

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr96169>

Роль нутритивной поддержки при физической и функциональной реабилитации пациентов в критическом состоянии

D.E. Bear^{1, 2, 3, 4, 5}, L. Wandrag^{1, 2}, J.L. Merriweather⁶, B. Connolly^{4, 5, 7, 8}, N. Hart^{3, 4, 5}, M.P.W. Grocott^{9, 10, 11}; The Enhanced Recovery After Critical Illness Programme Group (ERACIP) investigators

¹ Department of Nutrition and Dietetics, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Лондон, Великобритания

² Department of Critical Care, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Лондон, Великобритания

³ Division of Asthma, Allergy, and Lung Biology, King's College London, Лондон, Великобритания

⁴ National Institute for Health Research (NIHR), Guy's and St Thomas' NHS Foundation Biomedical Research Centre, Лондон, Великобритания

⁵ Lane Fox Clinical Respiratory Physiology Research Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Лондон, Великобритания

⁶ Anaesthesia, Critical Care and Pain Medicine, University of Edinburgh, Royal Infirmary of Edinburgh, Эдинбург, Великобритания

⁷ Centre for Human and Aerospace Physiological Sciences, King's College London, Лондон, Великобритания

⁸ Department of Physiotherapy, The University of Melbourne, Melbourne, штат Виктория, Австралия

⁹ Integrative Physiology and Critical Illness Group, Clinical and Experimental Sciences, University of Southampton, Саутгемптон, Великобритания

¹⁰ Respiratory and Critical Care Research Theme, Southampton NIHR Biomedical Research Centre, Саутгемптон, Великобритания

¹¹ Anaesthesia and Critical Care Research Unit, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Саутгемптон, Великобритания

АННОТАЦИЯ

Отсутствие положительных результатов рандомизированных контролируемых исследований привело к серьёзным спорам относительно роли питания во время критического заболевания с точки зрения долгосрочных исходов. Несмотря на то, что невозможность адекватно оценить все биологические механизмы, связанные с питанием, может частично объяснить отсутствие положительных результатов исследований, следует признать, что нутритивная поддержка во время ранней фазы критического заболевания, если её рассматривать отдельно от остального лечения, может иметь весьма ограниченное долгосрочное функциональное значение.

В настоящем обзоре особое внимание уделяется недавним клиническим исследованиям по оценке влияния питания в критическом состоянии на долгосрочное физическое и функциональное восстановление.

Подробно рассмотрены конкретные варианты дизайна исследования и методологические ограничения. Ограничения включают в себя достижение целевых показателей калорийности и белка, неоднородность пациентов, короткую продолжительность интервенции, несоответствующие клинические исходы и отсутствие должного внимания к исходному нутритивному статусу в период после перевода из отделения интенсивной терапии. Поскольку выживаемость является ключевым моментом исследований в сфере интенсивной терапии, крайне важно, чтобы при разработке дизайна исследований в области питания тщательно рассматривались все биологические механизмы, связанные с нутритивной поддержкой, поскольку эти факторы могут сильно влиять на полученные результаты, в частности долгосрочные физические и функциональные исходы. Отсутствие должного внимания к механизмам нутритивной поддержки может привести к провалу клинических испытаний и, как следствие, отказу от потенциально полезных эффектов нутритивного вмешательства в период критического состояния.

Настоящая статья является русскоязычным переводом оригинальной публикации Bear D.E. и соавторов "The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review" в журнале *Critical Care* [2017;21(1):226. doi: 10.1186/s13054-017-1810-2], выполненным с разрешения правообладателей.

Ключевые слова: нутритивная поддержка; критическое состояние; физическая реабилитация; калорийность; белок.

Как цитировать

Bear D.E., Wandrag L., Merriweather J.L., Connolly B., Hart N., Grocott M.P.W.; ERACIP. Роль нутритивной поддержки при физической и функциональной реабилитации пациентов в критическом состоянии // *Клиническое питание и метаболизм*. 2021. Т. 2, № 3. С. 157–172.

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr96169>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr96169>

The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review

Danielle E. Bear^{1, 2, 3, 4, 5}, Liesl Wandrag^{1, 2}, Judith L. Merriweather⁶, Bronwen Connolly^{4, 5, 7, 8}, Nicholas Hart^{3, 4, 5}, Michael P. W. Grocott^{9, 10, 11};

The Enhanced Recovery After Critical Illness Programme Group (ERACIP) investigators

¹ Department of Nutrition and Dietetics, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

² Department of Critical Care, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

³ Division of Asthma, Allergy, and Lung Biology, King's College London, London, UK

⁴ National Institute for Health Research (NIHR), Guy's and St Thomas' NHS Foundation Biomedical Research Centre, London, UK

⁵ Lane Fox Clinical Respiratory Physiology Research Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

⁶ Anaesthesia, Critical Care and Pain Medicine, University of Edinburgh, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK

⁷ Centre for Human and Aerospace Physiological Sciences, King's College London, London, UK

⁸ Department of Physiotherapy, The University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

⁹ Integrative Physiology and Critical Illness Group, Clinical and Experimental Sciences, University of Southampton, Southampton, UK

¹⁰ Respiratory and Critical Care Research Theme, Southampton NIHR Biomedical Research Centre, Southampton, UK

¹¹ Anaesthesia and Critical Care Research Unit, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK

ABSTRACT

Randomized controlled trials addressing the role of nutrition during long-term recovery from critical illness, including other outcomes, have not shown clear benefits, leading to significant controversy on the topic. Although methodological caveats with failure to adequately appreciate biological mechanisms may explain these disappointing results, it must be acknowledged that nutritional support during early critical illness, when considered alone, may have limited long-term functional impact.

This narrative review focuses on recent clinical trials, evaluating the impact of nutrition on long-term physical and functional recovery from critical illness, with specific emphasis on the details of trial design and methodological limitations. Such limitations include delivery of caloric and protein targets, patient heterogeneity, short duration of intervention, inappropriate clinical outcomes, and disregard for baseline nutritional status and intake in the post-ICU period. With survival at the forefront of critical care research, it is imperative that nutrition studies carefully consider biological mechanisms and trial design, which strongly influence long-term physical and functional outcomes among others. Failure to do so may lead to inconclusive clinical trials and consequent rejection of the potential benefits of nutrition interventions during critical illness.

This article is the legal Russian-language translation from the original publication of Bear D.E. et al. "The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review" in *Critical Care* [2017;21(1):226. doi: 10.1186/s13054-017-1810-2] with the permission of the copyright holders.

Keywords: nutrition; critical illness; physical recovery; energy; protein.

To cite this article

Bear DE, Wandrag L, Merriweather JL, Connolly B, Hart N, Grocott MPW; ERACIP. The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(3):157–172.

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr96169>

Received: 10.01.2022

Accepted: 03.02.2022

Published: 07.04.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Многие основные вопросы при подборе нутритивной поддержки тяжелобольным пациентам остаются без ответа [1]. Оценка исхода критического заболевания ранее была доступна только с использованием относительно грубых параметров, таких как смертность, количество дней на искусственной вентиляции лёгких и частота присоединения инфекционных осложнений. Недавние рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не показали никакого преимущества в отношении смертности при исследовании специфических нутритивных вмешательств в течение первой недели критического состояния [2–4], а в других исследованиях сообщалось об ухудшении исходов [5–7]. Это привело к обоснованной дискуссии относительно наиболее подходящего времени, типа и объёма нутритивной поддержки пациентам в критическом состоянии.

Принято считать, что раннее проведение энтерального питания (ЭП) (в течение 48–72 ч с момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии) модулирует иммунный ответ и снижает явления окислительного стресса и инфекции за счёт ограничения бактериальной транслокации через стенку кишечника [1, 8, 9]. Кроме того, в зависимости от проводимого питания во время критического заболевания могут измениться состав и функциональное состояние кишечного микробиома пациента [10], что дополнительно влияет на иммунный ответ. Однако степень клинической значимости данного физиологического наблюдения пока неизвестна. Одновременно было высказано предположение, что раннее начало питания снижает явления аутофагии, предотвращая адекватный клиренс повреждённых клеток и приводя к истощению мышечной ткани и усилению мышечной слабости [1, 7].

По мере увеличения числа пациентов, выживших после перенесённого критического состояния, наблюдается рост числа репортируемых физических и функциональных нарушений, сохраняющихся у пациента после выписки из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и ухудшающих качество жизни [11–13]. Проводились измерения состава тела, а также оценивались физические и функциональные нарушения в разные моменты времени критического состояния и траектории выздоровления пациента [14, 15]. Касательно скелетных мышц, по крайней мере 33 различных показателя массы, силы и функции могут быть определены, измерены и использованы для определения дальнейшей тактики лечения [14]. Методы оценки скелетных мышц могут быть произвольными и непроизвольными, все с разной степенью надёжности и валидности. В настоящее время наиболее подходящие показатели, на которые следует ориентироваться в определённый момент времени, остаются неизвестными. Однако доподлинно известно, что какие бы показатели ни использовались, степень физического

и функционального восстановления пациентов, выживших после критического состояния, остаётся на достаточно низком уровне даже в течение 5 лет после выписки из отделения интенсивной терапии [13].

Несостоятельность скелетных мышц, обусловленная слабостью, приобретённой в ОРИТ (СПвОРИТ; intensive care unit-acquired weakness, ICU-AW), вносит значительный вклад в долгосрочное физическое и функциональное снижение (инвалидность), наблюдаемое у этих пациентов. Истощение скелетных мышц как на ранних стадиях критического заболевания [16], так и потенциально продолжающееся в результате стойкого воспалительного катаболического синдрома (persistent inflammatory catabolic syndrome, PICS) [17], было определено в качестве основного фактора, способствующего развитию СПвОРИТ [18]. Кроме того, было доказано, что низкая масса скелетных мышц при поступлении в ОРИТ является предиктором неблагоприятного исхода [19]. Именно в этой области нутритивная поддержка может оказаться наиболее результативной, однако исследований в области нутритивной поддержки, прицельно ориентированных на указанную проблему, очень мало.

В качестве цели ранней нутритивной поддержки у пациентов в критическом состоянии часто называют уменьшение явлений катаболизма, снижение мышечной атрофии и поддержание нутритивного статуса [8, 9]. Однако до настоящего времени исследования нутритивной поддержки в ОРИТ уделяли ограниченное внимание физическому и функциональному истощению скелетных мышц. В настоящем обзоре будут рассматриваться клинические исследования, где хотя бы минимально затронута тема нутритивной поддержки пациентов в критическом состоянии. Особое внимание будет уделено факторам, которые следует учитывать при разработке будущих РКИ в данной области, что, как предполагается, в конечном итоге, улучшит качество проводимой нутритивной поддержки в ОРИТ и, соответственно, результат лечения.

СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Большинство экспертов сходится во мнении, что ЭП следует начинать в течение 24–48 ч от момента поступления в ОРИТ [1, 8, 20, 21]. Считается, что раннее начало ЭП способствует поддержанию целостности кишечника, модуляции стрессового и иммунного ответа и уменьшению общей тяжести состояния [22, 23], что в свою очередь улучшает общий прогноз [24]. Последний метаанализ испытаний, изучающих влияние раннего начала ЭП при критических состояниях, был проведён в рамках совместных рекомендаций Американского общества парентерального питания (American Society for Parenteral Nutrition, ASPEN) и Общества медицины критических состояний (Society of Critical Care Medicine, SCCM) [8]. В указанный обзор было включено 21 РКИ: обнаружено, что раннее начало ЭП

связано со значительным снижением смертности и частоты инфекционных осложнений по сравнению с отсроченным или стандартным началом ЭП [8].

Напротив, некоторые специалисты утверждают, что анорексия может быть проявлением сложившейся эволюционно реакции организма на стресс, и что раннее полное голодание или ограничение потребления пищи в сроки от первых 48–72 ч и до недели от начала заболевания является полезным для пациента [25, 26]. Данное утверждение значительно контрастирует с результатами многих обсервационных исследований, где было доказано, что кормление только энтеральным путём не может полностью удовлетворить потребность пациента в нутриентах, что в свою очередь отрицательно влияет на стандартные критерии исхода — смертность, продолжительность пребывания в больнице и частоту присоединения инфекций [27–30]. Как следствие полученных результатов, частота подключения парентерального питания (ПП) увеличилась за последние годы, что вызывает новые вопросы в отношении сроков нутритивной поддержки.

В большом исследовании EPaNIC [7] использование ПП как дополнения к ЭП привело к большей мышечной слабости, что, как считается, связано с нарушением аутофагии [31]. По этой причине использование ПП (как отдельно, так и дополнительно к ЭП) не рекомендуется в течение первых 7 дней после поступления в ОРИТ у пациентов, которые не входят в группу высокого нутритивного риска [8].

Несмотря на эти противоположные взгляды, исследований, изучающих влияние полного отказа от питания в течение первой недели критического заболевания, не существует, и в руководствах по-прежнему рекомендуется проводить нутритивную поддержку в течение первой недели критического заболевания в увеличенном объёме для выполнения целевых рекомендаций [8, 20, 21]. Кроме того, имеется крайне мало исследований по питанию, проводимых после первой недели критического заболевания, а также после перевода из ОРИТ. Мы ещё вернёмся к этому вопросу, однако, по сути, влияние стандартной практики по нутритивной поддержке в ОРИТ на процесс физического и функционального восстановления пациентов остаётся неизвестным.

Предполагаемая польза нутритивной поддержки во время критического заболевания по уменьшению явлений мышечной атрофии основывается на трёх предположениях: (1) все пациенты усваивают все вводимые нутриенты; (2) скелетные мышцы пациента в критическом состоянии могут использовать полученные нутриенты; (3) следствием этих процессов являются всегда анаболический и никогда катаболический эффект [32]. Вопреки этим предположениям, явления гастростаза [33] и мальабсорбции [34] могут значительно изменить предполагаемый эффект. Кроме того, мало что известно о способности скелетных мышц усваивать нутриенты в разные периоды времени от момента поступления в ОРИТ. Возможно,

что современные методы проведения нутритивной поддержки просто физиологически не могут дать желаемого результата, или что изолированное обеспечение нутриентами не обязательно приводит к анаболизму, особенно на ранней стадии критического состояния (например, в первые 48–72 ч) [35] или в условиях персистирующего воспаления и гипоксии [16]. Исследования, изучающие анаболический эффект нутритивной поддержки в различные моменты времени от начала критического заболевания, необходимы для дальнейшего поиска оптимального момента начала и объёма проводимого питания.

ОБЪЁМ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ: КАЛОРИЙНОСТЬ

Как правило, пациенты в критическом состоянии не получают весь рекомендуемый уровень нутриентов, особенно при использовании только энтерального пути [36]. Это верно как для рутинной клинической практики [36], так и для РКИ [2–4]. Влияние недостаточного питания в период критического заболевания на истощение скелетных мышц и их физическое состояние остаётся совершенно неясным. Годовое наблюдение за пациентами в исследовании EDEN (раннее ЭП против отсроченного у пациентов с острым повреждением лёгких или острым респираторным дистресс-синдромом) [37] показало, что не было каких-либо значимых различий по физическим параметрам при сравнении раннего целенаправленного питания и так называемого трофического (малая начальная скорость введения с последующим постепенным повышением) в течение первых 6 дней критического заболевания, однако некоторые находки требуют дальнейшего обсуждения. Тем не менее большее количество пациентов из группы трофического питания было выписано в реабилитационные центры, что позволяет предположить некоторые преимущества данного подхода [37]. Примечательно, что в этом исследовании пациенты в группе полного питания достигали только 70% энергетических потребностей, чего может быть недостаточно для получения положительного результата, по крайней мере при использовании прогностических уравнений [30]. Одновременно анализ подгрупп исследования REDOXs показал, что повышение адекватности питания привело к улучшению показателей опросника SF-36, относящихся к физическим доменам. Однако к 6-му месяцу этот эффект уменьшился [38]. Другие крупные РКИ также включали оценку физических исходов и показателей качества жизни и также привели к противоречивым результатам (таблица) [2, 3, 31, 38–42].

Было проведено два анализа в подгруппах из исследования EPaNIC, где изучалось влияние дозы макронутриентов (в форме раннего и позднего дополнительного ПП) на скорость истощения скелетных мышц [31, 39]. Первый из них [31] обнаружил, что степень истощения мышц, измеренная посредством биопсии, не различается между

Таблица. Рандомизированные контролируемые исследования питания у пациентов, находящихся в критическом состоянии, где представлены данные о физических и функциональных исходах
Table. Randomised controlled trials of nutrition in critically ill patients reporting physical and functional outcomes

| | NHLBI и др., 2012 [3] n=1000 | Needham и др., 2013 [37] n=174 | Casaer и др., 2013 [39] n=15 | Hermans и др., 2013a [31] n=600 | Doig и др., 2013 [40] n=1372 | Harvey и др., 2014 [2] n=2400 | Wei и др., 2015 [38] n=475 | Doig и др., 2015 [41] n=339 | Fergie и др., 2016 [42] n=129 |
|---------------------------------|---|---|--|--|---|--|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| Выборка пациентов | ОПЛ | ОПЛ из иссл-я EDEN | Пациенты после нейро-хирургических вмешательств из иссл-я EPaNIC | 30% кардио-хирургических вмешательств | 45,85% — экстренные хирургические вмешательства 19,9% — плановые оперативные вмешательства | 13% — хирургические вмешательства | 78% — терапевтические больные | 64,5% — терапевтические больные | Требующие ПП |
| Дизайн исследования | Многоцентровое иссл-е с последующим наблюдением на 5 объектах | Многоцентровое проспективное дополнительное иссл-е крупного РКИ | Дополнительное иссл-е (EPaNIC) | Многоцентровое прагматическое РКИ на 33 объектах | Многоцентровое РКИ на 31 объекте | Многоцентровое прагматическое РКИ на 33 объектах | Ретроспективный анализ из иссл-я REDOXs | Многоцентровое РКИ на 13 объектах | Одноцентровое РКИ |
| Продолжительность вмешательства | 6 дней | 6 дней | 9 дней | 10 дней | н/д | 5 дней (120 ч) | 8 дней | 7 дней | до 10 дней |
| Возраст, лет (в среднем) | Трофическое питание: 52 | Трофическое питание: 48 | Ранее ПП: 44 | Ранее ПП: 62 | Стандартный уход: 68,6 | ПП: 63,3 | Низкая адекватность питания: 62 | Стандартный: 61 | Аминокислоты 0,8 г/кг: 64,5 |
| | Полное питание: 52 | Полное питание: 47 | Позднее ПП: 50 (медиа) | Позднее ПП: 65 (медиа) | Ранее ПП: 68,4 | ЭП: 62,9 | Умеренная адекватность питания: 62 Высокая адекватность питания: 65 | Ограничения: 59 | Аминокислоты 1,2 г/кг: 67,0 |
| ИМТ | Трофическое питание: 29,9 | Трофическое питание: 31 | Ранее ПП: 24 | Ранее ПП: 25 | Стандартный уход: 28,5 | ПП: 27,7 | Низкая адекватность питания: 29,7 | Стандартный: 28 | Аминокислоты 0,8 г/кг: 27,4 |
| | Полное питание: 30,4 | Полное питание: 32 | Позднее ПП: 25 | Позднее ПП: 24,9 (медиа) | Ранее ПП: 27,9 | ЭП: 28,2 | Умеренная адекватность питания: 30,4 Высокая адекватность питания: 29,3 | Ограничения: 28 | Аминокислоты 1,2 г/кг: 25,7 |
| Оценка по шкале AРАSNE II | н/д | н/д | Ранее ПП: 28 | Ранее ПП: 32 | Стандартный уход: 21,5 | ПП: 15,1 | Низкая адекватность питания: 27,2 | Стандартный: 18 | Аминокислоты 0,8 г/кг: 23,7 |
| | н/д | н/д | Позднее ПП: 30 (медиа) | Позднее ПП: 30 (медиа) | Ранее ПП: 20,5 | ЭП: 15,2 | Умеренная адекватность питания: 26,8 Высокая адекватность питания: 26,6 | Ограничения: 18 | Аминокислоты 1,2 г/кг: 25,5 |

Таблица. Продолжение
Table. Continuation

| | NHLBI и др., 2012 [3] | Needham и др., 2013 [37] | Saiaeg и др., 2013 [39] | Hermans и др., 2013a [31] | Doig и др., 2013 [40] | Harvey и др., 2014 [2] | Wei и др., 2015 [38] | Doig и др., 2015 [41] | Fergie и др., 2016 [42] |
|-----------------------------|-------------------------------------|--|--|----------------------------|-----------------------------------|------------------------|--|---|--|
| | Трофическое питание: 23,2 (60 дней) | Трофическое питание: 2 | Ранее ПП: 20 | Ранее ПП: 13 | Стандартный уход: 14,66 | ПП: 26,6 | Низкая адекватность питания: 26 | Стандартная: 9 | Аминокислоты 0,8 г/кг: 6 |
| Смертность ^b (%) | Полное питание: 22,2 (60 дней) | Полное питание: 7 (до начала 6-месячного наблюдения) | Позднее ПП: 0 (90 дней) | Позднее ПП: 10 | Ранее ПП: 11,89 | ЭП: 29,4 | Умеренная адекватность питания: 27 Высокая адекватность питания: 23 | Ограничения: 5 | Аминокислоты 1,2 г/кг: 8 |
| | Трофическое питание: 15,8 | Трофическое питание: 15,8 | Ранее ПП: 12 | Ранее ПП: 11 | Стандартный уход: 9,3 (в среднем) | ПП: 8,1 дней | Низкая адекватность питания: 18 | Стандартное: 10,0 (в среднем) | Аминокислоты 0,8 г/кг: 6,0 |
| ПГ (ОИП) | н/д | Полное питание: 13,4 | Позднее ПП: 9 | Позднее ПП: 13 | Ранее ПП: 8,2 (в среднем) | ЭП: 7,3 дней | Умеренная адекватность питания: 19 Высокая адекватность питания: 18 | Ограничения: 11,4 (в среднем) | Аминокислоты 1,2 г/кг: 5,0 |
| | Трофическое питание: 400 ккал/день | | Ранее ПП: прил. 21 ккал/день | Итого: н/д | | ПП: 21 ккал/кг/день | | Итого: н/д | Аминокислоты 0,8 г/кг: 24,9 ккал/кг |
| Калории | Полное питание: 1300 ккал/день | н/д | Позднее ПП: прил. 14 ккал/день (за период проведения КТ) | Ранее ПП: <30 ккал/кг/день | Итого: н/д, но <1600 ккал/день | ЭП: 18,5 ккал/кг/день | Среднее значение для каждой группы: н/д, но в целом 56% | Стандартное количество: <1600 ккал/день каждый день | Аминокислоты 1,2 г/кг: 23,1 ккал/кг (только первые 7 дней) |
| | | | Позднее ПП: <25 ккал/кг/день | Итого: н/д | Итого: н/д | ПП: 0,7 г/кг/день | | Итого: н/д | |
| Протеины | н/д | н/д | Итого: н/д | Ранее ПП <10 г/кг/день | Итого: н/д, но 60 г/день | ЭП: 0,6 г/кг/день | Среднее значение для каждой группы: н/д, но в целом 51% | Стандартное количество: <60 г/день каждый день | Аминокислоты 0,8 г/кг: 0,9 г/кг |
| | | | Позднее ПП: <0,9 г/кг/день | Итого: н/д | Итого: н/д | ЭП: 0,6 г/кг/день | | Ограничения: <55 г/день каждый день | Аминокислоты 1,2 г/кг: 1,09 г/кг |

Таблица. Окончание
Table. Ending

| NHLBI и др., 2012 [3] | Needham и др., 2013 [37] | Casaer и др., 2013 [39] | Hermans и др., 2013a [31] | Doig и др., 2013 [40] | Harvey и др., 2014 [2] | Wei и др., 2015 [38] | Doig и др., 2015 [41] | Ferrite и др., 2016 [42] |
|---|---|--|--|---|---|---|---|---|
| ↑Количество пациентов, переведённых в реабилитационные учреждения в группу трофического питания | Ранее ПП: ↓состояние бедренных мышц (повышенное внутримышечное содержание воды/липидов) в среднем на 9-й день ОИТ | Улучшение показателей SGA в неделю (↓потеря мышечной массы и ↓потеря жира) | ↓Слабость при первой оценке (в среднем на 9-й день). Более быстрое восстановление при позднем ПП | Улучшение SGA в неделю (↓потеря мышечной массы и ↓потеря жира) | Нет различия по оценке HRQoL через 1 год согласно опроснику EQ-5D-5 L | Улучшение функциональных аспектов по оценке HRQoL через 3 мес при улучшенной адекватности питания | ↓Общее состояние здоровья на 90-й день в группе с ограниченным потреблением калорий согласно опроснику RAND- 36 | ↑Сила хвата на 7-й день ↓Потеря мышечной массы, определяемая с помощью УЗИ на 7-й день |
| Исходы | Нет различия в функциональном статусе через 1 год | ↑Оценка по шкале RAND-36 через 60 дней при раннем ПП | ↓Оценка по шкале RAND-36 через 60 дней при раннем ПП | Улучшение функциональных аспектов по оценке HRQoL через 3 мес при улучшенной адекватности питания | Улучшение функциональных аспектов по оценке HRQoL через 3 мес при улучшенной адекватности питания | Улучшение функциональных аспектов по оценке HRQoL через 3 мес при улучшенной адекватности питания | Улучшение функциональных аспектов по оценке HRQoL через 3 мес при улучшенной адекватности питания | Улучшение функциональных аспектов по оценке HRQoL через 3 мес при улучшенной адекватности питания |

Примечание. NHLBI — Сеть клинических испытаний острого респираторного дистресс-синдрома Национального института сердца, лёгких и крови; ОПЛ — острое повреждение лёгких; н/д — нет данных; ПГ — продолжительность госпитализации; ИМТ — индекс массы тела; EDEN — исследование «Раннее энтеральное кормление по сравнению с отложенным для лечения пациентов с синдромом острого повреждения лёгких или острым респираторным дистресс-синдромом» (Early vs. Delayed Enteral Feeding to Treat People with Acute Lung Injury of Acute Respiratory Distress Syndrome); EPaNIC — исследование «Раннее парентеральное завершение энтерального питания у взрослых пациентов в критическом состоянии» (Early Parenteral Completing Enteral Nutrition in Adult Critically ill Patients); EQ-5D EuroQoL — опросник качества жизни; REDOXs — исследование «Снижение смертности от оксидативного стресса» (Reducing Deaths Due to Oxidative Stress Study); SGA — субъективная глобальная оценка (subjective global assessment); ПП — парентеральное питание; ЗП — энтеральное питание; ОИТ — отделение интенсивной терапии; HRQoL (health-related quality of life) — оценка качества жизни, связанного со здоровьем; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) — шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических функциональных изменений; КТ — компьютерная томография; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; ^b — смертность в ОИТ, если не указано иное.

Note: NHLBI — National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network; ALI — acute lung injury; NR — not reported; LOS — length of stay; BMI — body mass index; EDEN — Early vs. Delayed Enteral Feeding to Treat People with Acute Lung Injury of Acute Respiratory Distress Syndrome; EPaNIC — Early Parenteral Completing Enteral Nutrition in Adult Critically ill Patients; EQ-5D — EuroQoL 5 Dimension Questionnaire; REDOXs — Reducing Deaths Due to Oxidative Stress Study; SGA — subjective global assessment; PN — parenteral nutrition; ICU — intensive care unit; HRQoL — health-related quality of life; RCT — randomized controlled trial; APACHE — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CT — computed tomography; ↑ — increase; ↓ — decrease; ^b — ICU mortality unless specified.

двумя группами. Кроме того, при оценке по шкале MRC (Medical Research Council Weakness Scale) было обнаружено, что явления мышечной слабости регрессируют быстрее в группе, получавшей позднее ПП. Во втором анализе [39] было показано, что раннее ПП отрицательно влияет на состояние бедренной мышцы (оценка с помощью компьютерной томографии), но не влияет на частоту истощения в группе из 15 нейрохирургических пациентов.

Вполне вероятно, что время и калорийность вводимого питания идут рука об руку. Действительно, согласно результатам последних исследований, необходимо учитывать вклад эндогенного производства энергии на ранних стадиях критического заболевания, что важно для выбора времени и дозы вводимого питания [1]. Однако это невозможно при отсутствии прикроватного метода измерения выработки эндогенной энергии. Было высказано предположение, что при ранней стадии критического заболевания (в течение первых 72–96 ч) может быть оправдана некоторая степень «недокармливания» примерно до 15 ккал/кг, но с полным снабжением белком [43], однако это требует подтверждения посредством РКИ. Кроме того, использование прогностических уравнений для определения энергетических потребностей пациента в ОРИТ может сильно повлиять на результаты исследований, поскольку результаты их измерений менее точны, чем при использовании непрямого калориметрии [44]. Действительно, исследования по питанию с использованием непрямого калориметрии неизменно демонстрируют положительные результаты, а недавнее наблюдательное исследование показало, что при соблюдении калорийности вводимого питания в объёме 70% от данных непрямого калориметрии было оптимальным с точки зрения снижения смертности [45]. Однако на пути рутинного использования данного метода стоит множество ограничений. К ним относятся доступность точных метаболических мониторов; стоимость; время, необходимое для проведения измерений, а также невозможность использования метода у определённых категорий пациентов (например, у пациентов, получающих непрерывную заместительную почечную терапию или при очень высокой потребности в кислороде) [46]. Стоит заметить, что на данный момент проходят последние процедуры по выводу на рынок метаболического монитора, разработанного специально для пациентов на искусственной вентиляции лёгких, с разумной стоимостью, что позволит обойти некоторые из ограничений будущих исследований [46]; это особенно актуально, поскольку оптимальная калорийность питания пациентов в ОРИТ до сих пор остаётся неизвестной.

БЕЛОК

Неадекватное обеспечение белком считается фактором, объясняющим, почему рандомизированные контролируемые исследования, такие как EDEN, упомянутые ранее [3], не дают положительного результата [47]. Ранние

исследования по подбору дозы протеина у пациентов ОРИТ показали улучшение азотистого баланса при более высоком потреблении белка [48]. С тех пор в нескольких крупных наблюдательных исследованиях сообщалось о снижении смертности при более высокой дозе вводимого белка [49–51]. Хотя, отчасти, это может быть связано с тем, что менее тяжёлые пациенты могут усвоить больший объём белка, что уже учтено во многих недавних исследованиях. По этой причине в текущих рекомендациях указан объём от 1,2 до 2,5 г/кг в сутки [8]. Отсутствуют также данные, подтверждающие предположение, что более высокая доза белка может уменьшить потерю скелетной мускулатуры [52]. Ожидается, что результаты оценки вторичных исходов (физические домены опросника SF-36) исследования Nephro-Protective Trial [53], изучающего влияние внутривенного введения аминокислот на развитие острого повреждения почек, внесут свой вклад в текущую базу данных.

В одном недавнем РКИ изучалось влияние различных режимов приёма белка на мышечную силу пациентов ОРИТ, получающих ПП [42]. В этом исследовании 119 пациентов были рандомизированы в группы введения белка в объёме 0,8 или 1,2 г/кг в день. Разница в первичном исходе силы сжатия кисти при выписке из ОРИТ отсутствовала. Однако, несмотря на меньшую, чем было запланировано, разницу в дозах вводимого белка (0,9 против 1,1 г/кг), более высокое потребление протеина привело к различиям во вторичных результатах, включая большую силу сжатия на 7-й день, улучшение показателей толщины мышц предплечья, площади поперечного сечения прямой мышцы бедра и снижение показателей утомляемости. Полученные результаты подтверждают идею, что более высокое потребление белка, по крайней мере при парентеральном введении, приводит к снижению явлений мышечной атрофии в течение первой недели критического состояния. Однако эти предварительные результаты необходимо подтвердить в более крупных исследованиях, где, как ожидается, явления гетерогенности пациентов будут менее выражены, поскольку полученные результаты противоречат данным исследований EPaNIC [31, 39] и MUSCLE-UK, где более высокая доза вводимого белка была связана с большим истощением скелетных мышц [16].

Анализ всех полученных данных подвёл к гипотезе о том, что не количество вводимого белка, а именно непрерывный метод введения вызывает истощение скелетных мышц [32]. У здоровых субъектов синтез мышечного белка увеличивается через 45–90 мин после введения аминокислот (перорально или внутривенно), но затем снижается через 90 мин [54, 55]. Угнетение синтеза белка наблюдается даже несмотря на постоянную доступность аминокислот как в плазме, так и в мышцах, что получило название «полного мышечного эффекта». Есть основания полагать, что описанный физиологический эффект актуален и для пациентов в ОРИТ; эта гипотеза лежит в основе

текущего многоцентрового РКИ, сравнивающего влияние периодического и непрерывного метода введения питания на истощение скелетных мышц [35].

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ

Выбор пациентов

Одной из основных проблем при подборе питания пациентам ОРИТ является неоднородный характер клинической популяции. В связи с этим маловероятно, что все пациенты получают пользу от одного и того же лечения в один и тот же момент времени. Универсальный подход к лечению пациентов ОРИТ на данный момент не считается приемлемым. Однако определение пациентов, которым, вероятно, пойдут на пользу нутритивные вмешательства, остаётся сложной задачей и требует тщательных исследований. Одним из таких методов, предлагаемых в настоящее время, является определение нутритивного риска. Наиболее известными являются шкалы NRS 2002 [56] и NUTRIC [57, 58]. Хотя в недавних клинических испытаниях в качестве критерия включения использовалось значение по NRS 2002, данная шкала может быть недостаточно специфична, поскольку при оценке по APACHE II более 10 баллов автоматически получается наивысшая степень риска. Шкала NUTRIC была разработана специально для пациентов в критическом состоянии, однако ей ещё предстоит проспективная валидация. В то же время апостериорный анализ исследования PermiT (допустимое недокармливание по сравнению с целевым ЭП у взрослых пациентов ОРИТ) не показал улучшения смертности при стратификации по этому баллу [59]. Кроме того, указанные методы оценки не учитывают исходную мышечную силу пациента.

При разработке дизайна клинических исследований необходимо использовать инструменты для оценки как исходного количества, так и качества скелетных мышц, а также проводить измерения в динамике. Из доступных способов следует отметить ультразвуковое исследование и компьютерную томографию (КТ). Однако существуют некоторые ограничения на использование этих инструментов в исследовательских целях. Во-первых, в настоящее время не существует стандартизированной универсальной методики проведения ультразвукового исследования мышц [60], и, во-вторых, КТ-оценка проводилась только тем пациентам, которым она требовалась одновременно для других целей, а это означает присутствие систематической ошибки отбора [61]. Однако после некоторой работы по стандартизации эти методы могут оказаться полезными в будущем либо сами по себе, либо в качестве дополнения к существующим инструментам оценки нутритивного риска.

Проведение нутритивного вмешательства

Обеспечение адекватного проведения нутритивного вмешательства является важным фактором при

интерпретации результатов исследований. Несмотря на то, что могут быть некоторые физиологические различия в утилизации субстратов в зависимости от пути и времени введения питания, стратегии по улучшению доставки питания [62, 63] должны учитываться в будущих клинических исследованиях.

Продолжительность вмешательства

Биологическая правдоподобность является фундаментальной основой любого нутритивного исследования. Эффект от проводимой интервенции вряд ли будет наблюдаться сразу, а любой полученный результат будет зависеть от последовательности выполнения вмешательств. Например, в исследовании EDEN репортировано об отсутствии разницы в физических исходах через 1 год при сравнении трофического и полного питания в течение первых 6 дней критического состояния [37]. Текущие данные предполагают, что изолированный пероральный метод кормления является недостаточным после проведения экстубации [64, 65] и в восстановительной фазе критического заболевания [66], поэтому маловероятно, что будет наблюдаться значимый эффект через год после такого короткого вмешательства. Наблюдательные исследования, как правило, включают пациентов, нутритивное вмешательство которым проводится в течение более длительного периода времени. Из-за риска систематической ошибки, связанной с короткой продолжительностью вмешательства, крайне важно, чтобы нутритивные исследования в ОРИТ продолжались дольше, чем только первая неделя после поступления.

ИСХОДЫ

Известно, что исследования конечных исходов являются приоритетными у пациентов, переживших критическое состояние, и единого мнения о наиболее подходящих оцениваемых исходах не существует. В настоящее время наблюдается значительная активность в отношении основных исходов в исследованиях по физической реабилитации [67] и острой дыхательной недостаточности [68], однако в исследованиях по питанию такие инициативы не выполняются. Стандартизация оцениваемых исходов позволяет комбинировать и сравнивать данные различных исследований и схожих вмешательств: такой подход весьма необходим в этой области. Действительно, недавний обзор результатов в исследованиях по выживаемости в ОРИТ за 1970–2013 гг. показал, что в 425 исследованиях использовалось 250 уникальных инструментов измерения [69]. Кроме того, только 31 РКИ включало оценку результатов после выписки, а половина из них имела размер выборки менее 100 пациентов.

Недавние крупные исследования, проведённые в области питания в ОРИТ, использовали различные первичные критерии оценки исходов — от смертности до инфекционных осложнений и продолжительности госпитализации [2–4, 7, 40, 41, 70]. Хотя метаанализ таких данных возможен, количество различных используемых критериев исхода существенно ограничивает достоверность любых выводов.

Ни в одном из крупных РКИ по питанию не использовались показатели качества жизни в качестве первичных результатов (только в качестве вторичных). Это кажется весьма странным, учитывая тот факт, что именно в этих исходах питание может принести наибольшую пользу [71], но отражает текущую неопределённость в отношении наиболее подходящей меры оценки успеха для использования в течение всего периода критического заболевания и выздоровления [14]. Значительное число пациентов часто фактически исключается из регистрации физических и функциональных показателей либо из-за неспособности проведения волевых измерений [72], либо из-за логистических проблем дальнейшего наблюдения. Учёт логистики и затрат, связанных с измерением долгосрочных результатов, имеет важное значение для успеха будущих исследований.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ КРИТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Существует несколько исследований, посвящённых нутритивной поддержке после первой недели критического заболевания. Однако сообщалось, что только перорального введения нутриентов у пациентов после экстубации недостаточно [64, 65], независимо от подключения специального ЭП [65]. Несоблюдение целевых нутритивных показателей после первой недели пребывания в ОРИТ и перевода в палату действительно может отрицательно повлиять на любые долгосрочные измерения массы скелетных мышц и физических/функциональных способностей. Кроме того, исследования периода после перевода пациента из ОРИТ, которые включали различную степень нутритивного вмешательства, показали противоречивые результаты [73, 74], поэтому мало что известно о клинической эффективности этих вмешательств. Однако ясно, что это является одним из приоритетов будущих исследований [75].

Более того, исследования различных мультимодальных вмешательств, сочетающих выбор подходящего питания и упражнений в определённые моменты времени, являются весьма обоснованными, учитывая имеющиеся данные о том, что увеличение мышечной массы и улучшение способности выполнять физические упражнения происходят быстрее, когда вмешательства по питанию и реабилитации проводятся в тандеме [15]. Скоро должно начаться исследование, посвящённое изучению эффектов комбинированного питания и упражнений в ОРИТ [76].

Следует также изучить результат расширения комбинации этих двух вмешательств в фазе после перевода из ОРИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку выживаемость после критического состояния становится всё более значимым предметом внимания, будущие исследования по нутритивной поддержке должны учитывать конкретные факторы, которые могут обеспечить измеряемые преимущества с точки зрения как физического, так и функционального восстановления. К таким факторам относится разработка стратегий, гарантирующих адекватное проведение нутритивных вмешательств, обеспечение питанием в течение периода времени, в котором биологически возможно наблюдать разницу в оцениваемых результатах, и выбор подходящих методов оценки результатов, зарегистрированных в клинически значимые моменты времени, в частности оценка мышечной массы и функции, а также качества жизни. Кроме того, особого внимания заслуживает отбор пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от нутритивных вмешательств и исследований в области питания после перевода из ОРИТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источники финансирования. Неприменимо.

Конфликт интересов. D.E. Bear получал гонорары за публичные выступления и участие в конференциях от компаний Nutricia, Baxter, BBraun и Fresenius Kabi, а также грантовую поддержку через своё учреждение от компании Corpak MedSystems UK. M.P.W. Grocott является членом врачебно-консультационной комиссии компании Sphere Medical Ltd (Великобритания), а также директором компании Oxygen Control Systems Ltd (Великобритания); выступления и/или дорожные расходы оплачивались компаниями Edwards Lifescience, Fresenius-Kabi, BOC Medical (Linde Group), Ely-Lilly Critical Care (2008), Cortex GmbH.

Вклад авторов. Все авторы принимали участие в разработке темы исследования, проверке и редактировании статьи, утверждении окончательной версии рукописи перед публикацией. D.E. Bear, L. Wandrag, J.L. Merriweather — написание рукописи; V. Connolly — дизайн исследования.

Согласие на публикацию. Неприменимо.

Этика исследования и согласие на участие. Неприменимо.

Благодарности. Редакция журнала выражает благодарность Р.Р. Губайдуллину, В.В. Кулакову, А.В. Яковлевой, М.В. Петровой, А.Е. Шестопалову за предоставление перевода статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. Not applicable.

Competing interests. D.E. Bear has received speaker fees and conference attendance support from Nutricia, Baxter, BBraun and Fresenius Kabi, and grant support through her institution from Corpak MedSystems UK. M.P.W. Grocott serves on the medical advisory board of Sphere Medical Ltd (UK) and is a director of Oxygen Control Systems Ltd (UK), and has received honoraria for speaking and/or travel expenses from Edwards Lifescience, Fresenius-Kabi, BOC Medical (Linde Group), Ely-Lilly Critical Care (2008) and Cortex GmbH.

Authors' contributions. All authors conceived of the idea. D.E. Bear, L. Wandrag and J.L. Merriweather drafted the manuscript; B. Connolly assisted with design. All authors reviewed and commented on the manuscript and approved the final draft.

Consent for publication. Not applicable.

Ethics approval and consent to participate. Not applicable.

Acknowledgments. The editors of the journal express their gratitude to R.R. Gubaidullin, V.V. Kulakov, A.V. Yakovleva, M.V. Petrova, A.E. Shestopalov for providing the translation of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Preiser J.C., van Zanten A.R., Berger M.M., et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies // *Crit Care*. 2015. Vol. 19. N 1. P. 35. doi: 10.1186/s13054-015-0737-8
2. Harvey S.E., Parrott F., Harrison D.A., et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, N 18. P. 1673–1684. doi: 10.1056/NEJMoa1409860
3. Rice T.W., Wheeler A.P., Thompson B.T., et al. National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial // *JAMA*. 2012. Vol. 307, N 8. P. 795–803. doi: 10.1001/jama.2012.137
4. Arabi Y.M., Aldawood A.S., Haddad S.H., et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 372, N 25. P. 2398–2408. doi: 10.1056/NEJMoa1502826
5. Heyland D., Muscedere J., Wischmeyer P.E., et al. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368, N 16. P. 1489–1497. doi: 10.1056/NEJMoa1212722
6. Rice T.W., Wheeler A.P., Thompson B.T., et al. NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury // *JAMA*. 2011. Vol. 306, N 14. P. 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2011.1435
7. Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 365, N 6. P. 506–517. doi: 10.1056/NEJMoa1102662
8. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., 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.) // *JPEN*. 2016. Vol. 40, N 2. P. 159–211. doi: 10.1177/0148607115621863
9. McClave S.A., Martindale R.G., Rice T.W., Heyland D.K. Feeding the critically ill patient // *Crit Care Med*. 2014. Vol. 42, N 12. P. 2600–2610. doi: 10.1097/CCM.0000000000000654
10. Krezalek M.A., Yeh A., Alverdy J.C., Morowitz M. Influence of nutrition therapy on the intestinal microbiome // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017. Vol. 20, N 2. P. 131–137. doi: 10.1097/MCO.0000000000000348
11. Cheung A.M., Tansey C.M., Tomlinson G., et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome // *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. Vol. 174, N 5. P. 538–544. doi: 10.1164/rccm.200505-6930C
12. Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., Langa K.M. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis // *JAMA*. 2010. Vol. 304, N 16. P. 1787–1794. doi: 10.1001/jama.2010.1553
13. Herridge M.S., Tansey C.M., Matte A., et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364, N 14. P. 1293–1304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802
14. Parry S.M., Granger C.L., Berney S., et al. Assessment of impairment and activity limitations in the critically ill: a systematic review of measurement instruments and their clinimetric properties // *Intensive Care Med*. 2015. Vol. 41, N 5. P. 744–762. doi: 10.1007/s00134-015-3672-x
15. Heyland D.K., Stapleton R.D., Mourtzakis M., et al. Combining nutrition and exercise to optimize survival and recovery from critical illness: conceptual and methodological issues // *Clin Nutr*. 2016. Vol. 35, N 5. P. 1196–1206. doi: 10.1016/j.clnu.2015.07.003
16. Puthuchery Z.A., Rawal J., McPhail M., et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness // *JAMA*. 2013. Vol. 310, N 15. P. 1591–1600. doi: 10.1001/jama.2013.278481
17. Mira J.C., Brakenridge S.C., Moldawer L.L., Moore F.A. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome // *Crit Care Clin*. 2017. Vol. 33, N 2. P. 245–258. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.001
18. Puthuchery Z., Harridge S., Hart N. Skeletal muscle dysfunction in critical care. Wasting, weakness, and rehabilitation strategies // *Crit Care Med*. 2010. Vol. 38, N 10, Suppl. P. S676–682. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f2458d
19. Weijts P.J., Looijaard W.G., Dekker I.M., et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients // *Crit Care*. 2014. Vol. 18, N 2. P. R12. doi: 10.1186/cc13189
20. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E., et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: intensive care // *Clin Nutr*. 2006. Vol. 25, N 2. P. 210–223. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.021
21. Dhaliwal R., Cahill N., Lemieux M., Heyland D.K. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies // *Nutr Clin Pract*. 2014. Vol. 29, N 1. P. 29–43. doi: 10.1177/0884533613510948
22. 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
23. 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
24. Heighes P.T., Doig G.S., Sweetman E.A., Simpson F. An overview of evidence from systematic reviews evaluating early enteral nutrition in critically ill patients: more convincing evidence is needed // *Anaesth Intensive Care*. 2010. Vol. 38, N 1. P. 167–174. doi: 10.1177/0310057X1003800126
25. Marik P.E. Feeding critically ill patients the right 'whey': thinking outside of the box. A personal view // *Ann Intensive Care*. 2015. Vol. 5, N 1. P. 51. doi: 10.1186/s13613-015-0051-2

26. Casaer M.P., Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370, N 25. P. 2450–2451. doi: 10.1056/NEJMc1404896
27. Kutsogiannis J., Alberda C., Gramlich L., et al. Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study // *Crit Care Med*. 2011. Vol. 39, N 12. P. 2691–2699. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182282a83
28. Villet S., Chiolero R.L., Bollmann M.D., et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients // *Clin Nutr*. 2005. Vol. 24, N 4. P. 502–509. doi: 10.1016/j.clnu.2005.03.006
29. Dvir D., Cohen J., Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study // *Clin Nutr*. 2006. Vol. 25, N 1. P. 37–44. doi: 10.1016/j.clnu.2005.10.010
30. Heyland D.K., Cahill N., Day A.G. Optimal amount of calories for critically ill patients: depends on how you slice the cake! // *Crit Care Med*. 2011. Vol. 39, N 12. P. 2619–2626. doi: 10.1097/CCM.0b013e318226641d
31. Hermans G., Casaer M.P., Clerckx B., et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial // *Lancet Respir Med*. 2013. Vol. 1, N 8. P. 621–629. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70183-8
32. Bear D.E., Puthuchery Z. Potential nutritional strategies to reduce muscle wasting in early critical illness // *ICU Management Practice*. 2016. Vol. 16, N 2. P. 109–111.
33. Nguyen N.Q., Chapman M., Fraser R.J., et al. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two? // *Crit Care Med*. 2007. Vol. 35, N 11. P. 2561–2567. doi: 10.1097/01.CCM.0000286397.04815.B1
34. Di Bartolomeo A.E., Chapman M.J., Summers M.J., et al. Comparative effects on glucose absorption of intragastric and post-pyloric nutrient delivery in the critically ill // *Crit Care*. 2012. Vol. 16, N 5. P. R167. doi: 10.1186/cc11522
35. McNelly A., Hart N. Intermittent versus continuous feeding in ICU patients (NCT02358512). 2015. Режим доступа: www.clinicaltrials.gov. Дата обращения: 05.04.2017.
36. Cahill N.E., Dhaliwal R., Day A.G., et al. Nutrition therapy in the critical care setting: what is 'best achievable' practice? An international multicenter observational study // *Crit Care Med*. 2010. Vol. 38, N 2. P. 395–401. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c0263d
37. Needham D.M., Dinglas V.D., Morris P.E., et al. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up // *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. Vol. 188, N 5. P. 567–576. doi: 10.1164/rccm.201304-0651OC
38. Wei X., Day A.G., Ouellette-Kuntz H., Heyland D.K. The association between nutritional adequacy and long-term outcomes in critically ill patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter cohort study // *Crit Care Med*. 2015. Vol. 43, N 8. P. 1569–1579. doi: 10.1097/CCM.0000000000001000
39. Casaer M.P., Langouche L., Coudyzer W., et al. Impact of early parenteral nutrition on muscle and adipose tissue compartments during critical illness // *Crit Care Med*. 2013. Vol. 41, N 10. P. 2298–2309. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cef02
40. Doig G.S., Simpson F., Sweetman E.A., et al. 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
41. Doig G.S., Simpson F., Heighes P.T., et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial // *Lancet Respir Med*. 2015. Vol. 3, N 12. P. 943–952. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00418-X
42. Ferrie S., Allman-Farinelli M., Daley M., Smith K. Protein requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition // *JPEN*. 2016. Vol. 40, N 6. P. 795–805. doi: 10.1177/0148607115618449
43. Wischmeyer P.E. Are we creating survivors or victims in critical care? Delivering targeted nutrition to improve outcomes // *Curr Opin Crit Care*. 2016. Vol. 22, N 4. P. 279–284. doi: 10.1097/MCC.0000000000000332
44. Reid C.L. Poor agreement between continuous measurements of energy expenditure and routinely used prediction equations in intensive care unit patients // *Clin Nutr*. 2007. Vol. 26, N 5. P. 649–657. doi: 10.1016/j.clnu.2007.02.003
45. Zusman O, Theilla M, Cohen J, et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study // *Crit Care*. 2016. Vol. 20, N 1. P. 367. doi: 10.1186/s13054-016-1538-4
46. Oshima T, Berger MM, De Waele E, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group // *Clin Nutr*. 2017. Vol. 36, N 3. P. 651–662. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.010
47. Wischmeyer P. Parenteral nutrition and calorie delivery in the ICU: controversy, clarity, or call to action? // *Curr Opin Crit Care*. 2012. Vol. 18, N 2. P. 164–173. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283514be5
48. Hoffer L.J. Bistrian B.R. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review // *Am J Clin Nutr*. 2012. Vol. 96, N 3. P. 591–600. doi: 10.3945/ajcn.111.032078
49. Elke G., Wang M., Weiler N., et al. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database // *Crit Care*. 2014. Vol. 18, N 1. P. R29. doi: 10.1186/cc13720
50. Allingstrup M.J., Esmailzadeh N., Knudsen W.A., et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients // *Clin Nutr*. 2012. Vol. 31, N 4. P. 462–468. doi: 10.1016/j.clnu.2011.12.006
51. Weijs P.J., Looijaard W.G., Beishuizen A., et al. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients // *Crit Care*. 2014. Vol. 18, N 6. P. 701. doi: 10.1186/s13054-014-0701-z
52. Bear D.E., Puthuchery Z.A., Hart N. Early feeding during critical illness // *Lancet Respir Med*. 2014. Vol. 2, N 1. P. 15–17. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70262-5
53. Doig G.S., Simpson F., Bellomo R., et al. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial // *Intensive Care Med*. 2015. Vol. 41, N 7. P. 1197–1208. doi: 10.1007/s00134-015-3827-9
54. Bohe J., Low J.F., Wolfe R.R., Rennie M.J. Latency and duration of stimulation of human muscle protein synthesis during continuous infusion of amino acids // *J Physiol*. 2001. Vol. 532, Pt 2. P. 575–579. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0575f.x

55. Atherton P.J., Etheridge T., Watt P.W., et al. Muscle full effect after oral protein: time-dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling // *Am J Clin Nutr.* 2010. Vol. 92, N 5. P. 1080–1088. doi: 10.3945/ajcn.2010.29819
56. Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O., Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials // *Clin Nutr.* 2003. Vol. 22, N 3. P. 321–336. doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5
57. Heyland D.K., Dhaliwal R., Jiang X., Day A.G. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool // *Crit Care.* 2011. Vol. 15, N 6. P. R268. doi: 10.1186/cc10546
58. Rahman A., Hasan R.M., Agarwala R., et al. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the 'modified NUTRIC' nutritional risk assessment tool // *Clin Nutr.* 2016. Vol. 35, N 1. P. 158–162. doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.015
59. Arabi Y.M., Aldawood A.S., Al-Dorzi H.M., et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in high- and low-nutritional-risk critically ill adults. Post hoc analysis of the PermiT Trial // *Am J Respir Crit Care Med.* 2017. Vol. 195, N 5. P. 652–662. doi: 10.1164/rccm.201605-10120C
60. Sarwal A., Parry S.M., Berry M.J., et al. Interobserver reliability of quantitative muscle sonographic analysis in the critically ill population // *J Ultrasound Med.* 2015. Vol. 34, N 7. P. 1191–1200. doi: 10.7863/ultra.34.7.1191
61. Looijaard W.G., Dekker I.M., Stapel S.N., et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients // *Crit Care.* 2016. Vol. 20, N 1. P. 386. doi: 10.1186/s13054-016-1563-3
62. Deane A.M., Dhaliwal R., Day A.G., et al. Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care.* 2013. Vol. 17, N 3. P. R125. doi: 10.1186/cc12800
63. Heyland D.K., Dhaliwal R., Lemieux M., et al. Implementing the PEP uP protocol in critical care units in Canada: results of a multicenter quality improvement study // *JPEN.* 2015. Vol. 39, N 6. P. 698–706. doi: 10.1177/0148607114531787
64. Peterson S.J., Tsai A.A., Scala C.M., et al. Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation // *J Am Diet Assoc.* 2010. Vol. 110, N 3. P. 427–433. doi: 10.1016/j.jada.2009.11.020
65. Rowles A., Langan A., Bear D.E. SUN-P019: oral intake and appetite in the intensive care unit // *Clin Nutr.* 2016. Vol. 35, Suppl 1. P. S51. doi: 10.1016/S0261-5614(16)30362-4
66. Chapple L.S., Deane A.M., Heyland D.K., et al. Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury // *Clin Nutr.* 2016. Vol. 35, N 6. P. 1315–1322. doi: 10.1016/j.clnu.2016.02.009
67. Connolly B., Hart N., Williamson P., Blackwood B. Development of a core outcomes set for trials of rehabilitation following critical illness. 2013.
68. Turnbull A.E., Sepulveda K.A., Dinglas V.D., et al. Core domains for clinical research in acute respiratory failure survivors: an international modified Delphi consensus study // *Crit Care Med.* 2017. Vol. 45, N 6. P. 1001–1010. doi: 10.1097/CCM.0000000000002435
69. Turnbull A.E., Rabiee A., Davis W.E., et al. Outcome measurement in ICU survivorship research from 1970 to 2013: a scoping review of 425 publications // *Crit Care Med.* 2016. Vol. 44, N 7. P. 1267–1277. doi: 10.1097/CCM.0000000000001651
70. Heidegger C.P., Berger M.M., Graf S., et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial // *Lancet.* 2013. Vol. 381, N 9864. P. 385–393. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61351-8
71. Arabi Y.M., Casaer M.P., Chapman M., et al. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism // *Intensive Care Med.* 2017. Vol. 43, N 9. P. 1239–1256. doi: 10.1007/s00134-017-4711-6
72. Connolly B.A., Jones G.D., Curtis A.A., et al. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study // *Crit Care.* 2013. Vol. 17, N 5. P. R229. doi: 10.1186/cc13052
73. Walsh T.S., Salisbury L.G., Merriweather J.L., et al. Increased hospital-based physical rehabilitation and information provision after intensive care unit discharge: The RECOVER Randomized Clinical Trial // *JAMA Intern Med.* 2015. Vol. 175, N 6. P. 901–910. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0822
74. Jones C., Eddleston J., McCairn A., et al. Improving rehabilitation after critical illness through outpatient physiotherapy classes and essential amino acid supplement: a randomized controlled trial // *J Crit Care.* 2015. Vol. 30, N 5. P. 901–907. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.05.002
75. Latronico N., Herridge M., Hopkins R.O., et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness // *Intensive Care Med.* 2017. Vol. 43, N 9. P. 1270–1281. doi: 10.1007/s00134-017-4757-5
76. Heyland D.K. Nutrition and Exercise in Critical Illness (NEXIS) (NCT03021902). 2016. Режим доступа: www.clinicaltrials.gov.

REFERENCES

1. Preiser JC, van Zanten AR, Berger MM, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care.* 2015;19(1):35. doi: 10.1186/s13054-015-0737-8
2. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2014;371(18):1673–1684. doi: 10.1056/NEJMoa1409860
3. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA.* 2012;307(8):795–803. doi: 10.1001/jama.2012.137
4. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2398–2408. doi: 10.1056/NEJMoa1502826
5. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368(16):1489–1497. doi: 10.1056/NEJMoa1212722
6. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant

- supplementation in acute lung injury. *JAMA*. 2011;306(14):1574–81. doi: 10.1001/jama.2011.1435
7. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011; 365(6):506–517. doi: 10.1056/NEJMoa1102662
8. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, 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.). *JPEN*. 2016;40(2):159–211. doi: 10.1177/0148607115621863
9. McClave SA, Martindale RG, Rice TW, Heyland DK. Feeding the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2600–2610. doi: 10.1097/CCM.0000000000000654
10. Krezalek MA, Yeh A, Alverdy JC, Morowitz M. Influence of nutrition therapy on the intestinal microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(2):131–137. doi: 10.1097/MCO.0000000000000348
11. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):538–544. doi: 10.1164/rccm.200505-6930C
12. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010; 304(16):1787–1794. doi: 10.1001/jama.2010.1553
13. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293–1304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802
14. Parry SM, Granger CL, Berney S, et al. Assessment of impairment and activity limitations in the critically ill: a systematic review of measurement instruments and their clinimetric properties. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):744–762. doi: 10.1007/s00134-015-3672-x
15. Heyland DK, Stapleton RD, Mourtzakis M, et al. Combining nutrition and exercise to optimize survival and recovery from critical illness: conceptual and methodological issues. *Clin Nutr*. 2016; 35(5):1196–1206. doi: 10.1016/j.clnu.2015.07.003
16. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591–1600. doi: 10.1001/jama.2013.278481
17. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Clin*. 2017;33(2):245–258. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.001
18. Puthuchery Z, Harridge S, Hart N. Skeletal muscle dysfunction in critical care. Wasting, weakness, and rehabilitation strategies. *Crit Care Med*. 2010;38(10, Suppl):S676–682. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f2458d
19. Weijts PJ, Looijaard WG, Dekker IM, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(2):R12. doi: 10.1186/cc13189
20. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2006;25(2):210–223. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.021
21. Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, Heyland DK. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(1):29–43. doi: 10.1177/0884533613510948
22. 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
23. 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
24. Heighes PT, Doig GS, Sweetman EA, Simpson F. An overview of evidence from systematic reviews evaluating early enteral nutrition in critically ill patients: more convincing evidence is needed. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(1):167–174. doi: 10.1177/0310057X1003800126
25. Marik PE. Feeding critically ill patients the right ‘whey’: thinking outside of the box. A personal view. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):51. doi: 10.1186/s13613-015-0051-2
26. Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2450–2451. doi: 10.1056/NEJMc1404896
27. Kutsogiannis J, Alberda C, Gramlich L, et al. Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2691–2699. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182282a83
28. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*. 2005;24(4):502–509. doi: 10.1016/j.clnu.2005.03.006
29. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr*. 2006;25(1):37–44. doi: 10.1016/j.clnu.2005.10.010
30. Heyland DK, Cahill N, Day AG. Optimal amount of calories for critically ill patients: depends on how you slice the cake! *Crit Care Med*. 2011;39(12):2619–2626. doi: 10.1097/CCM.0b013e318226641d
31. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med*. 2013a;1(8):621–629. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70183-8
32. Bear DE, Puthuchery Z. Potential nutritional strategies to reduce muscle wasting in early critical illness. *ICU Management Practice*. 2016;16(2):109–111.
33. Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ et al. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two? *Crit Care Med*. 2007;35(11):2561–2567. doi: 10.1097/01.CCM.0000286397.04815.B1
34. Di Bartolomeo AE, Chapman MJ, Summers MJ, et al. Comparative effects on glucose absorption of intragastric and post-pyloric nutrient delivery in the critically ill. *Crit Care*. 2012;16(5):R167. doi: 10.1186/cc11522
35. McNelly A, Hart N. Intermittent versus continuous feeding in ICU patients (NCT02358512). 2015. Available from: www.clinicaltrials.gov. Accessed 5 Apr 2017.
36. Cahill NE, Dhaliwal R, Day AG, et al. Nutrition therapy in the critical care setting: what is ‘best achievable’ practice? An international multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2010;38(2):395–401. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c0263d
37. Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, et al. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):567–576. doi: 10.1164/rccm.201304-06510C
38. Wei X, Day AG, Ouellette-Kuntz H, Heyland DK. The association between nutritional adequacy and long-term outcomes in critically ill patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter cohort study. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1569–1579. doi: 10.1097/CCM.0000000000001000

39. Casaer MP, Langouche L, Coudyzer W, et al. Impact of early parenteral nutrition on muscle and adipose tissue compartments during critical illness. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2298–2309. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cef02
40. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. 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
41. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(12):943–952. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00418-X
42. Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, Smith K. Protein requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition. *JPEN*. 2016;40(6):795–805. doi: 10.1177/0148607115618449
43. Wischmeyer PE. Are we creating survivors or victims in critical care? Delivering targeted nutrition to improve outcomes. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(4):279–284. doi: 10.1097/MCC.0000000000000332
44. Reid CL. Poor agreement between continuous measurements of energy expenditure and routinely used prediction equations in intensive care unit patients. *Clin Nutr*. 2007;26(5):649–657. doi: 10.1016/j.clnu.2007.02.003
45. Zusman O, Theilla M, Cohen J, et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2016;20(1):367. doi: 10.1186/s13054-016-1538-4
46. Oshima T, Berger MM, De Waele E, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr*. 2017;36(3):651–662. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.010
47. Wischmeyer P. Parenteral nutrition and calorie delivery in the ICU: controversy, clarity, or call to action? *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(2):164–73. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283514be5
48. Hoffer LJ, Bistran BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):591–600. doi: 10.3945/ajcn.111.032078
49. Elke G, Wang M, Weiler N, et al. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care*. 2014;18(1):R29. doi: 10.1186/cc13720
50. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr*. 2012;31(4):462–468. doi: 10.1016/j.clnu.2011.12.006
51. Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, et al. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(6):701. doi: 10.1186/s13054-014-0701-z
52. Bear DE, Puthuchearu ZA, Hart N. Early feeding during critical illness. *Lancet Respir Med*. 2014;2(1):15–17. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70262-5
53. Doig GS, Simpson F, Bellomo R, et al. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1197–208. doi: 10.1007/s00134-015-3827-9
54. Bohe J, Low JF, Wolfe RR, Rennie MJ. Latency and duration of stimulation of human muscle protein synthesis during continuous infusion of amino acids. *J Physiol*. 2001;532(Pt 2):575–579. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0575f.x
55. Atherton PJ, Etheridge T, Watt PW, et al. Muscle full effect after oral protein: time-dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1080–1088. doi: 10.3945/ajcn.2010.29819
56. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22(3):321–336. doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5
57. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15(6):R268. doi: 10.1186/cc10546
58. Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, et al. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the 'modified NUTRIC' nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr*. 2016;35(1):158–162. doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.015
59. Arabi YM, Aldawood AS, Al-Dorzi HM, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in high- and low-nutritional-risk critically ill adults. Post hoc analysis of the PermiT Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):652–662. doi: 10.1164/rccm.201605-10120C
60. Sarwal A, Parry SM, Berry MJ, et al. Interobserver reliability of quantitative muscle sonographic analysis in the critically ill population. *J Ultrasound Med*. 2015;34(7):1191–1200. doi: 10.7863/ultra.34.7.1191
61. Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2016;20(1):386. doi: 10.1186/s13054-016-1563-3
62. Deane AM, Dhaliwal R, Day AG, et al. Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(3):R125. doi: 10.1186/cc12800
63. Heyland DK, Dhaliwal R, Lemieux M, et al. Implementing the PEP uP protocol in critical care units in Canada: results of a multicenter quality improvement study. *JPEN*. 2015;39(6):698–706. doi: 10.1177/0148607114531787
64. Peterson SJ, Tsai AA, Scala CM, et al. Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(3):427–433. doi: 10.1016/j.jada.2009.11.020
65. Rowles A, Langan A, Bear DE. SUN-P019: oral intake and appetite in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2016;35 (Suppl 1):S51. doi: 10.1016/S0261-5614(16)30362-4
66. Chapple LS, Deane AM, Heyland DK, et al. Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1315–1322. doi: 10.1016/j.clnu.2016.02.009
67. Connolly B, Hart N, Williamson P, Blackwood B. Development of a core outcomes set for trials of rehabilitation following critical illness. 2013.
68. Turnbull AE, Sepulveda KA, Dinglas VD, et al. Core domains for clinical research in acute respiratory failure survivors: an international modified Delphi consensus study. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1001–1010. doi: 10.1097/CCM.0000000000002435

- 69.** Turnbull AE, Rabiee A, Davis WE, et al. Outcome measurement in ICU survivorship research from 1970 to 2013: a scoping review of 425 publications. *Crit Care Med.* 2016;44(7):1267–1277. doi: 10.1097/CCM.0000000000001651
- 70.** Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2013; 381(9864):385–393. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61351-8
- 71.** Arabi YM, Casaer MP, Chapman M, et al. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1239–1256. doi: 10.1007/s00134-017-4711-6
- 72.** Connolly BA, Jones GD, Curtis AA, et al. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study. *Crit Care.* 2013;17(5):R229. doi: 10.1186/cc13052
- 73.** Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL, Boyd JA, Griffith DM, Huby G, Kean S, Mackenzie SJ, Krishan A, Lewis SC, et al. Increased hospital-based physical rehabilitation and information provision after intensive care unit discharge: The RECOVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):901–910. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0822
- 74.** Jones C, Eddleston J, McCairn A, et al. Improving rehabilitation after critical illness through outpatient physiotherapy classes and essential amino acid supplement: a randomized controlled trial. *J Crit Care.* 2015;30(5):901–907. doi: 10.1016/j.jccr.2015.05.002
- 75.** Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1270–1281. doi: 10.1007/s00134-017-4757-5
- 76.** Heyland DK. Nutrition and Exercise in Critical Illness (NEXIS). (NCT03021902). 2016. Available from: www.clinicaltrials.gov.