

П.В. Шумилов, Л.Е. Цыпин, Ю.Г. Мухина

Российский государственный медицинский университет, Москва

# Патофизиологические механизмы послеоперационной стресс-реакции и современные возможности нутритивной поддержки детей в послеоперационном периоде

## Контактная информация:

Шумилов Петр Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета Росздрава

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 254-77-46, e-mail: peter\_shumilov@mail.ru

Статья поступила: 07.12.2009 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

40

Энтеральное питание является наиболее физиологичным методом коррекции нарушений гомеостаза, возникающих в послеоперационном периоде. Их несвоевременная и неадекватная коррекция может фатально отразиться на состоянии здоровья ребенка и темпах дальнейшего развития. Понимание закономерностей развития стресс-реакции необходимо для подбора оптимальной нутритивной поддержки в послеоперационном периоде. Необходимо учитывать состояние нейро-эндокринно-иммунного ответа, изменяющегося метаболизма и нарушенной функции желудочно-кишечного тракта. Современные методы диагностики и лечения позволяют решить большинство из возникающих проблем, но это требует от врачей комплексного подхода и знаний во многих областях теоретической и практической медицины.

**Ключевые слова:** стресс, метаболизм, дети, энтеральное питание.

Хирургическое вмешательство является мощным стрессовым фактором для организма ребенка. Стресс-реакция, описанная Г. Селье как адаптационный синдром, в условиях длительного, мощного повреждающего воздействия превращается в патологический фактор [1–6]. Она вызывает существенные изменения функций большинства органов и систем и кардинальным обра-

зом меняет метаболические процессы в активно растущем организме ребенка [7]. Это является причиной возникающих осложнений и сохраняющейся до сих пор высокой послеоперационной летальности [8].

В настоящее время понятие стресса трактуется гораздо шире, чем во времена Селье. К стрессовым факторам относят практически любое повреждение или патологи-

P.V. Shumilov, L.E. Tsy-pin, Yu.G. Mukhina

The Russian State Medical University, Moscow

## Pathophysiology of postoperative stress reaction and modern approaches to nutritive support for children in postoperative period

Enteral nutrition is a method best adjusted to human physiology for correcting disorders of homeostasis in the postoperative period. Untimely and inadequate correction of these disorders may fatally affect a child's health and rates of the child's further development. Understanding the laws of stress response generation is important in selecting an optimal nutritive support in the postoperative period. It is necessary to take account of neuro-endocrine-immune response, changing metabolism and an impaired function of the gastrointestinal tract. Modern methods of diagnostics and treatment make it possible to resolve most of the arising issues, but it requires physicians to take a comprehensive approach and have knowledge in many areas of theoretical and practical medicine.

**Key words:** stress, metabolism, children, enteral nutrition.

ческий процесс, способный вызвать значительные нарушения гомеостаза. Механизмы реагирования на стресс достаточно универсальны. Понимание закономерностей развития стресс-реакции необходимо для подбора оптимальной нутритивной поддержки в послеоперационном периоде.

Современные исследователи объединяют все нервные, эндокринные и иммунные механизмы реагирования организма человека в единую систему, обеспечивающую сохранность гомеостаза. Наличие рецепторов к ацетилхолину, норадреналину, дофамину, серотонину и  $\gamma$ -аминомасляной кислоте на иммунных клетках подтверждает участие иммунной системы в трансформации сигналов из окружающей среды. Передачу сигналов от иммунной системы к нервным клеткам осуществляют мурамилдипептид, тимозин, интерлейкин 1 (IL 1) и IL 2, интерферон и фактор некроза опухоли (TNF). Одновременно отмечен иммуномодулирующий эффект таких веществ, как опиаты, глюкокортикоиды, пролактин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота и  $\gamma$ -оксимасляная кислота [9]. Воздействие стрессовых факторов вызывает сложные изменения и комплексную реакцию всех звеньев нейроэндокрино-иммунной системы.

Развитие стрессовых реакций в ответ на сильное воздействие начинается с перестройки нервных регуляторных механизмов. Гипоталамус играет ключевую роль в формировании стресс-реакции, и реализует свое влияние через соответствующие железы внутренней секреции и иммунную систему [10]. Гипокамп оказывает тормозящее влияние на гипоталамическую нейросекреторную систему, предупреждая чрезмерность стресс-реакции. Психоземциональное возбуждение приводит к выбросу гормонов стресса (катехоламинов, глюкокортикоидов) и расходу энергии еще до оперативного вмешательства. Ноцицептивные болевые импульсы, поступающие с места повреждения тканей в ЦНС по афферентным нервным волокнам, вызывают возбуждение ретикулярной формации, гипоталамо-гипофизарной и симпатико-адреналовой систем. Это инициирует эндокринный ответ и продукцию воспалительных цитокинов, что сопровождается активацией симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [11, 12]. Интенсивные болевые ощущения обусловлены высокой продукцией IL 1 $\beta$  и IL 6, так как ноцицептивная чувствительность и провоспалительные цитокины обладают взаимным стимулирующим действием [13].

Стрессовая стимуляция симпатико-адреналовой системы и первичный цитокиновый ответ приводят к гипертермии, анорексии, централизации кровообращения [14]. Спазм артериол вызывает нарушение микроциркуляции и реологических свойств крови, что сопровождается гиповолемией, ишемией различных органов и тканей, изменениями водно-электролитного и кислотно-щелочного состояния, образованием биологически агрессивных метаболитов и нарушением реакций биологического окисления [15, 16].

Гормональный ответ на стресс у новорожденных, детей старшего возраста и взрослых имеет много общих черт. После воздействия повреждающего фактора отмечается повышение уровня катехоламинов, гормона роста,

глюкагона, кортизола и альдостерона при кратковременном снижении концентрации инсулина [17–20]. В целом, гормональный ответ у новорожденных и детей младшего возраста отличается большей интенсивностью, но значительно меньшей продолжительностью по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми [17].

Повышение уровня катехоламинов, глюкагона и кортизола, мощных катаболических гормонов, приводит к мобилизации аминокислот из скелетной мускулатуры, активации печеночного глюконеогенеза и липолиза. Этим может быть обусловлена относительная гипергликемия, часто отмечающаяся при данных состояниях. После воздействия стрессового фактора у детей отмечается кратковременный период падения концентрации инсулина с последующим подъемом выше исходного уровня. У здоровых людей даже низкие дозы инсулина вызывают резкое снижение темпов распада белка, однако при тяжелом патологическом процессе отмечается нарушение действия инсулина на пострецепторном уровне [21, 22]. При хирургическом вмешательстве и любой травме повышается уровень и другого анаболического гормона — гормона роста. Введение малых доз комбинантного гормона роста здоровым добровольцам приводит к значительному усилению процессов липолиза и синтеза белка во всем организме, за исключением скелетной мускулатуры [23]. Помимо непосредственного влияния на метаболизм, гормон роста стимулирует синтез и высвобождение печенью инсулиноподобного фактора роста (IGF 1), который также является мощным регулятором обмена веществ. IGF 1 у людей вызывает активацию липолиза, усиление окисления жирных кислот, увеличение расхода энергии и снижение темпов окисления белков [24]. В целом, гормональный ответ на стресс носит комбинированный характер с превалированием влияния катаболических гормонов.

Во время оперативного вмешательства или травмы в циркулирующий кровоток выделяются цитокины и другие медиаторы воспаления, которые также вызывают изменения метаболизма и развитие воспалительного ответа на стресс. IL 1 и, в частности его наиболее активная изоформа — IL 1 $\beta$ , секретируется активированными макрофагами при повреждении тканей. Выброс IL 1 $\beta$  приводит к мобилизации лейкоцитов, высвобождению эндорфинов, появлению лихорадки и анорексии. Ранее IL 1 $\beta$  считали ключевым цитокином, запускающим процессы деградациии белка, но в последнее время данная точка зрения оспаривается [25]. IL 6 является более активным фактором, изменяющим метаболизм. Он продуцируется активированными макрофагами и Т лимфоцитами. Его уровень в сыворотке крови у детей повышается через 2 часа после операции и остается повышенным в течение 24–48 ч [26–29]. Уровень IL 6 прямо коррелирует с повышением катаболизма белков, частотой послеоперационных осложнений и смертельных исходов [27, 28, 30–35]. Другим эффектом IL-6 является активация печеночного синтеза белков острой фазы и снижение продукции транспортных белков (альбумина, трансферрина). Фактор некроза опухоли (TNF) продуцируется активированными макрофагами и играет координирующую роль в развитии цитокинового ответа, взаимодействуя с другими цитокинами, в частности — IL 1 $\beta$ . TNF обеспечивает

высвобождение простагландинов и развитие гипотонии при септическом шоке. В ответ на повреждение тканей отмечается высвобождение IL 2, IL 8,  $\gamma$ -интерферона и некоторых факторов роста, существенно модифицирующих гуморальное и клеточное звенья иммунного ответа, но их влияние на метаболизм остается мало изученным. Воздействие факторов нейро-эндокринно-иммунной системы существенным образом изменяет метаболические процессы в организме. Современные методы анестезии способны несколько ограничить возникающие нарушения. С этой целью также предпринимаются попытки модуляции гормонального ответа [23, 24, 36–41]. В единственном большом проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проводимом у взрослых пациентов отделения интенсивной терапии, было показано двукратное увеличение смертности у больных, получавших рекомбинантный гормон роста. Было установлено, что развивающаяся гипергликемия приводит к нарушению иммунной защиты, с чем

и связано повышение смертности от развития сепсиса и полиорганной недостаточности [42]. В настоящее время продолжаются исследования эффективности IGF 1, применение же рекомбинантного гормона роста у тяжелых больных в США с 1999 г. запрещено. В 2001 г. Van den Berghe и соавт. [43] опубликовали результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, согласно результатам которого поддержание эугликемического состояния с помощью инсулина позволяет значительно улучшить состояние больного и снизить смертность на 30%. В педиатрической литературе представлены данные лишь одного наблюдения, в котором был показан положительный эффект от применения инсулина у недоношенных новорожденных детей [44], однако до сих пор нет четких доказательств эффективности применения этого гормона.

Независимо от этиологии повреждения метаболический ответ на стресс носит стереотипный характер и отличается от метаболических изменений при простом голодании (табл. 1). Воздействие стрессового фактора вызывает развитие короткой стадии гипометаболизма («ebb»-фаза), которая характеризуется временным упадком большинства метаболических процессов, с последующим переходом к стадии гиперметаболизма («flow»-фаза), характеризующейся длительной и чрезмерной активацией метаболизма с преимущественно катаболической направленностью. Как показали недавние исследования, метаболический ответ на болезнь и повреждение у новорожденных и детей более старшего возраста развивается по тем же самым законам, что и у взрослых, хотя имеются и достаточно существенные отличия. У новорожденных детей обширные оперативные вмешательства вызывают умеренное (до 15%) и немедленное (максимальный пик к 4 часу после операции) усиление метаболизма, которое быстро возвращается к исходному уровню, в среднем к 12–24 часам после перенесенной операции [45, 46]. В дальнейшем напряженность метаболических процессов остается неизменной на протяжении всего раннего послеоперационного периода. Дети и взрослые имеют значительные различия в резервах углеводов, жиров и белков, доступных для метаболической стресс-реакции, с возрастом депо этих веществ постепенно увеличиваются. Резервы углеводов в организме независимо от возраста чрезвычайно скудны. Содержание липидов в депо, достаточно низкое при рождении, особенно у недоношенных новорожденных детей, постоянно растет по мере взросления. Запасы белка, доступные для активного метаболизма, у здорового взрослого в три раза превосходят таковые у новорожденного; даже престарелые люди имеют двукратно превышающие белковые резервы [47]. Новорожденные и дети младшего возраста имеют значительно более высокий уровень основного обмена. Большая потребность в энергии и белке связана с необходимостью обеспечения высоких темпов роста и развития ребенка (табл. 2). Потребность в белке у новорожденного с нормальным сроком гестации почти в три раза выше, чем у взрослого человека. С возрастом потребность в белке постепенно снижается и приближается к таковой взрослого человека. У недоношенных детей для поддержания темпов роста, сопоставимых с темпами при внутриутробном развитии, потребность в белке еще выше и почти в 3,5 раза превы-

**Таблица 1.** Гормональные и метаболические изменения при стресс-реакции и голодании [45]

Показатели	Голодание	Стресс-реакция
Глюкагон	↑	↑
Инсулин	↓	↓, затем ↑
Катехоламины	↓	↑
Кортизол	↓	↑
Белковый обмен	↓	↑↑
Расщепление белков скелетных мышц	↑, затем N/↓	↑↑
Окисление аминокислот	↑, затем N/↓	↑↑
Синтез белков скелетных мышц	↓↓	↑
Белковый баланс	↓	↓ – ↓↓
Углеводный обмен	↓	↑
Обмен жирных кислот	↓	↑
Образование кетоновых тел	↑	↓

Примечание.

↑ — повышение; ↓ — снижение; N — норма.

**Таблица 2.** Потребность в белке и энергии у здорового человека [45]

Возраст	Белок г/кг/сут	Энергия ккал/кг/сут
Новорожденные	2,2	120
Младше 10 лет	1,0	70
Старше 10 лет и взрослые	0,8	35

шает соответствующую величину у здорового взрослого человека [48, 49]. Таким образом, дети, и особенно новорожденные, потенциально более чувствительны к стрессопосредованным гиперкатаболическим процессам из-за более низких резервов депо и более высокой потребности в энергии и пластических материалах.

Белки сами по себе не находятся в статическом состоянии, а постоянно подвергаются процессам деградации и синтеза, что составляет цикл белкового обмена. Реутилизация высвобождаемых при распаде белка аминокислот происходит достаточно интенсивно, на что указывает тот факт, что белковый обмен организма в два раза превышает потребление белка. Значимой пользой столь интенсивного белкового обмена являются наличие постоянного источника свободных аминокислот, необходимых для синтеза новых белковых молекул, и максимальная адаптационная способность белкового обмена к действию повреждающих факторов [45]. Значительный стресс приводит к удвоению белкового обмена [50, 51], что сопровождается высвобождением аминокислот из скелетных мышц. Отмечается одновременная активация процессов синтеза белка и его деградации, но последние существенно преобладают. Этим обуславливается наличие у больных отрицательного белкового баланса, который клинически проявляется снижением массы тела, отрицательным азотным балансом и потерей мышечной массы. При продолжающемся воздействии факторов стресса катаболизм приводит к снижению мышечной массы диафрагмы и межреберных мышц, что чревато серьезными дыхательными нарушениями. Потеря около трети тощей (безжировой) массы тела\* сопровождается деструкцией сердечной мышцы с развитием фатальных аритмий.

Одной из главных причин выраженной деструкции мышечной массы является интенсивный синтез глюкозы из аминокислот (глюконеогенез). Глюкоза является предпочтительным субстратом для головного мозга, клеток крови и межтканевого вещества почек, а также главным источником энергии для всего организма. У взрослых при травме и сепсисе отмечается трехкратное усиление обмена и окисления глюкозы [45]. Ограниченность запасов гликогена и их быстрое истощение приводит к необходимости активации глюконеогенеза. Характерной особенностью метаболического ответа на стресс является отсутствие влияния вводимой извне глюкозы на процессы глюконеогенеза, а следовательно — и на катаболизм мышечной ткани [45].

Патологический процесс и травма приводит к существенной активации жирового обмена. В «ebb»-фазу отмечается кратковременное нарушение утилизации липидов, с одновременным ростом уровня триглицеридов в крови и угнетением метаболизма внутривенно вводимых липидов [52, 53]. В «flow»-фазу активность липидного обмена прогрессивно увеличивается в 2–4 раза, пропорционально степени повреждения [53]. Подобно обороту белка, в организме у детей отмечается рециркуляция жирных кислот и глицерина, получаемых при распаде триглицеридов. Оба метаболических процесса проявляются непрерывным потоком субстратов в плазме крови и требуют

существенных энергетических затрат, что сказывается на степени повышения основного обмена. Свободные жирные кислоты являются важным источником энергии в условиях стресса. Около 30–40% высвобождаемых жирных кислот подвергается окислению с целью получения энергии, существенно не изменяя или снижая дыхательный коэффициент. Глицерин, высвобождающийся вместе с жирными кислотами из триглицеридов, также активно метаболизируется до пирувата, который является предшественником глюкозы. Как и в случае с белковым обменом, при стресс-индуцированном изменении жирового обмена экзогенное введение глюкозы не приводит к падению клиренса глицерина и снижению степени рециркуляции липидов [54].

При патологии или после хирургического вмешательства у детей потребность в энергии повышается параллельно с потребностью в белке. Сохранение белковых резервов организма напрямую зависит от его обеспеченности энергией. Важна точная оценка энергетической потребности организма, так как ее недооценка или переоценка может привести к серьезным осложнениям. В повседневной практике педиатры редко пользуются определенением основного обмена, обычно используя широко распространенные табличные данные о состоянии основного обмена у детей различного возраста. У здоровых детей основной обмен составляет 65–70% общей энергетической потребности, остальная часть приходится на энергию, необходимую для физической активности, роста и термогенеза. У детей при патологии после кратковременной «ebb»-фазы основной обмен значительно возрастает, но при этом минимизируются энерготраты, связанные с физической активностью, на долю которых у здоровых детей приходится от 25 до 30%. У новорожденных детей в первые 3 сут после операции парентеральное питание должно обеспечивать 85–90 ккал/кг/сут. [55], у маловесных новорожденных детей — 105 ккал/кг/сут. [56]. Степень и длительность повышения основного обмена зависят от тяжести и характера патологического процесса. Так, у детей после травмы или тяжелого ожога в «flow»-фазу основной обмен повышается на 50%, и медленно восстанавливается в период реконвалесценции. Проведение обширной хирургической операции у новорожденных приводит к транзитному повышению основного обмена на 20% в течение 12 ч в случае неосложненного течения послеоперационного периода [57].

Избыточное поступление энергии не обеспечивает положительную динамику тощей массы тела, и может приводить к развитию серьезных осложнений, связанных с гипералиментацией: гипергликемии, осмотическому диурезу и дегидратации, гипертриглицеридемии, гиперазотемии, дыхательным нарушениям, холестазу, стеатозу печени и иммунным нарушениям [58, 59].

При воздействии повреждающего фактора потребность в белке у детей значительно повышается. У новорожденных детей, перенесших хирургическое вмешательство, процессы деградации белка усиливаются на 25%, а при бактериальном сепсисе — на 100% [55, 60–62]. Количество вводимого белка (или смеси аминокислот)

\* От редакции: Тошная масса тела =  $98,42 + (1,082 \times \text{MT} - 4,15 \times \text{OT})$ , где MT — масса тела; OT — обхват талии.

у новорожденных с очень низкой массой тела должно составлять 3–4 г/кг/сут, у доношенных новорожденных — 2–3 г/кг/сут, у детей старшего возраста — 1,5 г/кг/сут. При выраженной степени тяжести состояния может потребоваться дополнительное введение белка, однако, в этих случаях необходимо проводить строгий мониторинг параметров внутренней среды. Следует избегать избыточного введения белка из-за опасности токсического влияния. У новорожденных детей при введении белка в дозе 6 г/кг/сут описаны случаи азотемии, лихорадки, увеличение частоты косоглазия и нарушения когнитивной функции [45]. Следует еще раз отметить, что интенсивное парентеральное введение глюкозы в качестве монотерапии при стрессовой реакции не приводит к подавлению глюконеогенеза [45], однако комбинированное использование аминокислот и глюкозы позволяет существенно улучшить белковый баланс и активировать синтез белка. Избыточное поступление глюкозы приводит к дополнительной нагрузке на дыхательную систему; отмечается повышение потребления кислорода на 30%, усиление продукции CO<sub>2</sub> на 57% и увеличение минутного объема дыхания на 71%.

Применение парентеральных липидов позволяет предупредить нарушение белкового обмена и значительное повышение дыхательного коэффициента [63]. Однако их применение связано с достаточно высоким риском возникновения осложнений. Введение липидов в дозе превышающей возможности их метаболизма приводит к развитию гипертриглицеридемии и повышенной концентрации свободных жирных кислот в сыворотке крови. Свободные жирные кислоты нарушают связывание неконъюгированного билирубина с альбумином, что увеличивает риск развития ядерной желтухи [45]. Поэтому у новорожденных с низкой массой тела следует применять жировые эмульсии в дозе, не превышающей 2–3 г/кг/сут. Введение жировых эмульсий также может приводить к угнетению функции полиморфноядерных лейкоцитов и нарушению легочного газообмена. Было показано, что у новорожденных детей, получавших парентерально жировые эмульсии частота бактериемии в 5,8 раза выше, чем у детей, не получавших парентерально жиры [64]. Проспективные рандомизированные исследования у взрослых пациентов с травмами показали, что парентеральное применение жировых эмульсий приводит к увеличению частоты пневмоний и длительности пребывания в стационаре [65]. В большинстве педиатрических центров мира за стартовую дозу жиров у новорожденных и детей младшего возраста принята доза 0,5 г/кг/сут, с последующим ее увеличением до 2–4 г/кг/сут при строгом мониторинге уровня триглицеридов крови [45]. Введение жировых эмульсий не должно превышать 30–40% от общей энергетической ценности, хотя данные рекомендации не были подтверждены клиническими испытаниями.

«Незрелость» метаболических процессов детского организма делает его уязвимым и зависимым от экзогенного поступления эссенциальных и условно-незаменимых нутриентов. Эссенциальные нутриенты, к которым можно отнести глутамин, цистин, аргинин, короткоцепочечные жирные кислоты, ω-3 и ω-6 жирные кислоты и нуклеотиды, способны оказывать свое влияние на патологиче-

ский процесс [66]. Дополнительное введение глутамина при энтеральном и парентеральном питании повышает абсорбционную функцию кишечника после массивной резекции [67, 68], приводит к увеличению толщины слизистой кишечника [69, 70], предотвращает ее атрофию при полном парентеральном питании [71], способствует поддержанию морфологической целостности кишечника [72, 73] и снижает кишечную проницаемость [74]. Глутамин предупреждает развитие атрофии поджелудочной железы и жирового гепатоза при элементном питании [75], способствует регенерации печени после ее резекции [76], восстанавливает уровень секреторного IgA и иммунную защиту верхних дыхательных путей [77]. Цистеин является мощным антиоксидантом, повышает функциональную активность лимфоцитов, особенно цитотоксических Т лимфоцитов [78], и ингибирует экспрессию фактора нуклеарной транскрипции [79, 80]. Аргинин стимулирует секрецию соматотропина и пролактина гипофизом, инсулина поджелудочной железой. Кроме того, он стимулирует продукцию инсулиноподобного фактора роста и контринсулярных гормонов — глюкагона, соматостатина, панкреатического полипептида и катехоламинов. L-аргинин является субстратом для синтеза оксида азота (NO), нитратов и нитритов. Более того, аргинин является предшественником для таких факторов роста, как путресцин, спермин, спермидин. Аргинин может оказывать иммуномодулирующий эффект как при хроническом заболевании, так и при остром состоянии [81]. Однако, применение аргинина у больных в критическом состоянии должно быть крайне осторожным, так как может стимулировать системный воспалительный ответ, усугубить тяжесть состояния и привести к полиорганной недостаточности. Образующийся из аргинина NO оказывает отрицательный ино- и хронотропный эффект на сердце [82], приводит к нарушениям в системе гемостаза [83] и вызывает выраженную вазодилатацию [84, 85]. Кроме того, NO оказывает токсическое действие на клетки и ткани организма вне очага воспаления [82], ингибирует ключевые ферменты, нарушая тканевое дыхание и метаболизм.

У новорожденных детей и у взрослых после перенесенной травмы и инфекционного процесса отмечается низкая внутри- и внеклеточная концентрация таурина [86, 87]. Таурин играет существенную роль в стабилизации мембранного потенциала, образовании солей желчных кислот, в модуляции роста, в осморегуляции, в антиоксидантной защите, в улучшении трансмембранного транспорта ионов кальция. Таурин усиливает положительный инотропный эффект на сердце, оказывает антиаритмический и антигипертензионный эффект. Он вовлечен в метаболизм центральной нервной системы, обладает противосудорожной активностью, необходим для нормальной функции органа зрения [88, 89]. Таурин оказывает инсулиногенный эффект и является регулятором процессов апоптоза [90, 91].

У детей младшего возраста быстро развивается дефицит эссенциальных жирных кислот уже после недельного употребления безжировой диеты [45]. Клинически это проявляется дерматитом, алопецией, тромбоцитопенией, повышенной восприимчивостью к бактериальной инфекции и задержкой роста [45]. С целью устранения дефицита эссенциальных жирных кислот необходимо обеспечить

поступление в организм линолевой и линоленовой кислот в количестве, соответствующем 4,5% и 0,5% от общей энергетической ценности питания [92]. Среди  $\omega$ -3 жирных кислот наиболее активными являются содержащиеся в рыбьем жире эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Они обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Основным изученным механизмом действия  $\omega$ -3 жирных кислот является изменение числа и типа эйкозаноидов, хотя не исключается роль эйкозаноид-независимых механизмов, включая влияние на внутриклеточные пути передачи сигнала и процесс транскрипции [93].

В настоящее время много известно о пользе пищевых волокон, они снижают уровень холестерина крови, при их бактериальном гидролизе образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые необходимы для нормальной трофики колоноцитов. Особенно хорошо изучен пектин, который обладает стимулирующим воздействием на лимфоидную ткань желудочно-кишечного тракта и защищает слизистую оболочку от повреждающего воздействия свободных радикалов [94].

Нуклеотиды, поступающие с пищей крайне важны для развивающегося организма новорожденного ребенка, так как положительно влияют на жировой метаболизм, иммунитет, рост тканей [95]. Быстро пролиферирующие ткани, например, иммунная система, не способны полностью удовлетворять свою потребность в нуклеотидах исключительно за счет синтеза de novo и используют путь утилизации нуклеотидов, поступающих в организм извне [95].

Фармакологическое применение витаминов и микроэлементов в педиатрической практике достаточно спорно. Хорошо известно о токсичности данных веществ при применении больших доз. Витамин А широко используется с целью улучшения регенерации дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей. Рандомизированное слепое контролируемое исследование показало, что применение витамина А у недоношенных новорожденных в произвольных дозах, но далеких от токсических, в течение 4 недель привело к снижению частоты бронхолегочной дисплазии по сравнению с контрольной группой [45]. Однако это требует дальнейшего изучения. Не следует слепо экстраполировать суточные нормы потребления витаминов и микроэлементов, рекомендуемые для здоровых детей, на детей с тяжелым патологическим процессом. Так, при тяжелой печеночной недостаточности отмечается накопление в организме меди и магния, поэтому у таких больных может быть достаточным еженедельное введение микроэлементов.

При выборе методов нутритивной коррекции важно учитывать состояние желудочно-кишечного тракта. Факторы оперативного вмешательства и стресс негативно сказываются на функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызывая снижение саливации и секреции, нарушение моторики. В отсутствие стимулирующего воздействия пищи могут развиваться нарушение биоценоза кишечника, атрофия слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, нарушение функции лимфоидной ткани кишечника. Любое повреждение тканей, кровотечение и выраженный шок могут привести к повреждению кишки, кислородному голоданию энтероцитов и повышенной проницаемости. Хирургические вмешательства могут вызывать

# Нутрини Хорошо растем!

Для детей от 1 года до 6 лет  
(или с массой тела от 8 до 20 кг)

- ◆ **Оптимальное соотношение энергии и белка** для компенсации дефицита роста и веса у детей в возрасте от 1 года до 6 лет
- ◆ **Высокое содержание сывороточных белков** (до 60%) для лучшего усвоения и коррекции белкового обмена
- ◆ **Оптимальный баланс микро- и макронутриентов** для гармоничного интеллектуального и психосоматического развития
- ◆ **Уникальная смесь пищевых волокон – пребиотиков** в Нутрини с пищевыми волокнами для правильного развития флоры ЖКТ, естественного формирования иммунитета, снижения риска возникновения инфекций
- ◆ **Стерильные, полностью готовые к использованию продукты** для перорального и зондового питания



За более подробной информацией обращайтесь:  
ООО «Нутриция», Россия, 143500,  
Московская область, г. Истра,  
ул. Московская, д. 48  
Тел./факс: +7 (495) 739-48-09  
E-mail: MedicalNutrition@nutricia.ru  
Web: www.nutricia.com

**NUTRICIA**  
Advanced Medical Nutrition

Продукты зарегистрированы  
и сертифицированы в Российской Федерации

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

усиление перистальтики, что негативно сказывается на функции ЖКТ. Суммарное воздействие всех неблагоприятных факторов приводит к мальабсорбции нутриентов и нарушению барьерной функции слизистой оболочки кишечника [96].

У тяжелых больных начальным видом нутритивной коррекции является парентеральное питание, так как только таким методом возможно обеспечить адекватное поступление необходимых пластических и энергетических материалов в условиях выраженного гиперкатаболизма [97]. Тем не менее, длительное парентеральное питание чревато серьезными осложнениями. Для сохранения структуры и функции слизистой кишки энтеральное питание у хирургических больных необходимо начать как можно раньше [97, 98]. В настоящее время доказано, что отсутствие питания в течение одного-двух дней не оказывает влияния на структуру кишечного эпителия [98–100], дальнейшее голодание приводит к серьезным нарушениям [101, 102]. Раннее энтеральное питание приводит к снижению числа послеоперационных осложнений, уменьшению риска присоединения инфекций и значительно облегчает ведение больных, улучшая прогноз и снижая затраты на лечение [103, 104].

Энтеральное питание в послеоперационном периоде следует начинать с этапа минимального питания, когда объем вводимой энтеральной смеси не превышает 10 мл/кг/сутки. Это позволяет адекватно поддерживать структуру и функции слизистой оболочки кишечника, усилить выработку интестинальных гормонов, нормализовать моторику, подготовить ЖКТ к полноценному энтеральному питанию, предотвратить явления холестаза, остеопении и нарушенной толерантности к глюкозе [7]. По мере адаптации кишки объем энтерального питания увеличивается и полностью вытесняет парентеральный путь ведения.

Раннее начало энтерального питания стало возможным после разработки в 80-х гг. новой генерации энтеральных смесей [105]. Современные смеси для энтерального питания удовлетворяют почти всем потребностям организма в условиях действия стрессовых факторов, и соответствуют нарушенным функциональным возможностям желудочно-кишечного тракта у пациентов, перенесших хирургическую операцию на органах брюшной полости. Данные специализированные продукты имеют сбалансированный состав по содержанию необходимых макро- и микронутриентов, полностью усваиваются и не вызывают опасной кишечной перистальтики, что обусловлено отсутствием в их составе балластных веществ и лактозы. Современные смеси для энтерального питания оказывают минимальную стимуляцию желче- и сокоотделения, замедляют образование каловых масс, что важно для снижения риска инфицирования швов и более быстрого заживления послеоперационной раны. Низкая осмолярность смесей необходима для обеспечения изотонического питания, что позволяет избежать осложнений, характерных для применения высокоосмолярных продуктов (тошнота, рвота, диарея, судороги). Современные энтеральные смеси представляют собой широкий спектр специализированных продуктов и содержат полный комплекс витаминов и микроэлементов (табл. 3), что позволяет осуществ-

лять индивидуальный подбор питания в зависимости от характера патологического процесса и применять в течение длительного периода времени.

Вопрос о выборе смеси при оперативном вмешательстве на органах брюшной полости решается неоднозначно. Ряд авторов предлагают для восстановления функции кишки применять полуэлементные смеси в половинном разведении с постепенным увеличением концентрации и переходом на полимерные смеси, другие специалисты-диетологи при отсутствии признаков кишечной недостаточности предлагают сразу же начинать энтеральное питание с полимерных смесей [7].

В нашей стране длительное время был крайне скудным выбор специализированных детских смесей для энтерального питания, которые бы учитывали специфические возрастные потребности в основных питательных веществах и микроэлементах (табл. 4). Применение продуктов, предназначенных для энтерального питания взрослых пациентов, лимитировалось высоким содержанием большинства макро- и микронутриентов, в частности содержание белка превышало детские потребности почти в 1,5 раза.

В 2009 г. на российском рынке компанией Нутриция была зарегистрирована целая линейка специализированных продуктов энтерального питания для детей в возрасте от 0 до 6 лет. Уникальным продуктом является смесь Инфатрини. Это специализированный, возраст-адаптированный продукт для лечебного питания детей в возрасте от 0 до 18 мес (или с массой тела до 8 кг). Жидкая, асептически упакованная смесь, полностью готова к использованию как для перорального, так и для зондового питания, приближена по составу к грудному молоку. Смесь имеет физиологическую осмолярность, высокое содержание энергии (100 ккал/100 мл) и может быть единственным и полноценным источником питания. Это незаменимый продукт для детей с высокой потребностью в энергии и при необходимости ограничения объема вводимой жидкости (хронические заболевания легких, сердца, муковисцидоз, критические состояния, онкологические болезни).

Для детей в возрасте от 1 до 6 лет (или с массой тела от 8 до 20 кг) зарегистрированы продукты с общим названием Нутрини. В этой группе имеются: стандартный базовый продукт, смесь, обогащенная пищевыми волокнами, и гиперкалорический продукт. Базовая смесь предназначена как для зондового, так и для перорального питания, имеет высокое содержание энергии (100 ккал/100 мл) и белка (2,5 г/100 мл). Особенностью продукта с пищевыми волокнами является уникальная композиция пищевых волокон MF6™, в состав которой входят 47% растворимых и 53% нерастворимых волокон. Наличие этого комплекса обуславливает способность смеси обеспечивать нормализацию перистальтики, стула и газообразования, правильное развитие флоры желудочно-кишечного тракта, естественное формирование иммунитета, снижение риска возникновения инфекций.

Для детей с высокой потребностью в энергии и при необходимости ограничения объема вводимой жидкости создан специализированный продукт Нутрини Энергия. За счет высокой калорийности (150 ккал/100 мл) и увеличенного содержания белка (4,1 г/100 мл) этот продукт

**Таблица 3.** Химический состав и энергетическая ценность полимерных сбалансированных смесей для энтерального питания (на 100 мл смеси)

Название	Страна-производитель	Химический состав, г				Калорийность, ккал
		белки		жиры	углеводы/волокна	
		всего	молочные/соевые, %			
<b>Элементные смеси</b>						
Неокейт	Нидерланды	1,95	–	3,5	8,1/0	71
<b>Полуэлементные смеси</b>						
Нутриэн Элементаль	Россия	4,1	100/0	3,2	13,7/0	100
Пептамен	Швейцария	3,87	100/0	3,98	12,3/0	100
Нутризон эдванст Пептисорб	Нидерланды	4,0	100/0	1,7	17,6/0	100
<b>Стандартные полимерные смеси</b>						
Нутриэн Стандарт	Россия	4,0	100/0	3,6	12,9/0	100
Клинутрен	Швейцария	4,0	100/0	3,8	12,6/0	100
Нутризон	Нидерланды	4,0	100/0	3,9	12,2/0	100
Берламин Модуляр	Германия	3,8	50/50	3,4	13,8/0	100
Нутризон Стандарт	Нидерланды	4,3	100/0	4,2	11,3/0	100
<b>Гиперкалорийные смеси</b>						
Нутризон Энергия	Нидерланды	6,0	100/0	5,8	18,5/1,5	150
Нутризон Энергия с пищевыми волокнами	Нидерланды	6,0	100/0	5,8	18,5/1,5	150
Нутридринк	Нидерланды	6	100/0	5,8	18,4/0	150
Фортикер	Нидерланды	9	100/0	5,3	19,1/2,1	160

**Таблица 4.** Химический состав и энергетическая ценность полимерных сбалансированных детских смесей для энтерального питания (на 100 мл смеси)

Название	Страна-производитель	Химический состав, г			Калорийность, ккал
		белки	жиры	углеводы/волокна	
Нутриэн Юниор	Россия	3,3	3,5	13,9	100
Клинутрен Джуниор	Швейцария	3,0	3,92	13,3	100
Нутрини	Нидерланды	2,5	4,4	12,5	100
Нутрини с пищевыми волокнами	Нидерланды	2,5	4,4	12,5	100
Нутрини Энергия	Нидерланды	4,1	6,7	18,5/0,8	150
Педиашур	США	4,2	7,47	16,4/0,75	150

может быть использован для компенсации высоких затрат энергии, белковых потерь при сердечно-сосудистой патологии, поражении ЦНС и др.

Правильный выбор нутритивной поддержки при выживании больных в послеоперационном периоде возможен только при понимании механизмов развития стресс-реакции, обусловивших выраженные нарушения гомеостаза. Необходимо учитывать состояние нейро-эндокринно-иммунного ответа, изменяющегося метабо-

лизма и нарушенной функции желудочно-кишечного тракта. Подбор оптимального энтерального питания является наиболее физиологичным методом коррекции нарушенного гомеостаза при различных патологических процессах, как у детей, так и взрослых пациентов. Современные методы диагностики и лечения позволяют решить большинство возникающих проблем, однако требуют от врачей комплексного подхода и знаний во многих областях теоретической и практической медицины.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / ред. И. Е. Хорошилова — СПб., 2000. — 376 с.
2. Меерсон Ф. З., Малышев И. Ю., Заморинский А. В. Генерализованное накопление стресс-белков при адаптации организма к стрессорным воздействиям // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1993; 9: С. 231–233.
3. Малышев В. В., Васильева Л. С., Голуб Е. Е. и др. Измененная реактивность и стресс-лимитирующие системы организма. Тезисы докладов 3-го съезда физиологов Сибири и Дальнего Востока. — Новосибирск, 1997. — С. 136.
4. Vagas M., Lezov D. Activation of neuroendocrine system during changes in homeostasis during stress conditions // Bratisl. Lek. Listy. — 1996; 2: 63–71.
5. Голуб И. Е. Закономерности развития и пути предупреждения альтерирующих эффектов хирургического стресса: Дис. ... докт. мед. наук. — Иркутск, 1998. — 248 с.
6. Rofh J., Schmucker P. Postoperative dissociation of blood levels of cortisol and adrenocorticotropin after coronary artery bypass grafting surgery // Steroids. — 1997; 11: 695–699.
7. Falcao M. C., Tannuri U. Nutrition for the pediatric surgical patient: approach in the peri-operative period // Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo. — 2002; 6: 299–308.
8. Debiasse M. A., Wilmore D. W. What is optimal nutritional support? // New Horizons. — 1994; 2: 122–130.
9. Белокрылов Г. А., Молчанов В. И. Иммуностимулирующее воздействие ГАМК // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989; 9: 345–346.
10. Эверли Дж., Розенфельд С. Стресс: природа и лечение. — М., 1985. — 224 с.
11. Литасов Е. Е., Малигина А. И., Евисена И. И. и др. Состояние гипофизарно-надпочечниковой системы и хирургической коррекции пороков сердца в условиях различного анестезиологического обеспечения и в отдаленные сроки после операции // Анестезиология и реаниматология. — 1997; 2: 33–36.
12. Saito H. Endocrine response to surgical stress // Nippon Geka Gakkai Lasshi. — 1996; 9: 701–707.
13. Watkins L. R., Maier S. F., Goehler L. E. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses, and pathological pain states // Pain. — 1995; 63: 289–302.
14. Werner C., Kocks E., Schulteam J. The effects of low-dose Ketamine on cerebral blood flow velocities and brain electrical activity in man // European Academy Anaesthesiology — 1989: 78–79.
15. Sakai T. Biological response to surgical stress — endocrine response // Masui. — 1996; 45: 25–30.
16. Komatsu T., Kimura T. Surgical stress and nervous systems // Masui. — 1996; 45: 16–24.
17. Anand K. S., Hickey P. R. Pain and its effects in the human neonate and fetus // N. Engl. J. Med. — 1987; 317: 1321–1329.
18. Anand K. S., Brown M. J., Bloom S. R. et al. Studies on the hormonal regulation of fuel metabolism in the human newborn infant undergoing anesthesia and surgery // Horm. Res. — 1985; 22: 115–128.
19. Srinivasan G., Jain R., Pildes R. S. et al. Glucose homeostasis during anesthesia and surgery in infants. // J. Pediatr. Surg. — 1986; 21: 718–721.
20. Anand K. S., Hansen D. D., Hickey P. R. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery // Anesthesiology. — 1990; 73: 661–670.
21. Black P. R., Brooks D. C., Bessey P. Q. et al. Mechanisms of insulin resistance following injury // Ann Surg. — 1982; 196: 420–435.
22. Jahoor F., Shangraw R. E., Miyoshi H. et al. Role of insulin and glucose oxidation in mediating the protein catabolism of burns and sepsis // Am. J. Physiol. — 1989; 257: 323–331.
23. Copeland K. C., Nair K. S. Acute growth hormone effects on amino acid and lipid metabolism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994; 78: 1040–1047.
24. Hussain M. A., Schmitz O., Mengel A. et al. Insulin-like growth factor-1 stimulates lipid oxidation, reduces protein oxidation and enhances insulin sensitivity in humans // J. Clin. Invest. — 1993; 92: 2249–2256.
25. Baracos V., Rodemann P. H., Dinerello C. A. et al. Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E2 release by leukocytic pyrogen (Interleukin-1) A mechanism for the increased degradation of muscle proteins during fever // N. Engl. J. Med. — 1983; 308: 553–558.
26. Sweed Y., Puri P., Reen D. J. Early induction of IL-6 in infants undergoing major abdominal surgery // J. Pediatr. Surg. — 1992; 27: 1033–1036.
27. Tsang T. M., Tam P. K. Cytokine response of neonates to surgery // J. Pediatr. Surg. — 1994; 29: 794–797.
28. Jones M. O., Pierro A., Hashim I. A. et al. Postoperative changes in resting energy expenditure and interleukin 6 level in infants // Br. J. Surg. — 1994; 81: 536–538.
29. Kraghsbjerg P., Holmberg H., Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations // Eur. J. Surg. — 1995; 161: 17–22.
30. Bandt J. P., Chollet-Martin S., Hervann A. et al. Cytokine response to burn injury: relation with protein metabolism // J. Trauma. — 1994; 36: 624–628.
31. Sullivan J. S., Kilpatrick L., Costarino A. T. et al. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis // J. Pediatr. — 1992; 120: 510–515.
32. Sakamoto K., Arakawa H., Mita S. et al. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level // Cytokine. — 1994; 6: 181–186.
33. Morecroft J. A., Spitz L., Hamilton P. A. et al. Plasma cytokine levels in necrotizing enterocolitis // Acta Paediatr. — 1994; 396: 18–20.
34. Ozdemir A., Oygur N., Gultekin M. et al. Neonatal tumor necrosis factor, interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 response to infection // Am. J. Perinatol. — 1994; 11: 282–285.
35. Bont E. S., Martens A., Raan J. et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis // Pediatr. Res. — 1993; 33: 380–383.
36. Fleming R. D., Rutan R. L., Jahoor F. et al. Effect of recombinant human growth hormone on catabolic hormones and free fatty acids following thermal injury // J. Trauma. — 1992; 32: 698–702.
37. Mjaaland M., Unneberg K., Bjoro T. et al. Growth hormone treatment after abdominal surgery decreased carbohydrate oxidation and increased fat oxidation in patients with total parenteral nutrition // Metabolism. — 1993; 42: 185–190.
38. Jeevanandam M., Petersen S. R. Altered lipid kinetics in adjuvant recombinant human growth hormone-treated multiple-trauma patients // Am. J. Physiol. — 1994; 267: 560–565.
39. Hearndon D. N., Barrow R. E., Kunkle K. R. et al. Effects of recombinant human growth hormone on donor site healing in severely burned children // Ann. Surg. — 1990; 212: 424–429.
40. Gore D. C., Honeycutt D., Jahoor F. et al. Effect of exogenous growth hormone on whole body and isolated limb protein kinetics in burned patients // Arch. Surg. — 1991; 126: 38–43.
41. Jeevanandam M., Holaday N. J., Petersen S. R. Adjuvant recombinant human growth hormone does not augment endogenous glucose production in total parenteral nutrition-fed multiple trauma patients // Metabolism. — 1996; 45: 450–456.
42. Takala J., Ruokonen E., Webster N. R. et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults // N. Engl. J. Med. — 1999; 341: 785–792.
43. Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit // N. Engl. J. Med. — 2001; 345: 1359–1367.
44. Poindexter B. B., Karn C. A., Denne S. C. Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants // J. Pediatr. — 1998; 132: 948–953.
45. Jones M. O., Pierro A., Hammond P. et al. The metabolic response to operative stress in infants // J. Pediatr. — 1993; 28: 1258–1263.
46. Michael S. D. Nutritional support of the critically ill child // Current Opinion in Pediatrics. — 2002; 14: 470–481.
47. Shanbhogue R. L., Lloyd D. A. Absence of hypermetabolism after operation in the newborn infant // JPEN. — 1992; 16: 333–336.
48. Kashyap S., Schulze K. F., Forsyth M. et al. Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy // J. Pediatr. — 1988; 113: 713–721.
49. Denne S. C., Kalhan S. C. Leucine metabolism in human newborns // Am. J. Physiol. — 1987; 253: 608–615.
50. Jaksic T., Wagner D. A., Burke J. F. et al. Proline metabolism in adult male burned patients and healthy control subjects // Am. J. Clin. Nutr. — 1991; 54: 408–413.
51. Keshen T. H., Miller R. G., Jahoor F. et al. Stable isotopic quantitation of protein metabolism and energy expenditure in neonates on and post extracorporeal life support // J. Pediatr. — 1997; 32: 958–963.
52. Coran A. G., Drongowski R. A., Lee G. S. et al. The metabolism of an exogenous lipid source during septic shock in the puppy // J. Parent. Enteral. Nutr. — 1984; 8: 652–656.
53. Wiener M., Rothkop M., Rothkop G. et al. Fat metabolism in injury and stress. // Crit. Care Clin. — 1987; 3: 25–56.

54. Jeevanandam M., Young D.H., Schiller W.R. Nutritional impact on the energy cost of fat fuel mobilization in polytrauma victims // *J. Trauma*. — 1990; 30: 147–154.
55. Duffy B., Pencharz P. The effects of surgery on the nitrogen metabolism of parenterally fed human neonates // *Pediatr. Res.* — 1986; 20: 32–35.
56. Keshen T., Jaksic T., Jahoor F. The effect of patent ductus arteriosus ligation on protein kinetics and energy expenditure in extremely-low-birthweight neonates // *FASEB. J.* — 1997; 11: 3292.
57. Jones M.O., Pierro A., Hammond P. et al. The metabolic response to operative stress in infants // *J. Pediatr.* — 1993; 28: 1258–1263.
58. Falcao M.C., Tannuri U. Nutrition for the pediatric surgical patient: approach in the peri-operative period // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*. — 2002; 6: 299–308.
59. Heird W.C., Kashyap S., Gomez M.R. Protein intake and energy requirements of the infant // *Semin Perinatol.* — 1991; 15: 438–448.
60. Lingen R.A., Goudoever J.B., Luijendijk I.H. et al. Effects of early amino acid administration during total parenteral nutrition on protein metabolism in pre-term infants // *Clin. Sci.* — 1992; 82: 199–203.
61. Rivera A.J., Bell E.F., Bier D.M. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life // *Pediatr. Res.* — 1993; 33: 106–111.
62. Boehm G., Handrick W., Spenker F.B. et al. Effects of bacterial sepsis on protein metabolism in infants during the first week // *Biomed Biochim Acta*. — 1986; 45: 813–819.
63. Aerde J.E., Sauer P.J., Pencharz P.B. et al. Metabolic consequences of increasing energy intake by adding lipid to parenteral nutrition in full-term infants // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1994; 59: 659–662.
64. Freeman J., Goldmann D.A., Smith N.E. et al. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units // *N. Engl. J. Med.* — 1990; 323: 301–308.
65. Battistella F.D., Widergren J.T., Anderson J.T. et al. A prospective randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition // *J. Trauma*. — 1997; 43: 52–60.
66. Furst P. Old and new substrates in clinical nutrition // *J. Nutr.* — 1998; 128: 789–796.
67. Tamada H., Nezu R., Imamura I. et al. The dipeptide alanyl-glutamine prevents intestinal mucosal atrophy in parenterally fed rats // *JPEN*. — 1992; 16: 110–116.
68. Tamada H., Nezu R., Matsuo Y. et al. Alanyl glutamine-enriched total parenteral nutrition restores intestinal adaptation after either proximal or distal massive resection in rats // *JPEN*. — 1993; 17: 236–242.
69. Souba W.W. Glutamine: a key substrate for the splanchnic bed // *Annu. Rev. Nutr.* — 1991; 11: 285–308.
70. Klimberg V.S., Souba W.W., Salloum R.M. Intestinal glutamine metabolism after massive small bowel resection // *Am. J. Surg.* — 1990; 159: 27–33.
71. Babst R., Horig H., Stehle P. et al. Glutamine peptide-supplemented long-term total parenteral nutrition: effects on intracellular and extracellular amino acid patterns, nitrogen economy, and tissue morphology in growing rats // *JPEN*. — 1993; 17: 566–574.
72. Rombeau J.L. A review of the effects of glutamine-enriched diets on experimentally induced enterocolitis // *JPEN*. — 1990; 14: 100–105.
73. Barber A.E., Jones W.G., Minei J.G. et al. Glutamine or fiber supplementation of a defined formula diet: Impact on bacterial translocation, tissue composition and response to endotoxin // *JPEN*. — 1990; 14: 335–343.
74. Foitzik T., Stuffer M., Hotz H.G. et al. Glutamine Stabilizes Intestinal Permeability and Reduces Pancreatic Infection in Acute Experimental Pancreatitis // *J. Gastrointest. Surg.* — 1997; 1: 40–47.
75. Helton W.S., Smith R.J., Rounds J. et al. Glutamine prevents pancreatic atrophy and fatty liver during elemental feeding // *J. Surg. Res.* — 1990; 48: 297–303.
76. Yamaguchi T., Minor T., Isselhard W. Effect of glutamine or glucagon-insulin enriched total parenteral nutrition on liver and gut in 70% hepatectomized rats with colon stenosis // *J. Am. Coll. Surg.* — 1997; 185: 156–162.
77. Li J., Kudsk K.A., Janu P. et al. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition on small intestinal gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity // *Surgery*. — 1997; 121: 542–549.
78. Droge W. Cysteine and glutathione deficiency in AIDS patients: A rationale for the treatment with N-acetyl-cysteine // *Pharmacology*. — 1993; 46: 61–65.
79. Mihm S., Droge W. Intracellular glutathione level controls DNA binding activity of NFkB like proteins // *Immunobiology*. — 1990; 181: 245–247.
80. Mihm S., Ennen J., Pessagra U. Inhibition of HIV-1 replication and NFkB activity by cysteine and cysteine derivatives // *AIDS*. — 1991; 5: 497–503.
81. Evoy D., Lieberman M.D., Fahey T.J. et al. Immunonutrition: the role of arginine // *Nutrition*. — 1998; 14: 611–617.
82. Lowenstein C.J., Dinerman J.L., Snyder S.H. Nitric oxide: a physiologic messenger // *Annals of Internal Medicine*. — 1994; 120: 227–237.
83. Graaf J.C., Banga J.D., Moncada S. et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions // *Circulation*. — 1992; 85: 2284–2290.
84. Lorente J.A., Landin L., Pablo R. et al. L-arginine pathway in the sepsis syndrome // *Critical Care Medicine*. — 1993; 21: 1287–1295.
85. Lorente J.A., Landin L., Renes R. et al. Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis // *Critical Care Medicine*. — 1993; 21: 759–767.
86. Pathirana C., Grimble R.F. Taurine and serine supplementation modulates the metabolic response to tumor necrosis factor in rats fed a low protein diet // *J. Nutr.* — 1992; 122: 1369–1375.
87. Kopple J.D., Vinton N.E., Laidlaw S.A. et al. Effect of intravenous taurine supplementation on plasma, blood cell, and urine taurine concentrations in adults undergoing long-term parenteral nutrition // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1990; 52: 846–853.
88. Huxtable R.J. Physiological actions of taurine // *Physiol. Rev.* — 1992; 72: 101–163.
89. Redmond H.P., Stapleton P.P., Neary P. et al. Immunonutrition: the role of taurine // *Nutrition*. — 1998; 14: 599–604.
90. Wang J.H., Redmond H.P., Watson R.G. et al. Taurine protects against stress gene induced human endothelial cell apoptosis // *Br. J. Surg.* — 1995; 82: 687.
91. Neary P., Condon C., Kilbaugh T. et al. Taurine inhibits fas mediated neutrophil apoptosis // *Shock*. — 1997; 7: 120.
92. Committee on Nutrition, European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: Comment on the content and composition of lipids in infant formulas // *Acta Paediatr. Scand.* — 1991; 80: 887–896.
93. Calder P.C., Yaqoob P., Thies F. et al. Fatty acids and lymphocyte functions // *British Journal of Nutrition*. — 2002; 87: 31–48.
94. Kohn C.L., Keithly J.K. Enteral nutrition: potential complications and patient monitoring // *Nursing Clinics of North America*. — 1989; 24: 339–353.
95. Gil A. Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides // *European Journal of Clinical Nutrition*. — 2002; 56: 1–4.
96. Gardiner K.R., Gardiner R.E., Barbul A. Reduced intestinal absorption of arginine during sepsis // *Critical Care Medicine*. — 1995; 23: 1227–1232.
97. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш. и др. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. — М., 2002. — 320 с.
98. Боровик Т.Э. Энтеральное питание детей с хирургической патологией кишечника // *Педиатрия*. — 2000; 3: 66–68.
99. Кулебрас Х.М., Попова Т.С., Лоренцо А.Г. и др. Парентеральное питание в до- и раннем послеоперационном периоде. Нерешенные вопросы и противоречия // *Вопросы питания*. — 1997; 6: 24–30.
100. Майер Н.А., Мюллер М.Д., Херндон Д.Н. Использование питательных веществ в процессе заживления ран // *Анестезиология и реаниматология*. — 1996; 5: 29–39.
101. Ганиева Х.О. Оптимизация питания детей при оперативном лечении хронических заболеваний толстой кишки: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 115 с.
102. Шестопалов А.Е., Ефименко Н.А., Пасько В.Г. и др. Энтеральная коррекция метаболических нарушений с использованием смеси «Нутрилан МСТ» в интенсивной терапии перитонита // *Вестник интенсивной терапии*. — 1998; 3: 45–49.
103. Bruun L.I., Bosaeus I., Bergstad L. et al. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation // *J. Clin. Nutr.* — 1999; 18: 141–147.
104. Teitelbaum D., Coran A. Perioperative Nutritional Support in Pediatrics // *J. Nutrition*. — 1998; 14: 130–142.
105. Астахов В.А., Хачатурова Э.А., Ерощина Т.Д. и др. Влияние раннего энтерального питания на уровень эндогенной интоксикации у больных, оперированных на прямой кишке // *Вестник интенсивной терапии*. — 2002; 2: 63–67.