

Глутамин как компонент нутритивно-метаболической терапии пациентов хирургического профиля в условиях ОРИТ

© А.В. ДМИТРИЕВ⁴, И.А. МАЧУЛИНА¹, А.Е. ШЕСТОПАЛОВ^{2, 3}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №70 им. Е.О. Мухина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

⁴Ассоциация «Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Глутамин является наиболее распространенной аминокислотой в организме человека, которая участвует в различных метаболических процессах. При развитии синдрома гиперметаболизма/гиперкатаболизма, сопровождающего критические состояния, концентрация глутамина падает, особенно в плазме крови и мышцах. Этот процесс может длиться достаточно долго и приводить к ряду осложнений вплоть до летального исхода.

Цель исследования. Анализ клинических исследований, выполненных за последние 20 лет, в которых изучено влияние внутривенного введения дипептида глутамина в составе сбалансированного парентерального питания (ПП) на течение периоперационного периода: выраженность воспалительной реакции; состояние слизистой оболочки кишечника; частоту и выраженность осложнений; летальность; длительность пребывания в ОРИТ и стационаре в целом и др.

Материал и методы. Для анализа были отобраны систематические обзоры и метаанализы, выполненные на основе рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в разных странах по основным базам данных (PubMed, EMBASE, Web of Science, The Cochrane Library и др.).

Результаты. В большинстве работ отмечено, что включение дипептида глутамина в состав нутритивно-метаболической терапии (НМТ) пациентов хирургического профиля позволяет: снизить частоту и выраженность инфекционных осложнений и летальность; уменьшить время пребывания в ОРИТ и стационаре в целом; улучшить биохимические параметры, отражающие состояние пациентов; снизить затраты на лечение.

Заключение. Таким образом, выполненные систематические обзоры и метаанализы подтверждают, что использование парентеральной формы дипептида глутамина (препарат Дипептивен 20%) в составе сбалансированного стандартного ПП является клинически и фармакоэкономически обоснованной стратегией НМТ пациентов хирургического профиля в условиях ОРИТ.

Ключевые слова: пациенты хирургического профиля в ОРИТ, синдром гиперметаболизма/гиперкатаболизма, парентеральное питание, глутамин.

Информация об авторах:

Дмитриев А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6975-6103>

Мачулина И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9466-7556>

Шестопалов А.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>

Автор, ответственный за переписку: Дмитриев А.В. — e-mail: avd.dmitriev@gmail.com

Как цитировать:

Дмитриев А.В., Мачулина И.А., Шестопалов А.Е. Глутамин как компонент нутритивно-метаболической терапии пациентов хирургического профиля в условиях ОРИТ. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2021;8:98–106.

<https://doi.org/10.17116/hirurgia202108198>

Glutamine as a component of nutritional and metabolic therapy for surgical patients in ICU

© A.V. DMITRIEV⁴, I.A. MACHULINA¹, A.E. SHESTOPALOV^{2, 3}

¹SBHI City Clinical Hospital No. 70 named after E.O. Mukhin of the Moscow City Health Department, Moscow

²FSBE FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

³FSBI N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Moscow

⁴Northwest Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Saint Petersburg

Abstract

Glutamine is the most abundant amino acid in the human body that is involved in various metabolic processes. The development of hypermetabolic and hypercatabolic syndrome that accompanies critical conditions of ICU patients is associated with a decrease in the concentration of glutamine, especially in the blood plasma and muscles. This process may last for quite a long time and lead to a number of complications up to a fatal outcome. This review was aimed to analyze clinical studies conducted

over the past 20 years that demonstrate the effect of intravenous infusion of glutamine dipeptide as part of balanced parenteral nutrition on the perioperative period: the severity of inflammatory response; the state of the intestinal mucosa; the incidence and severity of complications; mortality; the duration of stay in the ICU and hospital in general, etc. The analysis was performed using systematic reviews and meta-analyses based on randomized double-blind, placebo-controlled trials in different countries selected in the main databases (PubMed, EMBASE, Web of Science, The Cochrane Library, etc.). Most of the reports state that the inclusion of glutamine dipeptide in nutritional and metabolic therapy (NMT) in surgical patients reduces the frequency and severity of infectious complications and mortality, reduces the length of stay in ICU and in hospital in general, improves the biochemical parameters that reflect the condition of patients, and reduces the treatment costs. Thus, the conducted systematic reviews and meta-analyses confirm that the use of the parenteral form of glutamine dipeptide (Dipeptiven 20%) as part of balanced standard parenteral nutrition (PN) is a clinically and pharmaco-economically justified strategy of NMT in surgical ICU patients.

Keywords: *surgical ICU patients, hypermetabolic and hypercatabolic syndrome, parenteral nutrition, glutamine*

Information about the authors:

Dmitriev A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6975-6103>

Machulina I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9466-7556>

Shestopalov A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>

Corresponding author: Dmitriev A.V. — e-mail: avd.dmitriev@gmail.com

To cite this article:

Dmitriev AV, Machulina IA, Shestopalov AE. Glutamine as a component of nutritional and metabolic therapy for surgical patients in ICU. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2021;8:98–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202108198>

Введение

Глутамин является наиболее распространенной аминокислотой в организме человека, которая выполняет различные функции в процессах обмена веществ. При развитии синдрома гиперметаболизма/гиперкатаболизма, сопровождающего критические состояния, концентрация глутамина падает, особенно в плазме крови и мышцах. Этот процесс может длиться от нескольких дней до несколько недель и приводить к ряду осложнений и летальному исходу. В этих условиях потребность в глутамине особенно возрастает в быстро делящихся клетках, таких как энтероциты, клетки костного мозга и лимфоциты. В условиях дефицита глутамина и его недостаточного экзогенного поступления в организм происходит компенсаторное высвобождение этой аминокислоты из ее основного депо — мышечной ткани, которое, тем не менее, не способно поддержать необходимый уровень глутамина. В результате глутамин, который формально не является незаменимой аминокислотой, в условиях критических состояний становится жизненно необходимым. В последние годы проведено большое количество исследований в виде систематических обзоров и метаанализов, в которых продемонстрировано развитие дефицита глутамина у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и положительное влияние энтерального и парентерального введения глутамина на клинические результаты лечения: снижение частоты инфекционных осложнений, снижение длительности подключения к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ), времени пребывания в ОРИТ и стационаре в целом, а также летальности. В большинстве экспериментальных и клинических исследований показано, что в основе положительного действия глутамина при критических состояниях лежат: модуляция экспрессии ряда генов, связанных с обменными процессами в организме; поддержание защитных клеточных систем; ускорение восстановительных механизмов; торможение продукции провоспалительных и стимуляция образования противовоспалительных цитокинов.

Исходя из этого основной задачей настоящей работы являлось рассмотрение основных результатов клинического применения парентеральной формы глутамина в условиях ОРИТ у пациентов хирургического профиля с позиций доказательной медицины — на основании систематических обзоров и метаанализов.

Систематические обзоры и метаанализы эффективности и безопасности применения дипептида глутамина в условиях ОРИТ у пациентов хирургического профиля

Метаанализ, выполненный Y. Zheng и соавт. [1], был направлен на оценку эффективности дипептида глутамина (L-аланил-L-глутамин для парентерального введения) по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) с последующей выработкой рекомендаций для адекватного применения препарата у пациентов в критических состояниях в абдоминальной хирургии. РКИ для проведения метаанализа были взяты из электронных баз данных Cochrane Library, MEDLINE, Embase и ISI, имеющих на апрель 2006 г. В анализ включены 9 РКИ с общим участием 373 пациентов. Результаты метаанализа показали, что внутривенное введение дипептида глутамина улучшает азотистый баланс ($p=0,002$) в послеоперационном периоде, снижает частоту послеоперационных инфекционных осложнений ($p=0,04$), сокращает время пребывания в стационаре ($p<0,00001$) при отсутствии каких-либо побочных эффектов. Авторы сделали заключение, что внутривенное применение L-аланил L-глутамина в послеоперационном периоде является эффективным и безопасным компонентом лечения пациентов в абдоминальной хирургии, позволяющим улучшить клинические результаты лечения и восстановления пациентов. В качестве основных механизмов положительного послеоперационного действия дипептида глутамина авторы называют: восстановление пула глутамина в мышцах и других тканях, который значительно снижается в ответ на операционный стресс [2, 3]; восстановление обмена протеинов; улучшение защитных свойств

эндотелия кишечника и его интегративной функции; снижение транслокации бактерий из кишечника в лимфатические узлы и повышение локального и системного иммунитета. Все эти факторы снижают риск послеоперационных инфекционных осложнений и ускоряют восстановление. Весьма важно, что парентеральное питание (ПП) с добавлением дипептида глутамин улучшает баланс азота в гораздо большей степени, чем стандартное ПП. Это способствует лучшему ранозаживлению и восстановлению функции органов и тканей. Дипептид глутамин не только предотвращает потерю белка, но и повышает эффективность обмена азота. Важный вывод проведенного метаанализа заключается в способности дипептида глутамин снижать риск развития послеоперационных инфекционных осложнений. Глутамин, высвобождаемый при его внутривенном введении из состава дипептида, поглощается в первую очередь клетками иммунной системы. Этот процесс поддерживает оптимальный уровень пролиферации лимфоцитов и продукцию цитокинов лимфоцитами и макрофагами. Глутамин положительно влияет на опосредованный макрофагами фагоцитоз [4]. Выявленные в процессе метаанализа закономерности обуславливают ускорение восстановления пациентов и сокращение времени пребывания в стационаре, что закладывает теоретическую базу для повышения фармакоэкономической эффективности ПП с добавлением дипептида глутамин. Особенное важное значение это имеет при обширных хирургических вмешательствах [2].

Одной из важнейших работ, выполненных на основе мультицентрового исследования, является публикация J. Wernerman и соавт. [5]. Авторы исходили из того, что низкая концентрация глутамин в плазме крови является независимым отрицательным прогностическим признаком клинического исхода у пациентов в ОРИТ. Полученные результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (РДСПКИ) показали, что внутривенное введение дипептида глутамин в дозе 0,283 г/кг массы тела в сутки в течение 72 ч после помещения в ОРИТ существенно улучшает основные показатели клинического состояния пациентов и обеспечивает снижение летальности.

Систематический обзор и метаанализ (групповой и субгрупповой в соответствии с типом заболевания) источников литературы, начиная с 1990 г., был выполнен L. Bollhalder и соавт. [6]. Выявлено достоверное снижение летальности, инфекционных осложнений, снижение времени пребывания в клинике у пациентов ОРИТ и больных, подвергшихся серьезным хирургическим вмешательствам. Авторы сделали заключение, что парентеральное применение дипептида глутамин у пациентов в критических состояниях достоверно снижает риск инфекционных осложнений, продолжительность пребывания в ОРИТ и летальность.

X. Zhong и соавт. [7] провели метаанализ РКИ, изучающих влияние аланил-глутамин в составе ПП на состояние и результаты лечения пациентов с острым панкреатитом. Поиск РКИ для анализа осуществляли по следующим базам данных: Cochrane Library (до 2012 г.), PubMed (до 2012 г.), Embase (до 2012 г.) и CBM (Chinese Biomedical Literature Database). Всего было отобрано 78 статей, соответствующих заданным критериям, однако только 4 статьи (общее участие 190 пациентов) были включены в метаанализ. Анализ показал, что дипептид глутамин в составе ПП снижает уровень летальности ($p=0,01$), время пребывания в стационаре ($p<0,001$) и частоту осложнений по сравне-

нию со стандартными ПП и энтеральным питанием (ЭП) ($p=0,006$). При этом критерии включения в РКИ были сходными в обеих группах при отсутствии существенной гетерогенности. В то же время значимых побочных явлений не было обнаружено. Авторы считают, что в основе положительных эффектов аланил-глутамин при критических состояниях лежат следующие механизмы: улучшение интегративной функции кишечника и локального иммунитета; предотвращение атрофии энтероцитов и улучшение кишечного иммунного барьера. Дефицит глутамин в условиях операционного стресса является главной причиной нарушения обмена белков, повышения проницаемости кишечной стенки, которые обуславливают проникновение патогенных бактерий в лимфатическую систему и далее — в кровь. Восполнение относительного дефицита глутамин снижает риск развития сепсиса и полиорганной недостаточности, ускоряет процесс восстановления. Метаанализ X. Zhong и соавт. [7], как и большинство предшествующих работ такого плана, доказал достоверное снижение заболеваемости и летальности при введении парентеральной формы глутамин в составе полного ПП у пациентов с острым панкреатитом. На ранних стадиях острого панкреатита развитие синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) сопровождается выраженным гиперметаболизмом с последующей полиорганной недостаточностью. Этот процесс диктует необходимость адекватной нутритивно-метаболической терапии (НМТ) с включением дипептида глутамин для предупреждения осложнений, в первую очередь сепсиса.

В более позднем систематическом обзоре, выполненном P. Wischmeyer и соавт. [8], показано положительное влияние парентерального введения дипептида глутамин (в составе ПП) на основные показатели клинического состояния пациентов в ОРИТ. Авторы исходили из предположения, что глутамин в период катаболического стресса в условиях критических состояний оказывает защитную функцию, модулируя воспалительный ответ и предотвращая повреждение функции органов и систем. Поиск был проведен по следующим базам данных за период до 2013 г.: Embase, MEDLINE, CINAHL, Cochrane Controlled Trials Register и Database of Systematic Reviews. В работе P. Wischmeyer и соавт. [8] впервые оценено влияние парентерального введения глутамин по сравнению с его энтеральным использованием. После скрининга 58 работ в этом направлении для систематического обзора авторы отобрали 26 исследований (более 2000 пациентов с диагнозами: острый панкреатит, множественные травмы, ожоги и сепсис) с использованием парентерального введения дипептида глутамин. Группу сравнения составили пациенты, которым было назначено стандартное ПП без глутамин. Парентеральное введение дипептида глутамин в составе комплексной НМТ показало отчетливую тенденцию к снижению общей летальности, инфекционных осложнений ($p=0,09$), длительности пребывания в ОРИТ ($p=0,09$) и в клинике в целом ($p=0,02$). Авторы исследования сделали вывод, что включение дипептида глутамин в состав НМТ больных в критических состояниях улучшает клинические результаты лечения пациентов в ОРИТ, а такая комбинированная схема может быть рекомендована при целом ряде заболеваний и патологических состояний в хирургической практике.

В метаанализе, выполненном X.-L. Shu и соавт. [9], оценивали влияние парентерального введения дипептида глутамин на маркеры кишечного воспалительного отве-

та и проницаемость слизистой оболочки кишечника у пациентов в абдоминальной хирургии. В работе были проанализированы базы данных PubMed, Embase и Cochrane Library с использованием ключевых слов «глутамин», «хирургия», «системный воспалительный ответ», «интерлейкины» и др. Основными критериями включения в метаанализ служили: дизайн исследования (РДСПКИ); пребывание пациентов в отделении абдоминальной хирургии; применение нутритивной терапии, включающей парентеральное введение дипептида глутамина; наличие контрольной группы, получающей стандартное ПП; наличие регистрируемых показателей, включающих маркеры системного воспаления (С-реактивный белок), фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкины (IL-2R или IL-6), а также маркеры проницаемости кишечной стенки (лактоулоза/маннитол, диамин оксидаза, D(-) молочная кислота и эндотоксин). На первом этапе была отобрана 491 статья, из которой для метаанализа использовано 21 РКИ за период с 1966 по 2014 г. Из них в 11 РКИ авторы оценивали влияние глутамина на воспалительный ответ, а в 12 РКИ — влияние глутамина на маркеры проницаемости кишечной стенки при абдоминальной хирургии. Выявлено, что в группе, получавшей глутамин, по сравнению с контрольной группой, отмечались более выраженное снижение уровней TNF- α ($p < 0,0001$), более высокий уровень IL-2R и более низкий уровень IL-6. Параллельно глутамин достоверно снижал проницаемость кишечной стенки у пациентов при абдоминальной хирургии. Авторы сделали заключение, что глутамин оказывает отчетливое положительное влияние на большинство механизмов, запускаемых при операциях на желудочно-кишечном тракте: улучшает иммунную функцию и нутритивный статус; защищает слизистую оболочку кишечника и ускоряет ее восстановление; усиливает действие лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов; препятствует проникновению патогенных микроорганизмов в лимфатическую систему.

Систематический обзор и метаанализ РКИ, выполненный P. Stehle и соавт. [10], ставил целью оценку эффективности дипептида глутамина (аланил-глутамин) в ОРИТ и включал только РКИ, в которых участвовали гемодинамически и метаболически стабильные пациенты, а аланил-глутамин вводился внутривенно в строгом соответствии с текущими клиническими рекомендациями (0,3—0,5 г/кг массы тела в сутки) в составе адекватного питания. Поиск литературных источников проводился в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials за период до 31 марта 2015 г. и включал РКИ, содержащие результаты обследования пациентов ОРИТ: после обширных хирургических операций; травм; инфекционных осложнений и с органной недостаточностью. Все пациенты получали парентерально дипептид глутамина (аланил-глутамин) как составную часть изоэнергетической и изонитрогенной нутритивной поддержки. В процессе метаанализа использовались такие показатели, как частота и выраженность инфекционных осложнений, продолжительность пребывания в ОРИТ и стационаре в целом, длительность ИВЛ, инотропной поддержки и летальность (в ОРИТ и стационаре). Для анализа было отобрано 16 РКИ, включающих 842 пациента в критических состояниях. Не включались пациенты с почечной и печеночной недостаточностью. Установлено, что парентеральное введение дипептида глутамина достоверно снижает относительный риск инфекционных осложнений ($p < 0,0001$), время пребывания

в ОРИТ (в среднем на 1,61 сут; $p = 0,04$) и в стационаре в целом (в среднем на 2,3 сут; $p = 0,01$), а также время пребывания на ИВЛ (в среднем на 1,56 сут; $p = 0,02$). Госпитальная летальность снижалась на 45% ($p = 0,03$), однако летальность в ОРИТ не изменялась. Таким образом, метаанализ P. Stehle и соавт. [10] продемонстрировал, что ПП с включением дипептида глутамина как составной части сбалансированной НМТ в соответствии с клиническими рекомендациями достоверно снижает больничную летальность, частоту инфекционных осложнений и длительность пребывания в клинике. Кроме того, выявлен положительный фармакоэкономический эффект, проявляющийся снижением общих затрат на лечение пациента. Авторы указали, что очень важно правильно рассчитывать дозу дипептида глутамина в соответствии с доставляемой энергией и количеством азота, что обеспечивает оптимальное включение глутамина в обменные клеточные процессы.

Недавно был опубликован систематический обзор и метаанализ РКИ с включением пациентов хирургического профиля за период с 1985 г. по настоящее время, выполненный R. Pimentel и S. Fernandes [11]. Был проведен ретроспективный анализ первичных РКИ на основе базы данных MEDLINE, в которых целенаправленно применяли внутривенно глутамин при ПП в условиях ОРИТ. Ключевыми словами для поиска работ являлись: глутамин; РКИ со слепым контролем; питание; нутриционная поддержка; парентеральное питание; хирургические пациенты в ОРИТ; критические состояния после хирургических вмешательств. Среди отобранных работ в анализ включались исследования, в которых применялось парентеральное введение глутамина в виде его дипептида. Авторы анализировали только оригинальные работы, которые отвечали следующим критериям: 1) дизайн исследования соответствовал РКИ; популяция была представлена взрослыми пациентами, подвергшимися хирургическим вмешательствам и помещенными после этого в ОРИТ; 2) группы сравнения представлены двумя категориями нутритивной поддержки: применение стандартного ПП с изонитрогенным содержанием аминокислот и ПП с добавлением глутамина; 3) регистрируемые параметры включали летальность, длительность госпитализации, инфекционные осложнения и другие клинически значимые изменения. Установленным критериям соответствовали 24 статьи, из которых для проведения метаанализа отобраны 7 статей, которые полностью соответствовали указанным выше критериям [12—18]. Число пациентов в исследованиях колебалось в диапазоне от 30 до 150. В 6 из этих работ авторы применяли аланил-глутамин (препарат Дипептивен 20%), в 3 работах — глицил-глутамин. Метаанализ R. Pimentel и S. Fernandes [11] достоверно показал, что дипептид глутамина оказывает защитное действие у хирургических пациентов, снижая частоту (на 40%) и выраженность инфекционных осложнений. Эта информация согласуется с ранее выполненными и вышепредставленными систематическими обзорами и метаанализами, показавшими эффективность дипептида глутамина у разных категорий пациентов ОРИТ, а также целесообразность включения этого препарата в схемы лечения пациентов хирургического профиля в условиях ОРИТ.

У хирургических пациентов метаболический ответ на хирургическую травму оказывает отрицательное влияние на ранозаживление и защитные функции органов и систем организма. Этот ответ включает гипердинамическую

реакцию сердечно-сосудистой системы, легких, развитие инсулинорезистентности, гипергликемии, катаболическую реакцию скелетных мышц, использование липидов как резерва для ускорения гликонеогенеза, усиление оксидативного стресса и выброса медиаторов воспаления. Такой каскад событий способствует развитию органной недостаточности и иммуносупрессии, которые создают условия для развития инфекционного процесса [19]. В этом плане глутамин также оказывает положительное стабилизирующее влияние на метаболизм за счет снижения гипергликемии, уменьшения потребности в инсулине, хотя механизмы этого действия до конца не ясны [20]. Кроме того, глутамин у хирургических пациентов достоверно снижает экспрессию IL-8 и С-реактивного белка, уменьшая таким образом выраженность воспалительной реакции, а также при парентеральном введении индуцирует редукцию IL-6, снижая иммуносупрессию [21]. Дипептид глутамина усиливает локальный иммунитет, повышая защитную функцию эндотелия кишечника у пациентов ОРИТ, препятствуя проникновению патогенов в лимфатическую систему [22]. Авторы метаанализа считают, что все эти факторы способствуют более быстрому восстановлению после операции, укорачивают время пребывания в клинике и снижают общие затраты на лечение.

Основываясь на вышеперечисленных исследованиях, Р. Wischmeyer и соавт. [23], а также ряд других ученых подвергли критическому анализу результаты многоцентрового исследования REDOX с использованием парентерального и/или энтерального введения глутамина в дозировках, превышающих рекомендованные: 0,6—0,8 г/кг массы тела в сутки (D. Heyland и соавт., 2013). Существенным недостатком этой работы, не позволяющим применять ее результаты в клинической практике, было отсутствие связи между энтеральным и/или парентеральным введением глутамина и проводимой нутритивной поддержкой. В частности, в РКИ, включенных в REDOX, обеспечение энергией и белком составляло менее 50% от прописанных пациентам, что не соответствовало необходимым потребностям при критическом состоянии. Кроме того, в анализ были включены пациенты с рефрактерным шоком, когда не только введение глутамина, но и любая нутритивная поддержка противопоказана, а также с полиорганной недостаточностью (с вовлечением печени и почек), которая является критерием исключения для использования глутамина в качестве составной части искусственного питания. Более того, свыше 30% пациентов при госпитализации имели ту или иную степень почечной недостаточности, которая также является критерием исключения для назначения глутамина и проведения анализа. В этих базовых принципах заключается отличие исследования REDOX от других выполненных работ с использованием глутамина, что не может не приниматься во внимание при разработке рекомендаций по энтеральному и парентеральному использованию глутамина и его производных у пациентов в критических состояниях.

Оценка фармакоэкономической эффективности дипептида глутамина как компонента ПП у пациентов ОРИТ

Как известно, преимущества глутамина в форме дипептида (L-аланил-L-глутамин, Дипептивен 20%) для ПП пациентов в критических состояниях обусловлены его высо-

кой растворимостью по сравнению с обычным глутамином, быстрым проникновением в органы и ткани организма, включением во внутриклеточные биохимические процессы, поддержанием барьерной защитной функции кишечника [24]. По классификации E. Roth выделяют два типа клинических эффектов аланил-глутамина — «нутритивные» и «ненутитивные». Под нутритивными эффектами подразумевается способность глутамина и аланина как аминокислот и фармаконутриентов вносить свой вклад в оптимизацию анаболических эффектов с целью предупреждения развития послеоперационных осложнений [25, 26]. Ненутитивные эффекты L-глутамина проявляются активацией синтеза ДНК в Т-лимфоцитах и усилением бактерицидной функции нейтрофилов, повышением клеточных механизмов устойчивости к хроническому окислительному стрессу, а также торможением транслокации бактерий из кишечника в кровь, что снижает риск присоединения инфекционных осложнений. Кроме того, получены данные о том, что L-глутамин может снижать инсулинорезистентность тканей, способствуя уменьшению частоты развития постагрессивной стрессорной гипергликемии [24—26].

Все эти факторы могут объяснять наблюдаемое под влиянием дипептида глутамина снижение частоты и выраженности послеоперационных осложнений, уменьшение времени пребывания в ОРИТ и стационаре в целом, что теоретически снижает затраты на лечение.

С целью проверки этого предположения L. Pradelli и соавт. [27, 28] использовали общепринятые и валидированные математические модели расчета стоимости лечения по принципу «затраты — эффективность» (для двух групп пациентов, находящихся на ПП: стандартные растворы без дипептида глутамина и с включением аланил-глутамина в рекомендованных суточных дозах (>0,2 г/кг массы тела в сутки). Проанализированы данные 77 тыс. пациентов из 230 ОРИТ в разных клиниках. Схемы ПП с добавлением глутамина продемонстрировали следующие преимущества по сравнению со стандартным ПП в ОРИТ: снижение летальности на 29% (753 из 2598), количества инфекционных осложнений на 21,2% (247 из 1165) и времени пребывания в больнице в среднем на 1,07 сут на одного пациента. При этом аланил-глутамин при внутривенном введении снижал общую стоимость лечения по сравнению со схемой стандартного ПП в среднем на 1047 евро на одного пациента. Затраты на использование аланил-глутамина, составившие 369 евро на одного пациента, оказались значительно и достоверно ниже, чем экономия на общих затратах на лечение (1388 евро), включая стоимость антибиотиков, необходимых при лечении инфекционных осложнений. Таким образом, сбалансированное в условиях ОРИТ ПП с включением аланил-глутамина по параметру «затраты—эффективность» более выгодно в фармакоэкономическом плане, чем использование стандартного ПП, что проявляется в экономии средств на лечение пациентов и улучшении клинических результатов и прогноза.

Метаанализы и фармакоэкономические исследования показывают, что суммарные затраты на лечение одного пациента в ОРИТ (и выписанного из клиники) с применением ПП, включающего аланил-глутамин, составляют в среднем 35 165 евро, в то время как при аналогичном стандартном ПП — 40 156 евро. Таким образом, аланил-глутамин является составной частью ресурсосберегающей технологии, позволяющей экономить на одном пациенте в среднем до 4991 евро. Эта технология позволяет рекомендовать

аланил-глутамин в сочетании со стандартным ПП как новый стандарт НМТ в ОРИТ для обеспечения более качественного лечения при меньших затратах.

Основные отличия метаанализов L. Pradelli и соавт. 2012 и 2015 г. [27, 28] заключаются в большей направленности последнего в плане администрирования работы в ОРИТ и учета особенностей клинической практики. Это позволяет учитывать особенности критических состояний различного генеза на протяжении всего периода пребывания в ОРИТ, исключить пациентов, находящихся в отделении реанимации для мониторинга состояния. Учет данных факторов выявил большую экономию затрат на лечение пациентов на протяжении всего периода пребывания в клинике (752 евро в исследовании 2012 г. и 1047 евро в работе 2015 г.).

Анализ чувствительности примененной фармакоэкономической модели, который выполняется для оценки влияния неопределенных переменных на надежность результатов моделирования, показал устойчивость полученных результатов и их достоверность, а также возможность применения в большинстве клинических ситуаций.

Сходные результаты, имеющие существенное фармакоэкономическое значение, получены и в других исследованиях. В частности, ПП с включением аланил-глутамин использовано в РКИ N. Mertens и соавт. [12], результаты которого показали существенное снижение затрат на лечение за счет уменьшения времени пребывания пациентов в клинике. В другом РКИ у ожоговых больных аланил-глутамин достоверно ускорял ранозаживление и снижал стоимость лечения по сравнению с применением стандартного ПП [29].

Однако важно учитывать, что не у всех категорий пациентов аланил-глутамин оказывал клинический эффект, сопровождающийся снижением стоимости лечения. В этой связи до начала нутритивной терапии необходим предварительный отбор пациентов. Основными условиями такого отбора являются: наличие гиперкатаболического и/или гиперметаболического состояния; обязательное использование аланил-глутамин в составе сбалансированного питания (ПП или ЭП, а также их комбинация). Несмотря на то что глутамин не является незаменимой аминокислотой у человека в обычном (здоровом) состоянии, в условиях гиперкатаболизма и/или гиперметаболизма отмечается дефицит глутамин. У таких пациентов внутривенное введение аланил-глутамин способствует улучшению клинической ситуации. В частности, в ОРИТ к таким пациентам относят больных острым панкреатитом, с обширными ожогами, сепсисом, а также лиц, подвергнутых обширным хирургическим вмешательствам [1, 6, 30, 31].

Рекомендации ESPEN по применению аланил-глутамин у пациентов в критических состояниях

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism — ESPEN), эффективное послеоперационное применение дипептида глутамин в ОРИТ проводится у пациентов с ожоговыми и травматическими повреждениями [32]. В обычных условиях поддержание нормального уровня эндогенного глутамин обеспечивается поступлением с пищей примерно 80 г белка, что соответствует 10 г глутамин, а также синтезом этой аминокислоты в печени и скелетной мускула-

туре [33]. У многих пациентов в критических состояниях отмечается снижение запасов эндогенного глутамин, что отрицательно коррелирует с клиническим течением патологических процессов и прогнозом [10, 34, 35]. При этом рекомендуемые дозы глутамин составляют в первые 5 сут развития критического состояния 0,2—0,3 г/кг/сут с последующим увеличением до 0,3—0,5 г/кг/сут [32]. По данным РКИ, в случае больших ожоговых поражений глутамин (и его прекурсор орнитин- α -кетоглутарат) оказывает положительное влияние, снижая количество инфекционных осложнений и летальность [36]. Эти факты позднее были подтверждены результатами систематических обзоров и метаанализов других авторов [37, 38], что позволило ESPEN включить в рекомендации положение об использовании глутамин в комплексной нутритивной поддержке пациентов с ожоговыми поражениями [39]. По данным авторов ESPEN, основанным на 4 полномасштабных РКИ, глутамин достоверно снижает частоту и выраженность инфекционных осложнений, а также летальность, причиной которой являлась бактериемия. Аналогичные результаты получены и в работе D. Kibor и соавт. [40].

Рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ по применению аланил-глутамин в послеоперационном периоде

Как отмечено в Клинических рекомендациях по периоперационной нутритивной поддержке [41], введение растворов глутамин в послеоперационном периоде должно сочетаться с другими компонентами ПП. Российские рекомендации базируются на большом числе РКИ, которые показали, что парентеральное добавление дипептида глутамин к стандартному ПП в дозировке около 0,5 г/кг/сут уменьшает время пребывания в ОРИТ и больница в целом, снижает количество осложнений и затраты на их лечение. При этом следует обеспечить адекватное потребление энергии и макронутриентов в соответствии с международными стандартами. Продолжительность курсового назначения аланил-глутамин, как правило, составляет 5—7 сут.

Опыт клинического применения внутривенного глутамин дипептида у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии

Первый клинический случай. Больному С., 47 лет, при поступлении в стационар установлен диагноз: «острый деструктивный холецистит, абсцесс желчного пузыря с прорывом в брюшную полость, перитонит, холедохолитиаз, механическая желтуха. Сепсис. Септический шок, синдром полиорганной недостаточности».

Состояние больного при поступлении в ОРИТ, а также в течение первых 3 сут оставалось крайне тяжелым, что было обусловлено развитием септического шока с полиорганной недостаточностью (дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночно-клеточной, кишечной) и выраженными метаболическими нарушениями с повышением уровня лактата максимум до 6,5 ммоль/л. Это послужило поводом к отсроченному началу нутритивной терапии. На 3-и сутки в связи со стабилизацией состояния, снижением уровня лактата до 1,78 ммоль/л, а также стабильной дозировкой норадреналина на уровне 0,15 мкг/кг/мин было принято решение о начале ПП препаратом СМОФКабивен в дозе 1200 мл/

сут. В связи с сохраняющимися признаками печеночно-клеточной недостаточности от введения Дипептивена на этом этапе было решено воздержаться. На 7-е сутки у пациента отмечена значительная положительная динамика в плане нормализации лабораторных показателей, однако состояние оставалось крайне тяжелым. Пациент был переведен на ИВЛ, попытки перевода на вспомогательный режим вентиляции приводили к развитию тахипноэ и быстрому истощению больного. Уровень сознания больного — оглушение, сохранялась потребность в катехоламиновой поддержке в минимальной дозировке. Кроме того, обращало на себя внимание постепенное снижение уровня общего белка и альбумина минимально до 47 и 22 г/л соответственно. Больной на этот момент был переведен на комбинированную нутритивную поддержку: ЭП и ПП с суточным калоражем в 2000 ккал, рассчитанным по формуле 25 ккал/кг массы тела и количеством суточного белка 1,0 г/кг. Основной проблемой на фоне относительной стабилизации состояния пациента было отсутствие ясного сознания без применения седативных препаратов, а также невозможность перевести больного на самостоятельное дыхание, сохраняющееся тахипноэ. Было высказано предположение о возможном избыточном калораже, получаемом больным, а также недостаточном поступлении белка. Проведенное исследование с помощью непрямой калориметрии выявило, что уровень базовой энергетической потребности больного значительно ниже расчетной в 2100 ккал (25 ккал/кг) и составил всего 1357 ккал/сут. При этом суточная потеря белка составила 112 г. Нутритивная терапия с учетом этого исследования была скорректирована: объем вводимого ПП был уменьшен до 500 мл/сут, к терапии был добавлен Дипептивен в дозе 200 мл/сут, произведена смена энтеральной смеси на питание, содержащее нормальное количество энергии и высокую концентрацию белка (Фрезубин Интенсив). На фоне лечения в течение 3 сут удалось полностью отказаться от вазопрессорной поддержки, на 2-е сутки перевести больного на вспомогательную вентиляцию легких, а через 4 сут — на самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку. На 5-е сутки в связи с разрешением кишечной недостаточности было решено перевести пациента на полное ЭП с сохранением дополнительного введения Дипептивена до 10 сут. На 14-е сутки заболевания больной был деканюлирован, на 16-е сутки — переведен в хирургическое отделение.

Второй клинический случай. Больная Б., 27 лет, находилась в отделении реанимации с диагнозом: «разрыв аневризмы селезеночной артерии, массивная кровопотеря, геморрагический шок, состояние после остановки сердечной деятельности, постреанимационная болезнь».

Исследование энергетической потребности у пациентки с помощью непрямой калориметрии проводилось с 3-х суток заболевания. В острый период расчетные показатели при применении метабологафа выявили у пациентки суточную потребность в энергии на уровне 3500 ккал/сут. Следует отметить, что масса тела пациентки составляла 60 кг. Соответственно, с учетом расчетной формулы 25 ккал/кг массы тела было опасно давать больной более 1500 ккал/сут, дабы избежать профицита энергии. После измерения REE с помощью непрямой калориметрии, измерения суточной потери белка, которая оказалась равной 170 г, пациентке была подобрана адекватная сбалансированная нутритивная терапия согласно потребностям: на 3-и сутки заболевания к комбинированной нутритивной терапии, содержащей ЭП и ПП, был добавлен Дипептивен

20% в расчетной дозировке 1,7 мл/кг массы тела (100 мл). На 7—9-е сутки потребности в энергии снизились до 2000—2200 ккал/сут. Нутритивная поддержка была скорректирована в сторону уменьшения калоража, признаки кишечной недостаточности, имеющиеся в раннем послеоперационном периоде, полностью разрешились, больная была переведена на полноценное ЭП, однако в связи с сохраняющимся тяжелым состоянием, большой потерей белка (100—105 г/сут) внутривенное введение Дипептивена было решено продолжить в прежней дозировке.

На 14—16-е сутки при очередном измерении массы тела больной было отмечено снижение на 4 кг от исходной. Вновь был произведен замер энергетических потребностей с помощью непрямой калориметрии, а также уровень суточной потери белка. Было выявлено снижение потерь белка до 75 г/сут, а также дальнейшее снижение энергетических потребностей до 1450 ккал/сут. Несмотря на снижение массы тела, суточный калораж питания был уменьшен с учетом базовых потребностей, был сохранен высокий уровень белка (1,5—1,7 г/кг массы тела), пациентке продолжили вводить Дипептивен в прежней дозировке. Кроме того, больной были добавлены пассивные физические упражнения, массаж, неврологическая реабилитация. В общей сложности пациентка получала терапию дипептином в течение 19 сут. ИВЛ больной проводили в течение 30 суток через трахеостомическую трубку. На фоне проводимой терапии, адекватно подобранной нутритивной поддержки, соблюдении всех необходимых условий профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии (поднятый головной конец, использование закрытых аспирационных систем и т.д.) у больной в течение всего периода нахождения в отделении реанимации отсутствовали признаки инфилтративных изменений в легких при серии компьютерных исследований. Признаки системного воспалительного ответа с гипертермией, повышением уровня прокальцитонина, которые имели место в первые 7 сут, были купированы на фоне проводимой терапии. Необходимо также отметить отсутствие развития трофических нарушений, несмотря на длительную иммобилизацию больной. Пациентка провела в отделении реанимации и интенсивной терапии в общей сложности 65 сут. На фоне проводимой терапии с адекватно подобранной нутритивной терапией удалось избежать инфекционных и трофических осложнений, перевести больную на самостоятельное дыхание в течение 30 сут, а также стабилизировать массу тела. Кроме того, за счет подбора адекватной нутритивной терапии с использованием Дипептивена 20% удалось избежать критической потери мышечной массы тела. Это позволило в течение 20 сут после перевода больной в реабилитационный центр вертикализировать пациентку, вернуть ей способности к самостоятельному передвижению и частично восстановить навыки самообслуживания.

Заключение

Результаты многочисленных РКИ, систематических обзоров и метаанализов показали, что использование парентеральной формы дипептида глутамин (препарат Дипептивен 20% — L-аланил-L-глутамин) в составе сбалансированного ПП является клинически и фармакоэкономически обоснованной стратегией НМТ пациентов хирургического профиля в условиях ОРИТ. Более того,

авторы систематических обзоров и метаанализов выявили конкретные категории пациентов, для которых такой подход дает наиболее оптимальные результаты.

В условиях критических состояний развивается метаболический стресс, характеризующийся падением уровня глутамина в плазме крови, что ведет к развитию осложнений (чаще всего инфекционного характера) и повышенной летальности. В этом контексте, дополнение стандартного ПП дипептидом глутамина способствует улучшению клинических результатов лечения пациентов ОРИТ (снижение числа осложнений, летальности, времени пребывания в ОРИТ и в стационаре в целом) и должно рассматриваться как часть полноценной НМТ. При этом рекомендуемые дозы глутамина составляют в первые 5 сут развития критического состояния 0,2–0,3 г/кг/сут с последующим увеличением до 0,3–0,5 г/кг/сут. В подавляющем большинстве работ не выявлено побочных эффектов дипептида глутамина вне зависимости от длительности применения.

Общепринятые и валидированные математические модели расчета стоимости лечения по принципу «затраты—эффективность» (для двух групп пациентов, находящихся на парентеральном питании: стандартные растворы без дипептида глутамина и с включением аланил-глутамина в рекомендованных суточных дозах (>0,2 г/кг массы тела в сутки, данные 77 тыс. пациентов из 230 ОРИТ), показали, что схемы ПП с добавлением глутамина имеют существенные преимущества по сравнению со стандартным ПП: снижение летальности на 29%, количества инфекционных осложнений на 21,2% и времени пребывания в больнице в среднем на 1,07 сут на одного пациента. При этом аланил-глутамин при внутривенном введении снижает общую стоимость лечения по сравнению со схемами стандартного ПП в среднем на 10–12%.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zheng Y-M, Li F, Zhang M-M, Wu YT. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*. 2006;12(46):7537-7541. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i46.7537>
- Bertolini G, Boffelli S, Malacarne P, Peta M, Marchesi M, Barbisan C, Tomelleri S, Spada S, Satolli R, Gridelli B, Lizzola I, Mazzon D. End-of-life decision-making and quality of ICU performance: an observational study in 84 Italian units. *Intens Care Med*. 2010;36(9):1495-1504. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1910-9>
- Tarricone R, Torbica A, Franzetti F, Rosenthal VD. Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost-effectiveness of closed vs open infusion containers. The case of intensive care units in Italy. *Cost Eff Resour Alloc*. 2010;8:8. <https://doi.org/10.1186/1478-7547-8-8>
- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, Van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intens Care Med*. 2001;27(1):84-90. <https://doi.org/10.1007/s001340000703>
- Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Berthelson H, Ersson A, Friberg H, Guttormsen AB, Hendriks S, Pettila V, Rossi P, Sjoberg F, Winso O. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomized clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(7):812-818. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02453.x>
- Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schwenkglens M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr*. 2012;32(2):213-223. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.11.003>
- Zhong X, Liang CP, Gong S. Intravenous glutamine for severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Crit Care Med*. 2013;2(1):4-8. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v2.i1.4>
- Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care*. 2014;18(2):R76. <https://doi.org/10.1186/cc13836>
- Shu X-L, Yu T-T, Kang K, Zhao J. Effects of glutamine on markers of intestinal inflammatory response and mucosal permeability in abdominal surgery patients: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2016;12(6):3499-3506. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3799>
- Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Stover J, Scheiner D, Westphal M. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: a systematic evaluation of randomized controlled trials. *Clin Nutr. ESPEN*. 2017;17:75-85. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.09.007>
- Pimentel RFW, Fernandes SL. Effects of parenteral glutamine in critically ill surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Hosp*. 2020;37(3):616-621. <https://doi.org/10.20960/nh.02949>
- Mertes N, Schulzki C, Goeters C, Winde G, Benzing S, Kuhn KS, Van Aken H, Stehle P, Furst P. Cost containment through L-alanyl-L-glutamine supplemented total PN after major abdominal surgery: a prospective randomized double-blind controlled study. *Clin Nutr*. 2000;19(5):395-401. <https://doi.org/10.1054/clnu.2000.0142>
- Ziegler TR, Bazargan N, Galloway JR. Glutamine supplemented nutrition support: saving nitrogen and saving money? *Clin Nutr*. 2000;19(6):375-377. <https://doi.org/10.1054/clnu.2000.0360>
- Spittler A, Sautner T, Gornikiewicz A, Manhart N, Oehler R, Bergmann M, Fugger R, Roth E. Postoperative glycyl-glutamine infusion reduces immunosuppression: partial prevention of the surgery induced decrease in HLA-DR expression on monocytes. *Clin Nutr*. 2001;20(1):37-42. <https://doi.org/10.1054/clnu.2000.0153>
- Exner R, Tamandl D, Goetzinger P, Mittboeck M, Fuegger R, Sautner T, Spittler A, Roth E. Perioperative GLY-GLN infusion diminishes the surgery-induced period of immunosuppression: accelerated restoration of the lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor-alpha response. *Ann Surg*. 2003;237(1):110-115. <https://doi.org/10.1097/0000658-200301000-00015>
- Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, Arenas-Márquez H, Cabrera-Pivaral C, Cervantes-Guevara G, Barrera-Zepeda LM. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr*. 2004;23(1):13-21. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00055-4](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00055-4)
- Estívariz CF, Griffith DP, Luo M, Szeszycki EE, Bazargan N, Dave N, Daignault NM, Bergman GF, McNally T, Battey CH, Furr CE, Hao L, Ramsay JG, Accardi CR, Cotsonis GA, Jones DP, Galloway JR, Ziegler TR. Efficacy of Parenteral Nutrition Supplemented With Glutamine Dipeptide to Decrease Hospital Infections in Critically Ill Surgical Patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2008;32(4):389-402. <https://doi.org/10.1177/0148607108317880>
- Orfila GM, Talaverón JL. Effectiveness of perioperative glutamine in parenteral nutrition in patients at risk of moderate to severe malnutrition. *Nutr Hosp*. 2011;26(6):1305-1312. <https://doi.org/10.1590/s0212-16112011000600017>
- Rosenthal MD, Vanzant EL, Martindale RG, Moore FA. Evolving paradigms in the nutritional support of critically ill surgical patients. *Curr Probl Surg*. 2015;52(4):147-182. <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2015.02.003>

20. Coëffier M, Déchelotte P. The Role of Glutamine in Intensive Care Unit Patients: Mechanisms of Action and Clinical Outcome. *Nutr Rev*. 2005;63(2):65-69. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2005.tb00123.x>
21. Lin M, Kung SP, Yeh SL, Liaw KY, Wang MY, Kuo ML, Lee PH, Chen WJ. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition attenuates plasma interleukin-6 in surgical patients with lower disease severity. *World J Gastroenterol*. 2005;11(39):6197-6201. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i39.6197>
22. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: Effect of glutamine. *Crit Care Med*. 2005;33(5):1125-1135. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000162680.52397.97>
23. Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24(2):190-197. <https://doi.org/10.1097/mog.0b013e3282f4db94>
24. Луфт В.М., Дмитриев А.В. Концепция «Быстрая Метаболическая Оптимизация» при предоперационной подготовке пациентов в абдоминальной хирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;10:65-71. Looft VM, Dmitriev AV. The Metabolic Optimized Fast Track Concept: preoperative preparation for abdominal surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;10:65-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia20171065-71>
25. Roth E. Immune and cell modulation by amino acids. *Clin Nutr*. 2007;26(5):535-544. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.05.007>
26. Roth E. Nonnutritive Effects of Glutamine. *J Nutr*. 2008;138(10):2025-2031. <https://doi.org/10.1093/jn/138.10.2025s>
27. Pradelli L, Iannazzo S, Zaniolo O, Muscaritoli M, Eandi M. Effectiveness and cost-effectiveness of supplemental glutamine dipeptide in total PN therapy for critically ill patients: a discrete event simulation model based on Italian data. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012;28(1):22-28. <https://doi.org/10.1017/s0266462311000705>
28. Pradelli L, Povero M, Muscaritoli M, Eandi M. Updated cost-effectiveness analysis of supplemental glutamine for parenteral nutrition of intensive-care patients. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(5):546-551. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.255>
29. Zhou Y-P, Jiang Z-M, Sun Y-H, Wang XR, Ma EL, Wilmore D. The effects of supplemental glutamine dipeptide on gut integrity and clinical outcome after major escharectomy in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Nutr Suppl*. 2004;1(1):55-60. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.07.012>
30. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med*. 2002;30(9):2022-2029. <https://doi.org/10.1097/00003246-200209000-00011>
31. Wang Y, Jiang Z-M, Nolan MT, Jiang H, Han HR, Yu K, Li H.L, Jie B, Liang XK. The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(5):521-529. <https://doi.org/10.1177/0148607110362587>
32. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, Van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48-79. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>
33. Furst P, Albers S, Stehle P. Evidence for a nutritional need for glutamine in catabolic patients. *Kidney Int Suppl*. 1989;27:287-292.
34. Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg C, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci*. 2012;122(12):591-597. <https://doi.org/10.1042/cs20110520>
35. Wernerman J. Glutamine supplementation to critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(2):214. <https://doi.org/10.1186/cc13781>
36. Blass SC, Goost H, Tolba RH, Stoffel-Wagner B, Kabir K, Burger C, Stehle P, Ellinger S. Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micronutrients and glutamine: a PRCT. *Clin Nutr*. 2012;31(4):469-475. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.01.002>
37. Lin JJ, Chung XJ, Yang CY, Lau HL. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns*. 2013;39(4):565-570. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.11.008>
38. Van Zanten AR, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19(1):294. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1002-x>
39. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr*. 2013;32(4):497-502. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.02.012>
40. Kibor DK, Nyaim OE, Wanjeri K. Effects of enteral glutamine supplementation on reduction of infection in adult patients with severe burns. *East Afr Med J*. 2014;91(1):33-36.
41. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Ломидзе С.В., Мазурок В.А., Нехаев И.В., Николаенко Э.М., Николенко А.В., Поляков И.В., Сытов А.В., Ярошешкий А.И. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Рекомендация 14. «Показания к внутривенному введению растворов глутамина». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2018;3:13-14.
42. Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Lomidze SV, Mazurok VA, Nekhaev IV, Nikolaenko EM, Nikolenko AV, Poliakov IV, Sytov AV, Yaroshetskiy AI. Perioperative nutritional support. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. Recommendation 14. «Indications for intravenous administration of glutamine solutions». *Intensive care bulletin A.I. Saltanov*. 2018;3:13-14. (In Russ.).

Получена 25.05.2021

Received 25.05.2021

Принята в печать 15.06.2021

Accepted 15.06.2021