ICU — benefit versus harm // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55. — P. 3151–3159.
17. *Van den Berghe G., Wouters P.J., Bouillon R. et al.* Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill — insulin dose versus glycemic control // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31. — P. 359–366.
18. *Vanhorebeek I., De Vos R., Mesotten M. et al.* Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P. 53–59.
19. *Langouche L., Vanhorebeek I., Vlasselaers D. et al.* Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 11. — P. 2277–2286.
20. Glucontrol Study: Comparing the Effects of Two Glucose Control Regimens by Insulin Intensive Care Unit Patients. *ClinicalTrial.gov Identifier: NCT00107601.*
21. *Вретлинд А., Суджан А.В.* Клиническое питание. — Стокгольм–М., 1990. — 354 с.
22. *Лященко Ю.Н.* Импакт — смесь с максимально доказанной клинической эффективностью для питательной поддержки больных в отделениях хирургии и интенсивной терапии. // *РМЖ (хирургия, урология).* — 2010. — Т. 18, № 29 (393). — С. 1794–1797.
23. *Weimann A., Braga M., Harsanyi L. et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation // *Clin. Nutrition.* — 2006. — Vol. 25. — P. 224–244.
24. *Arends J., Bodoky G., Bozzetti F. et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology // *Clin. Nutrition.* — 2006. — Vol. 25. — P. 245–259.
25. *Лященко Ю.Н.* Как проводить энтеральное зондовое питание пациентам в критических состояниях с позиций доказательной медицины // *Биль, знеболювання і інтенсивна терапія.* — 2010. — № 2 (д.). — С. 141–143.
26. *Лященко Ю.Н.* Энтеральное питание хирургических пациентов в критических состояниях с позиций доказательной медицины: зарубежная и отечественная стратегии. Проблемы амбулаторной хирургической помощи: *Мат. X Научно-практ. конф. поликлинических хирургов Москвы и Московской обл.* — М., 2010. — С. 57–61.

