

ВЛИЯНИЕ ГЛУТАМИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Д. С. Цветков

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Effect of Glutamine on Intestinal Function in Critically Ill Patients

D. S. Tsvetkov

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Не вызывает сомнения, что изменения со стороны желудочно-кишечного тракта играют важную роль в патогенезе развития инфекционных осложнений, сепсиса и способствуют возникновению синдрома полиорганной недостаточности. Была показана взаимосвязь между проницаемостью кишечной стенки и частотой возникновения осложнений, включая развитие тяжелого сепсиса у больных в критических состояниях. В настоящем обзоре представлены основные механизмы, способствующие нарушению целостности кишечного барьера и возможности использования экзогенного глутамин для коррекции возникающих нарушений. *Ключевые слова:* транслокация бактерий, сепсис, тяжелый сепсис, глутамин, энтеральное питание.

Whether gastrointestinal changes play an important role in the pathogenesis of infectious complications and sepsis and promote the occurrence of the multiple organ dysfunction syndrome is beyond question. A relationship is shown between the permeability of the intestinal wall and the incidence of complications, including the development of severe sepsis in critically ill patients. The present review shows the basic mechanisms contributing to intestinal barrier disintegration and a possibility of using exogenous glutamine to correct occurring disorders. *Key words:* bacterial translocation, sepsis, severe sepsis, glutamine, enteral feeding.

Не вызывает сомнения, что изменения со стороны желудочно-кишечного тракта играют важную роль в патогенезе развития инфекционных осложнений, сепсиса и способствуют возникновению синдрома полиорганной недостаточности. Это обусловлено тем, что, вследствие комплексных изменений, возникающих в кишечной стенке на фоне синдрома ишемии/реперфузии, создаются благоприятные условия для массивного выброса различных медиаторов воспаления и транслокации бактерий через кишечную стенку [1]. Длительное время считалось, что основным патогенетическим звеном является транслокация бактерий в системный кровоток на фоне нарушения функциональной целостности кишечной стенки. В последние годы было также показано, что на фоне синдрома ишемии/реперфузии кишечника наблюдается активизация механизмов окислительного стресса, повышение концентрации медиаторов воспаления и функциональной активности лейкоцитов [2]. В результате создаются условия для возникновения органной дисфункции, нарушения иммунного статуса. Все это способствует развитию различных инфекционных осложнений. Четкое представление об изменениях, которые могут возникнуть вследствие синдрома ишемии/реперфузии кишечника и возможные пути их профилактики и коррекции безусловно необходимо для эффективного лечения больных, находящихся в критическом состоянии.

Изменения проницаемости кишечника при критическом состоянии

В настоящее время представлено большое количество работ, в которых была показана взаимосвязь между проницаемостью

кишечной стенки и частотой возникновения осложнений, включая развитие тяжелого сепсиса у больных в критических состояниях.

Одними из первых, данные о повышении проницаемости кишечной стенки при возникновении критического состояния, представили Zigler T. R. et al. У больных с массивными ожогами провели анализ изменений экскреции с мочой лактулозы и маннитола, вводимых энтерально [3]. Авторами было показано, что у больных с различными инфекционными осложнениями наблюдалось достоверно более высокое отношение лактулоза/маннитол ($0,113 \pm 0,333$) по сравнению со здоровыми добровольцами ($0,035 \pm 0,005$). При этом следует подчеркнуть, что у пациентов без признаков инфекционного процесса значение отношения лактулоза/маннитол было практически идентично ($0,036 \pm 0,007$) показателю здоровых добровольцев. В то же время следует отметить ряд недостатков этого исследования, такие как небольшое количество больных (15 человек), короткий период наблюдения (15 ± 4 дня больные без инфекционных осложнений и 18 ± 5 дней с осложнениями). Все это не позволило четко выявить взаимосвязь между проницаемостью кишечной стенки, частотой инфекционных осложнений и развитием синдрома полиорганной недостаточности. Однако в дальнейшем рядом авторов были получены похожие результаты. Так, Deitch E. A. [4], изучая изменения проницаемости кишечной стенки у больных с массивными ожогами более 20% поверхности тела, продемонстрировал повышение отношения лактулоза/маннитол ($0,052 \pm 0,011$) при стабильных показателях гемодинамики и отсутствии признаков инфекционного процесса через 24 часа после повреждения по сравнению со здоровыми добровольцами ($0,017 \pm 0,002$). Le Voyer T. et al. [5] в своем исследовании, в которое были включены ожоговые больные, также отметили значительно более высокий уровень кишечной проницаемости (лактулоза/маннитол $0,208 \pm 0,02$) в группе больных, у которых в течение 48 часов — 14 дней после поступления в стационар также развивались различные инфекционные осложнения по срав-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Цветков Денис Сергеевич
E-mail: tsvetkov75@gmail.com

нению с пациентами без признаков инфекции ($0,082 \pm 0,02$) и здоровыми добровольцами ($0,017 \pm 0,003$).

Взаимосвязь между проницаемостью кишечной стенки и инфекцией была четко представлена в работе Faries P. L. et al. [6], продемонстрировавшей у больных с политравмой корреляцию между уровнем кишечной проницаемости и показателями прогностических шкал (ASCOT, TISS, ISS, APACHE II). По сравнению с больными, у которых показатель лактулоза/маннитол был повышен незначительно ($0,030 - 0,100$, пациентов — 18), у больных с высоким уровнем отношения лактулоза/маннитол ($>0,100$, пациентов — 11) значительно чаще наблюдались признаки синдрома системного воспалительного ответа (SIRS 83 и 44%), инфекционные осложнения (58 и 13%) и синдром полиорганной недостаточности (55 и 17%). Аналогичные результаты были получены Doig C. J. et al. [7], которые изучали изменение кишечной проницаемости у 47-и больных с синдромом полиорганной недостаточности. Повышение кишечной проницаемости было только возможным предиктором развития синдрома полиорганной недостаточности. Увеличение отношения лактулоза/маннитол было отмечено у 28-и пациентов (60%). Взаимосвязь между степенью кишечной проницаемости и выраженностью органной дисфункции изучалась также в работе Marchall J. C. [8]. У пациентов с выраженной дисфункцией восстановление кишечной проницаемости происходило значительно медленнее по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались признаки органной дисфункции.

Таким образом, на основании выше представленных данных, можно сделать вывод о том, что существует четкая взаимосвязь между выраженностью кишечной проницаемости, частотой развития инфекционных осложнений и частотой возникновения синдрома полиорганной недостаточности.

Синдром транслокации бактерий

Достаточно часто в клинической практике у больных, находящихся в критическом состоянии, имеются клинические и лабораторные признаки, позволяющие говорить о бактериемии, развитии сепсиса и органной дисфункции. При этом первичный очаг инфекции остается не верифицированным. Так Goris J. A. et al. [9] в своем исследовании, используя клинические, инструментальные методы и аутопсию тканей только у 31 пациента (34%) с бактериемией, у которых развивался тяжелый сепсис, смог выявить первичный очаг инфекции. Эти данные согласуются с мнением о том, что кишечник является резервуаром для бактерий и их продуктов жизнедеятельности (экзо- и эндотоксинов, клеточных фрагментов), которые могут проникать через кишечную стенку и мезентеральные лимфатические узлы в системный кровоток и другие органы [10, 11].

Следует также отметить, что у больных в критическом состоянии кишечник является не только органом-мишенью, но и местом образования различных медиаторов, которые способствуют развитию синдрома системной воспалительной реакции, бактериемии, сепсиса и органной дисфункции [7, 12, 13]. В ряде работ было показано, что риск инфекционных осложнений при синдроме транслокации бактерий наиболее высокий у больных, перенесших искусственное кровообращение [14], геморрагический шок [15], с кишечной непроходимостью [16], иммуносупрессией [17], белково-энергетической недостаточностью [18] и у больных с циррозом печени на фоне хронического алкоголизма [19].

Впервые явление транслокации бактерий было описано в 1950 г. Jacob Fine и его группой, которые продемонстрировали трансмуральную миграцию *E.coli* из кишечника после длительного химического повреждения [20]. В настоящее время существует большое количество экспериментальных работ, в которых была продемонстрирована возможность бактериальной транслокации путем гистологического изучения тканей и микробиологического исследования различного биологического материала [21–23]. В то же время работ, в которых был бы показан эффект транслокации бактерий у человека, относи-

тельно ограниченное количество, что обусловлено сложностью и высокой стоимостью данных исследований. При этом не до конца понятна информативность различных методик. Так ряд исследователей считают, что выделение бактерий из мезентеральных лимфатических узлов является высокочувствительным маркером, свидетельствующим о повреждении кишечной стенки и развитии синдрома транслокации бактерий и поступлении бактерий в системный кровоток [10]. Однако в других работах не было найдено взаимосвязи между наличием бактериальной микрофлоры в мезентеральных лимфатических узлах и частотой развития инфекционных осложнений вследствие миграции бактерий через кишечную стенку [11, 12].

К сожалению, экспериментальные методики определения уровня кишечной проницаемости и транслокации бактерий крайне сложно применять в клинической практике. Однако в настоящее время опубликован ряд клинических исследований, в которых была показана роль кишечной флоры в развитии инфекционных осложнений у больных в критическом состоянии. Так, было продемонстрировано, что бактерии, являющиеся источником инфекции у больных в критических состояниях, часто преобладают в кишечной флоре [24], грамотрицательная кишечная флора является причиной инфекционных осложнений в более половине случаев [25], выявление кишечной флоры в мезентеральных лимфатических узлах у хирургических больных увеличивает вероятность развития сепсиса [26]. Одновременно в ряде исследований было доказано, что введение антибиотиков с целью селективной деконтаминации кишечника [27, 28] и проведение дополнительных мероприятий, направленных на восстановление функции кишечника [29, 30], способствуют снижению частоты возникновения инфекционных осложнений и существенно влияют на прогноз у больных в критических состояниях. Эти благоприятные эффекты могут быть объяснены снижением продукции провоспалительных медиаторов, образующихся вследствие повреждения кишечника и уменьшением интенсивности экспрессии вирулентных генов кишечной флоры. Были также представлены данные о влиянии циркулирующих стресс-гормонов, взаимосвязи между энтероцитами и микроорганизмами [31, 32]. В своем исследовании Wu L. et al. выявили, что уровень экспрессии *Ps.aureginosa* фактора вирулентности PA-1 лектин/адгезин может определять вероятность развития сепсиса у мышей, подвергшихся хирургическому стрессу [33]. Rocha F. et al. показали, что культура *E.coli*, выделенная из слепой кишки у мышей, перенесших голодание вследствие гепатэктомии, способна снижать трансэпителиальное сопротивление клеток ободочной кишки [34].

Несмотря на наличие исследований высокой степени доказательности, показавших наличие связи между транслокацией бактерий через кишечную стенку и частотой развития бактериемии и сепсиса, рядом авторов ставится под сомнение важность данного феномена в развитии инфекционных осложнений [13, 31]. В проспективном исследовании, проведенном Moore F. A. et al. [35] были проанализированы результаты лечения 20-и пациентов с абдоминальной травмой (13 пациентов с закрытой травмой живота; 7 — с проникающими ранениями брюшной полости), которым требовалась экстренная лапаротомия. У 12-и больных (60%) на момент поступления диагностировалось состояние шока. Во время лапаротомии и через 6, 12, 24, 48 часов и через 5 дней после повреждения производился забор крови из портальной вены с целью проведения бактериологического исследования. Положительный результат был получен только в восьми пробах из 212. Кроме того, эти положительные посевы крови могли быть результатом контаминации, поскольку только один посев крови, взятый из системного кровотока, был положительным. При этом в послеоперационном периоде синдром полиорганной недостаточности развился у 6-и пациентов (30%).

Именно незначительное количество положительных посевов крови из воротной вены и высокая частота развития синдрома полиорганной недостаточности, продемонстрированная в работе Moore F. A. et al., позволила ряду исследователей поставить под сомнение роль транслокации бактерий в патогене-

за развития синдрома полиорганной недостаточности на фоне синдрома ишемии/реперфузии кишечника. Однако наличие взаимосвязи между повреждением физиологического кишечного барьера, взаимодействием кишечной флоры и клетками кишечника не вызывает сомнения, что было подтверждено рядом исследований [36, 37]. Так, транслокация бактерий и токсинов через кишечную стенку может быть пусковым механизмом развития синдрома системного воспалительного ответа, дисфункции внутренних органов и активации местного воспалительного ответа при повреждении бактериями клеток кишечника. В результате начинается активное образование провоспалительных факторов, которые, поступая в системный кровоток, вызывают активизацию нейтрофилов [13]. С другой стороны, транслокация бактерий способствует активизации большого количества факторов, вызывающих иммуносупрессию. Это, в конечном итоге, создает благоприятные условия для возникновения бактериемии, сепсиса и полиорганной недостаточности [12].

Лимфатическая система кишечника занимает одно из ключевых мест в патогенезе развития инфекционных осложнений у больных в критических состояниях. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что в ней происходит активное образование провоспалительных медиаторов и накопление различных эндотоксинов, которые затем могут поступать в системный кровоток. Так, мезентеральные лимфатические узлы достаточно часто являются единственной тканью, в которой удается выявить рост бактериальной кишечной флоры [13, 38], а уровень эндотоксинов первоначально повышается в грудном лимфатическом протоке, а затем только определяется в воротной вене [39]. Deitch E. A. в своей работе показал наличие в лимфатических узлах биологических активных соединений, которые не определяются в портальном кровотоке у мышей с поражением кишечника на фоне геморрагического шока или ожоговой травмы [2]. Эти вещества являются токсинами для энтероцитов и вызывают повышение их функциональной активности. Это также может способствовать возникновению «кишечник-обусловленной» органной дисфункции. Одновременно перевязка грудного лимфатического протока приводила к минимизации выраженности или отсутствию синдрома острого легочного повреждения у приматов, перенесших геморрагический шок [21].

К сожалению клинических исследований, которые продемонстрировали бы транслокацию бактерий и токсинов через лимфатическую систему, крайне мало. Так, в своей работе Lemaire L. C. J. M. et al. продемонстрировали у больных, находящихся в критическом состоянии, транслокацию эндотоксинов из мезентеральных лимфатических узлов в грудной лимфатический проток. Однако достоверных различий в концентрации эндотоксинов в лимфе и крови выявлено не было в группах пациентов с наличием или отсутствием органной дисфункции. Концентрация эндотоксина в грудном лимфатическом протоке была низкой в обеих группах (41–63 ЕД/л). При этом следует подчеркнуть, что концентрация цитокинов в лимфе была значительно выше в группе больных с синдромом полиорганной недостаточности [38]. Эти данные, наряду с результатами экспериментальных работ, позволяют сделать вывод о том, что кишечник — орган, способный продуцировать в большом количестве провоспалительные медиаторы, которые, являясь не бактериальными факторами, вызывают возникновение условий для формирования органной дисфункции.

Суммируя вышесказанные данные, можно сказать, что развитие синдрома ишемии/реперфузии кишечника является одним из пусковых механизмов развития синдрома системного воспалительного ответа, органной дисфункции. При этом, часто ведущим патогенетическим звеном будет активное образование различных медиаторов воспаления. В настоящее время отсутствует достаточное количество клинических данных, подтверждающих миграцию бактерий через кишечную стенку в системный кровоток и возможность транслокации кишечных эндотоксинов в лимфатическую систему человека. Однако

большинством исследователей признается тот факт, что кишечная флора и эндотоксины могут быть пусковым механизмом и поддерживающим фактором развития синдрома системного воспалительного ответа, органной дисфункции у больных с нарушенной проницаемостью кишечной стенки.

Кишечный барьер

В нормальных условиях кишечный барьер формируется механическим клеточным барьером, межклеточными соединениями, местным иммунологическим барьером, нормальной микрофлорой и печеночно-кишечным взаимодействием. Повреждение всех этих компонентов кишечного барьера может способствовать транслокации бактерий и эндотоксинов и характеризуется развитием синдрома мальабсорбции, изменением местного иммунного статуса и повышением кишечной проницаемости [10, 41, 42]. Нарушение кишечного барьера можно ожидать у всех больных, находящихся в критическом состоянии [7, 43], с массивными ожогами [3, 5], после проведения искусственного кровообращения [14], с тяжелой политравмой [6], после трансплантации костного мозга [44] и у больных с циррозом печени на фоне хронического алкоголизма [19].

Увеличение кишечной проницаемости является пусковым механизмом активного образования окислительных медиаторов, в первую очередь, оксида азота и его производных, провоспалительных цитокинов, снижения уровня пристеночного рН и гипоксии тканей [45]. Необходимо также отметить, что повышению кишечной проницаемости способствует ишемия тканей кишечной стенки [46]. Следует подчеркнуть, что в ряде исследований было показано, что при снижении уровня доставки кислорода до критического уровня происходит нарушение постулата Пфлюгера и возникает прямая зависимость между доставкой и потреблением кислорода клетками кишечной стенки [47]. Это свидетельствует о полном истощении всех имеющихся физиологических защитных механизмов, направленных на предотвращение развития гипоксии. Результатом пониженного потребления кислорода становится нарушение процессов митохондриального окисления, что приводит к активизации анаэробного пути метаболизма кислорода, нарастанию внутриклеточного ацидоза — факторам, которые способствуют увеличению кишечной проницаемости [48]. В последующем имеющееся повреждение кишечной стенки усиливается развитием синдрома реперфузии вследствие нарастания концентрации активных форм кислорода [49], которые, поступая в микроциркуляторное русло, вызывают повреждение эндотелия и активизацию нейтрофилов. Нейтрофилы начинают в большом количестве продуцировать новые генерации активных форм кислорода [47], и происходит формирование порочного патофизиологического круга. Результатом всех этих изменений является возникновение нарушений в системе микроциркуляции кишечника, ишемия кишечной стенки и повышение кишечной проницаемости [50, 51].

При развитии синдрома ишемии/реперфузии как в клинической практике, так и в экспериментальных работах, было показано, что одновременно с повышением околоклеточной проницаемости, наблюдается нарушение межклеточных связей. В норме как околоклеточная проницаемость, так и выраженность межклеточных связей контролируется внутриклеточными медиаторами, которые изменяют структуру цитоскелета [52, 53]. В ряде экспериментальных работ было показано, что при развитии системной воспалительной реакции у мышей в ответ на введение липополисахаридов наблюдалось разрушение межклеточных эпителиальных связей в кишечнике [54], печени [55], легких [56]. Аналогичные результаты были получены и при изучении реакции колонии клеток человеческого эпителия в ответ на действие цитокинов [57, 58]. Эффект цитокинов определяется образованием супероксид-аниона и стимулированием обмена оксида азота с образованием продуктов, обладающих выраженной окислительной активностью [58–60]. В результате развития окислительного стресса происходит

повреждение клеточной ДНК, клеточных мембран, инактивация митохондриальных ферментов. В результате наблюдается нарушение межклеточных эпителиальных связей [54, 61, 62]. Одновременно изменения структуры цитоскелета способствуют повышенной адгезии и транлокации *Proteus mirabilis*, *E.coli*, *Enterococcus gallinarum*, что было продемонстрировано при добавлении к культуре клеток эпителия кишечника токсина *Clostridium difficile* [36, 37], этанола [61].

Клиническая значимость приведенных выше исследований заключается в понимании необходимости проведения ранней целенаправленной терапии, направленной на предотвращение снижения рН и нейтрализацию токсинных соединений (цитокины и продукты метаболизма оксида азота). К данным мероприятиям следует отнести проведение рН-метрии желудка, использование инотропных препаратов с целью поддержания адекватной доставки кислорода, которая может снижаться вследствие развития критического состояния. В ряде экспериментальных работ было также показано, что использование антиоксидантов (N-ацетилцистеин, глутамин) способствует нейтрализации токсических продуктов метаболизма оксида азота, свободнорадикальных ионов кислорода [59, 61] уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов [63], что, в конечном итоге, может способствовать снижению проницаемости стенки кишечника.

Влияние глутамина на функциональное состояние стенки кишечника

Глутамин и кишечная проницаемость. В клинических и экспериментальных исследованиях было показано, что глутамин, введенный до или непосредственно после оперативного вмешательства, ожоговой травмы предотвращает или уменьшает выраженность кишечной проницаемости. Так Jiang Z. M. et al. [64] в проспективном рандомизированном мультицентровом исследовании, в которое были включены 120 пациентов после хирургического вмешательства на органах брюшной полости, показали, что парентеральное введение дипептида аланин-глутамин в дозе 0,5 г/кг/день (эквивалентно 0,34 г глутамин/кг/день) в течение 6-и суток после операции минимизирует повышение кишечной проницаемости в послеоперационном периоде. Уровень отношения лактулоза/маннитол составлял $0,058 \pm 0,049$ и $0,047 \pm 0,029$ до операции и $0,097 \pm 0,063$ и $0,132 \pm 0,081$ ($p=0,02$) на седьмой день после операции, соответственно, в группе больных, получавших глутамин, и в контрольной группе. Было также продемонстрировано, что в группе больных, которым вводили глутамин, отмечалось быстрое восстановление положительного азотистого баланса и уменьшение сроков пребывания пациентов в стационаре на 4 дня по сравнению с контрольной группой. Не было также в исследуемой группе зафиксировано инфекционных осложнений (3 пациента в контрольной группе). Аналогичные результаты были получены Zhou Y. et al. [65] в исследовании, в которое были включены 20 больных с обширными ожогами. Было показано, что на фоне введения в составе энтерального питания в течение 11-и дней дипептида аланин-глутамин в дозе 0,5 г/кг/день (эквивалентно 0,34 г глутамин/кг/день) наблюдается уменьшение отношения лактулоза/маннитол на 3-и сутки, нормализация на 6-е сутки и поддержание нормальных значений на 12-е сутки. В группе, получавшей глутамин, также происходило более быстрое заживление ран к 30-м суткам (86 ± 2 и $72 \pm 3\%$, соответственно, $p=0,041$) и снижение сроков госпитализации (67 ± 4 дня и 73 ± 6 дней, $p=0,026$). Peng X. et al. [66] в своей работе подтвердили ранее представленные данные. У больных с обширными ожогами (25 пациентов), получавших энтерально глутамин в дозе 0,5 г/кг/день в течение 14-и дней по сравнению с контрольной группой (23 пациента) отношение лактулоза/маннитол до лечения составляло $0,25 \pm 0,06$ и $0,26 \pm 0,09$, а после лечения $0,12 \pm 0,09$ и $0,20 \pm 0,06$ ($p<0,01$), соответственно (здоровые добровольцы — $0,03 \pm 0,01$). Кроме того, у пациентов, получавших глутамин, наблюдалось уменьшение сроков

госпитализации ($46,59 \pm 12,98$ и $55,68 \pm 17,36$ дней, $p<0,05$). Способность глутамин оказывать существенное влияние на целостность кишечной стенки, было продемонстрировано в работе Coeffier M. et al. [67] на 20-и здоровых добровольцах. Авторами было сделано заключение, что энтеральное введение глутамин стимулирует синтез белка и вызывает снижение интенсивности протеолиза вследствие ингибирования белка убиквитина. Таким образом, глутамин способствует поддержанию нормальной структуры кишечной стенки, предотвращая повышение кишечной проницаемости. Парентеральное введение глутамин также способствует поддержанию целостности кишечной стенки. Так, Van der Hulst R. R. W. J. et al. [68], изучив влияние на изменения кишечной стенки после введения дипептида аланин-глутамин в дозе 0,23 г/кг/день в течение 14 дней у больных с воспалительными заболеваниями и новообразованиями кишечника, сделали вывод, что он предотвращает повышение кишечной проницаемости.

Глутамин, транслокация бактерий, инфекционные осложнения. В многочисленных экспериментальных исследованиях на животных, которые были подвергнуты различным видам воздействия, таким, как ожоговая травма [23], введение метотрексата [69], лучевая терапия [70] было показано положительное влияние глутамин на функциональное состояние кишечной стенки. При энтеральном введении наблюдалось восстановление барьерной функции кишечной стенки [70], снижение интенсивности бактериальной транслокации в мезентериальные лимфатические узлы [23]; уменьшение диссеминации бактерий в печень, селезенку, кровь и легкие и уровня летальности [23, 69].

Имеется большое количество клинических работ, изучавших эффективность глутамин при парентеральном и энтеральном введении у больных, находящихся в критическом состоянии. Одно из первых исследований, в котором приведено положительное влияние глутамин при парентеральном введении, было проведено в 1997 году Griffiths R. D. et al. [71]. Было обследовано 84 пациента с тяжелым сепсисом, которые были разделены на две группы: получавшие полное парентеральное питание с добавлением глутамин или стандартное парентеральное питание. В группе больных, которым проводилось полное парентеральное питание с добавлением глутамин, отмечалось существенное снижение летальности в ближайшие 6 месяцев после поступления в стационар ($24/42$) по сравнению с контрольной группой ($14/42$). Недавно также были опубликованы рандомизированные исследования, изучавшие влияние дипептида аланин-глутамин на исходы заболевания у больных, находящихся в критическом состоянии. Так, во Франции было проведено мультицентровое контролируемое рандомизированное исследование, включавшее в себя 114 пациентов [72]. Авторами было отмечено существенное снижение частоты инфекционных осложнений ($41,4\%$ и $60,7\%$; $p<0,05$) в группе больных, которым вводили глутамин. Однако следует подчеркнуть, что различий в летальности получено не было. При этом средняя продолжительность введения препарата составляла 6–7 суток. Еще одно рандомизированное исследование было проведено в Германии, в которое были включены 144 пациента [73]. Больные были разделены на две группы: получавшие глутамин более 5 дней и более 9 дней. Полученные данные не выявили существенного различия в 28 дневной выживаемости ($35/33$ пациента, соответственно). Однако 6-месячная выживаемость была существенно выше в группе больных, которым вводили глутамин более 9 дней: 22 из 33 — по сравнению с группой, получавшей глутамин более 5 дней — 13 из 35 ($p<0,05$). Авторами было также отмечено, что при введении дипептида аланин-глутамин в дозе 0,2 г/кг массы тела по сравнению с дозой 0,35 г/кг массы тела не происходило восстановление концентрации глутамин в плазме крови до нормальных значений при ежедневном введении в течение 5 дней. Novak F. et al. опубликовали обзор, в котором были проанализированы 14 исследований. Было показано, что парентеральное введение глутамин способствует снижению частоты инфекционных осложнений (RR 0,81; 95% CI 0,64–1,00), дли-

тельности госпитализации больных (2,4 дня; 95% CI 4,5–0,7) [74]. Дальнейшие исследования, посвященные этой проблеме, подтвердили выводы, сделанные авторами обзора. Было отмечено, что в высоких дозах (0,2–0,57 г/кг/сут) парентеральное введение глутамин способствует снижению летальности (RR 0,67; 95% CI 0,48–0,92) [75].

В настоящее время также представлено большое количество работ, в которых изучалась проблема эффективности глутамин при его энтеральном введении. В ряде работ было продемонстрировано, что введение глутамин способствует снижению частоты инфекционных осложнений у больных с признаками синдрома системной воспалительной реакции [76] и пациентов с политравмой [77]. Garrel D. et al. [78], в своей работе у больных с ожоговой травмой в группе больных, получавших глутамин в дозе 26 г/день в течение 10-и дней, показали более низкую частоту ангиогенной инфекции ($1,2 \pm 1,7$ и $4,3 \pm 7,1$ дней/пациент, $p < 0,05$) и меньшую частоту выделения *Ps.aureginosa*, в качестве возбудителя ангиогенной инфекции (0 и 6, $p < 0,05$), снижение частоты летальных исходов (0 и 8, $p < 0,01$). Heyland D. K. et al. [79], проведя анализ 7-и рандомизированных исследований, посвященных эффективности глутамин при энтеральном введении, не выявили существенного снижения летальности в группе больных, получавших энтерально глутамин (RR 0,80; 95% CI 0,45–1,43, $p = 0,46$). Однако авторами была отмечена четкая тенденция к снижению частоты инфекционных осложнений (RR 0,83; 95% CI 0,64–1,08, $p = 0,16$) и значительное уменьшение длительности госпитализации (средневзвешенный показатель – 4,32 дня, 95% CI -7,70–0,94, $p = 0,01$). В недавно опубликованных проспективных исследованиях также было сообщено о положительном влиянии глутамин при энтеральном введении. McQuiggan M. et al. [80] отметил более быстрое восстановление функции желудочно-кишечного тракта в группе больных (10 пациентов), получавших энтерально глутамин в дозе 0,5 г/кг/сут в течение 10-и дней по сравнению с контрольной группой (10 пациентов), поступивших в стационар в состоянии шока на фоне тяжелой травмы. Beale R. J. et al. [81] сообщил, что у больных с тяжелым сепсисом, получавших энтерально глутамин в дозе 30 г в первые сутки и 40 г в последующие 9 дней, наблюдалось быстрое купирование признаков органной дисфункции.

Однако существуют ряд исследований, в которых не было показано существенных различий при включении глутамин в состав энтерального питания. Так, Hall J. C. et al. [82] в большом рандомизированном исследовании (363 пациента) при введении 19 г глутамин ежедневно не выявил различий в 6 месячной летальности (15 и 16%; RR 0,95; 95% CI 0,71–1,28; $p = 0,75$) и частоте развития сепсиса (21 и 23%; RR 0,94; 95% CI 0,72–1,22; $p = 0,62$). Juang P. et al. [83] в ретроспективном исследовании (70 пациентов с обширными ожогами) оценивали эффективность и безопасность энтерального введения глутамин. Авторами не было получено различий в частоте развития инфекционных осложнений в группе, которой вводился глутамин и контрольной группе (2,47 и 2,73, соответственно); грам-отрицательной инфекции (1,29 и 1,20, соответственно). Ангиогенная инфекция чаще выявлялась в группе больных, получавших глутамин (24 и 8 пациентов, $p = 0,0006$), однако инфекция кожи и мягких тканей (4 и 11 пациентов, $p = 0,05$) и пневмония (9 и 15 пациентов, $p = 0,15$) встречалась реже. Несмотря на важность результатов, полученных в этом исследовании нельзя исключить, что его дизайн (ретроспективное исследование) мог оказать влияние на полученные результаты. Этого недостатка было лишено исследование проведенное Schulman A. S. et al. [84]. В проспективное исследование были включены 185 пациентов с острой хирургической патологией и тяжелой травмой. Пациенты были разделены на три группы:

I группа – стандартное энтеральное питание; II группа – стандартное энтеральное питание + глутамин (0,6 г/кг/сут); III группа – «иммунное» питание (глутамин, аргинин, омега-3 жирные кислоты, β -каротин). Авторами не было получено значимых различий в летальности 6,3% (4 из 64), 16,9% (10 из 59, $p = 0,09$), 16,1% (10 из 62, $p = 0,09$), соответственно в I, II, III группах. Отсутствие достоверных различий также не было выявлено по таким показателям, как частота инфекционных осложнений, продолжительность искусственной вентиляции легких и длительность госпитализации. Авторами был сделан вывод о том, что энтерально глутамин не должен назначаться рутинно при лечении больных в критических состояниях. В то же время следует отметить некоторые недостатки данного исследования, которые могли повлиять на результаты этой работы. В первую очередь, необходимо обратить внимание на то, что энтеральное питание начинали проводить в промежуток 2,5–3,3 сутки. Это не соответствует современным рекомендациям о начале энтерального питания в первые 48 часов с момента поступления больного в стационар. Различными исследователями также подчеркивается необходимость начала введения глутамин незамедлительно с момента возникновения критического состояния, т.к. само снижение его концентрации в плазме крови является неблагоприятным прогностическим признаком [85]. При этом авторы не проводили контроль исходного уровня глутамин. Не совсем корректным выглядит также объединение в одну группу пациентов с травмой и острой хирургической патологией, т.к. непосредственное повреждение кишечника – существенный фактор, способный оказывать влияние на его функциональную активность [86] и, следовательно, эффективность всасывания смесей для энтерального питания.

Заключение

Должен ли глутамин рутинно использоваться при лечении больных, находящихся в критическом состоянии? Несмотря на то, что в настоящее время имеется крайне ограниченное количество исследований, в которых бы была показана четкая взаимосвязь у человека между повышением кишечной проницаемости, бактериемией, тяжелым сепсисом, имеется большое количество работ, показавших влияние глутамин на прогноз заболевания у этой категории больных. Так, Wischmeyer P. E. [87] в своем последнем обзоре представил обновленные данные, мета-анализа, посвященного эффективности энтерального и парентерального введения глутамин у больных в критическом состоянии. Было показано достоверное снижение летальности (RR 0,75; 95% CI 0,59–0,96, $p = 0,02$), уменьшение частоты развития инфекционных осложнений (RR 0,79; 95% CI 0,63–0,98, $p = 0,04$), сокращение сроков госпитализации на 4,5 дней (95% CI -8,28, -0,72; $p = 0,02$). При этом суточная доза глутамин должна составлять не менее 0,3 г/кг/сут. В этом мета-анализе было также показано, что у больных, получающих полное парентеральное питание, введение глутамин способствует снижению риска развития летального исхода на 31% (RR 0,69; CI 95% 0,48–0,92, $p = 0,01$).

Таким образом, можно сказать, что парентеральное введение глутамин показано больным, находящимся в критическом состоянии. Для оценки действия энтерального введения глутамин необходимо проведение дополнительных исследований с целью изучения эффективности у различных групп пациентов и разработки режимов введения с учетом функционального состояния кишечника, что позволит выработать четкие рекомендации о применении глутамин при проведении энтерального питания.

Литература

1. Marshall J. C., Chirstou N. V., Meakins J. L. The gastrointestinal tract: The «undraind abscess» of multiple organ failure. *Ann. Surg.* 1993; 218 (2): 111–119.
2. Deitch E. A. Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure. *Curr. Opin. Crit. Care* 2001; 7 (2): 92–98.
3. Zigler T. R., Smith R. J., O'Dwyer S. T. et al. Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch. Surg.* 1988; 123 (11): 1313–1319.
4. Deitch E. A. Intestinal permeability in increased in burn patients shortly after injury. *Surgery* 1990; 107 (4): 411–416.
5. Le Voyer T., Cioffi W. G., Platt L. et al. Alterations in intestinal permeability after thermal injury. *Arch. Surg.* 1992; 127 (1): 26–30.
6. Faries P. L., Simon R. J., Martella A. T. et al. Intestinal permeability correlates with severity of injury in trauma patients. *J. Trauma* 1998; 44 (6): 1031–1035.
7. Doig C. J., Sutherland L. R., Sandham J. D. et al. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (2): 444–451.
8. Marchall J. C., Cook D. J., Chirstou N. V. et al. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (10): 1638–1652.
9. Goris R. J., te Boekhorst T. P., Nuytink J. K., Gimbreve J. S. Multiple organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch. Surg.* 1985; 120 (10): 1109–1115.
10. Swank G. M., Deitch E. A. Role of the gut in multiple organ failure. Bacterial translocation and permeability changes. *World J. Surg.* 1996; 20 (4): 411–417.
11. Lipman T. O. Bacterial translocation and enteral nutrition in humans: An outsider looks in. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1995; 19 (2): 156–165.
12. Moore F. A. The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am. J. Surg.* 1999; 178 (6): 449–453.
13. Deitch E. A. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: What is important in human beings? *Surgery* 2002; 131 (3): 241–244.
14. Riddington D. W., Venkatesh B., Boivin C. M. et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275 (13): 1007–1012.
15. Rush B. F., Sori A. J., Murphy T. F. et al. Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* 1988; 207 (5): 549–554.
16. Deitch E. A. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch. Surg.* 1989; 124 (6): 699–701.
17. Cicalese L., Sileri P., Green M. et al. Bacterial translocation in clinical intestinal transplantation. *Transplant. Proc.* 2000; 32 (6): 1210.
18. Welsh F. K., Farmery S. M., MacLennan K. et al. Gut barrier function in malnourished patients. *Gut* 1998; 42 (3): 396–401.
19. Keshavarzian A., Holmes E. W., Patel M. et al. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: A possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94 (1): 200–207.
20. Schweinburg F. B., Seligman A. M., Fine J. Transmural migration of intestinal bacteria; a study based on the use of radioactive Escherichia Coli. *N. Engl. J. Med.* 1950; 242 (19): 747–751.
21. Deitch E. A., Morrison J., Berg R., Specian R. D. Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal morphology, and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. *Crit. Care Med.* 1990; 18 (5): 529–536.
22. Jones W. G., Minei J. P., Barber A. E. et al. Bacterial translocation and intestinal atrophy after thermal injury and burn wound sepsis. *Ann. Surg.* 1990; 211 (4): 399–405.
23. Gianotti L., Alexander J. W., Gemari R. et al. Oral glutamine decreases bacterial translocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1995; 19 (1): 69–74.
24. Wells C. L., Juni B. A., Cameron S. B. et al. Stool carriage, clinical isolation, and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized medical and/or surgical patients. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21 (1): 45–50.
25. Vincent J., Bihari D. J., Suter P. M. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA* 1995; 274 (8): 639–644.
26. Sedman P. C., Macfie J., Sagar P. et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; 107 (3): 643–649.
27. No authors listed. Selective decontamination of the digestive tract trialists' Collaborative group: Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *BMJ* 1993; 307 (6903): 525–532.
28. D'Amico R., Pifferi S., Leonetti C. et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 316 (7140): 1275–1285.
29. Zigler T. R., Evans M. E., Fernandez-Estivariz C., Jones D. P. Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair, and barrier function. *Annu. Rev. Nutr.* 2003; 23: 229–261.
30. Wiest R., Rath H. C. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2003; 17 (3): 397–425.
31. Alverdy J. C., Laughlin R. S., Wu L. Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: Gut-derived sepsis redefined. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (2): 598–607.
32. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends Microbiol.* 2004; 12 (1): 14–20.
33. Wu L., Hoolbrook C., Zaborina O. et al. Pseudomonas aeruginosa expresses a lethal virulence determinant, the PA-1 lectin/adhesion, in the intestinal tract of a stressed host. *Ann. Surg.* 2003; 238 (5): 754–764.
34. Rocha F., Laughlin R., Musch M. W. et al. Surgical stress shifts the intestinal Escherichia coli population to that of a more adherent phenotype: Role in barrier regulation. *Surgery* 2001; 130 (1): 65–73.
35. Moore F. A., Moore E. E., Poggetti R. et al. Gut bacterial translocation via portal vein: A clinical perspective with major torso trauma. *J. Trauma* 1991; 31 (5): 629–638.
36. Feltis B. A., Kim A. S., Kinneberg K. M. et al. Clostridium difficile toxins may augment bacterial penetration of intestinal epithelium. *Arch. Surg.* 1999; 134 (11): 1235–1242.
37. Feltis B. A., Gami R. M., Wells C. L. Clostridium difficile toxins and enterococcal translocation *in vivo* and *in vitro*. *J. Surg. Res.* 2001; 97 (1): 97–102.
38. Lemaire L. C., van Lanschot J. J., Stoutenbeek C. P. et al. Bacterial translocation in multiple organ failure: Cause or epiphenomenon still unproven. *Br. J. Surg.* 1997; 84 (10): 1340–1350.
39. Olofsson P., Nylander G., Olsson P. Endotoxin: Routes of transport in experimental peritonitis. *Am. J. Surg.* 1986; 151 (4): 443–446.
40. Deitch E. A., Forsythe R., Anjaria D. et al. The role of lymph factors in lung injury, bone marrow suppression, and endothelial cell dysfunction in a primate model of trauma-hemorrhagic shock. *Shock* 2004; 22 (3): 221–228.
41. Rombeau J. L., Takala J. Summary of round table conference: Gut dysfunction in critical illness. *Intensive Care Med.* 1997; 23 (4): 476–479.
42. Fukatsu K., Sakamoto S., Hara E. et al. Gut ischemia-reperfusion affects gut mucosal immunity: A possible mechanism for infectious complications after severe surgical insults. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (1): 182–187.
43. Harris C. E., Griffiths R. D., Freestone N. et al. Intestinal permeability in critically ill. *Intensive Care Med.* 1992; 18 (1): 38–41.
44. Johansson J. E., Ekman T. Gastro-intestinal toxicity related to bone marrow transplantation: Disruption of the intestinal barrier precedes clinical findings. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19 (9): 921–925.
45. Alican I., Kubes P. A critical role for nitric oxide in intestinal barrier function and dysfunction. *Am. J. Physiol.* 1996; 270 (2 Pt 1): G225–G237.
46. Pastores S. M., Katz D. P., Kvetan V. Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91 (9): 1697–1710.
47. Haglung U. Pathophysiology of gut dysfunction in shock and sepsis. In: Gut Dysfunction in Critical Illness. Rombeau J. L., Takala J. (eds.). Berlin, Springer-Verlag; 1996. 3–11.
48. Fink M. P. Intestinal mucosal hyperpermeability in critical illness. In: Gut Dysfunction in Critical Illness. Rombeau J. L., Takala J. (eds.). Berlin, Springer-Verlag; 1996. 12–24.
49. Parks D. A., Granger D. N. Ischemia-induced vascular changes. Role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am. J. Physiol.* 1983; 245 (2): G285–G289.
50. Ar'Rajad A., Dawidson I., Fabia R. Reperfusion injury. *New Horiz.* 1996; 4 (2): 224–234.
51. Kong S. E., Blennerhassett L. R., Heel K. A. et al. Ischaemia-reperfusion injury to the intestine. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1998; 68 (8): 554–561.
52. Madara J. L. Regulation of the movement of solutes across tight junctions. *Annu. Rev. Physiol.* 1998; 60: 143–159.
53. Turner J. R., Rill B. K., Carlson S. L. et al. Physiological regulation of epithelial tight junctions is associated with myosin light-chain phosphorylation. *Am. J. Physiol.* 1997; 273 (4 Pt 1): C1378–C1385.
54. Han X., Fink M. P., Yang R., Delude R. L. Increased iNOS activity is essential for intestinal epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Shock* 2004; 21 (3): 261–270.
55. Han X., Fink M. P., Uchiyama T. et al. Increased iNOS activity is essential for hepatic epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 286 (1): G126–G136.
56. Han X., Fink M. P., Uchiyama T. et al. Increased iNOS activity is essential for pulmonary epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 286 (2): L259–L267.

57. *Rodriguez P., Heyman M., Candalh C. et al.* Tumour necrosis factor- α induces morphological and functional alterations of intestinal HT29 c1. 19A cell monolayers. *Cytokine* 1995; 7 (5): 441–448.
58. *Chavez A. M., Menconi M. J., Hodin R. A. et al.* Cytokine-induced intestinal epithelial hyperpermeability. Role of nitric oxide. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (10): 2246–2251.
59. *Marik P. E., Iglesias J.* Intestinal mucosal permeability: Mechanisms and implications for treatment. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (8): 1650–1651.
60. *Fink M. P.* Modulating the L-arginine-nitric oxide pathway in the septic shock: Choosing the proper point of attack. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (9): 2019–2022.
61. *Banan A., Fields J. Z., Decker H. et al.* Nitric oxide and its metabolites mediate ethanol-induced microtubule disruption and intestinal barrier dysfunction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 294 (3): 997–1008.
62. *Castro L., Rodriguez M., Radi R.* Aconitase is readily inactivated by peroxynitrite, but not by its precursor, nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (47): 29409–29415.
63. *Harward T. R., Coe D., Souba W. W. et al.* Glutamine preserves gut glutathione levels during intestinal ischemia/reperfusion. *J. Surg. Res.* 1994; 56 (4): 351–355.
64. *Jian Z. M., Cao J. D., Zhu X. G. et al.* The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients. A randomized, double-blind, controlled study of 120 patients. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 1999; 23 (5 Suppl.): S62–S66.
65. *Zhou Y. P., Jiang Z. M., Sun YH.* The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2003; 27 (4): 241–245.
66. *Peng X., Yan H., You Z. et al.* Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. *Burns* 2004; 30 (2): 135–139.
67. *Coeffier M., Claeysens S., Hecketsweiler B. et al.* Enteral glutamine protein synthesis and decreases ubiquitin mRNA level in human gut mucosa. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003; 285 (2): G266–G273.
68. *van der Hulst R. R., van Kreel B. K., von Meyenfeldt M. F. et al.* Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993; 341 (8857): 1363–1365.
69. *Fox A. D., Kripke S. A., de Paula J. et al.* Effect of enteral a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 1988; 12 (4): 325–331.
70. *Chun H., Sasaki M., Fujiyama Y., Bamba T.* Effect of enteral glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation after abdominal radiation injury in rats. *J. Gastroenterol.* 1997; 32 (2): 189–195.
71. *Griffiths R. D., Jones C., Palmer T. E.* Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13 (4): 295–302.
72. *Dechelotte P., Hasselmann M., Cynober L. et al.* L-alanyl-L-glutamine depeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (3): 598–604.
73. *Goeters C., Wenn A., Mertes N. et al.* Parenteral L-alanyl-L-glutamin improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (9): 2032–2037.
74. *Nozák F., Heyland D. K., Avenell A. et al.* Glutamine supplementation in serious illness: A systemic review of the evidence. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (9): 2022–2029.
75. *Bongers T., Griffiths R. D., McArdle A. E.* Exogenous glutamine: The clinical evidence. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9 Suppl.): S545–S552.
76. *Conejero R., Bonet A., Grau T. et al.* Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically patients with systemic inflammatory response syndrome. A randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002; 18 (9): 716–721.
77. *Houdijk A. P., Rijnsburger E. R., Jansen J. et al.* Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352 (9130): 772–776.
78. *Garrel D., Patenaude J., Nedelec B. et al.* Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: A prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (10): 2444–2449.
79. *Heyland D., Drover J., Dhaliwal R.* Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? *Crit. Care Med.* 2006; 34 (7): 2031–2032.
80. *McQuiggan M., Kozar R., Sailors R. M. et al.* Enteral glutamine during active shock resuscitation is safe and enhances tolerance of enteral feeding. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2008; 32 (1): 28–35.
81. *Beale R. J., Sherry T., Lei K. et al.* Early enteral supplementation with key pharmacutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: Outcome of a randomized, controlled double-blind trial. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (1): 131–144.
82. *Hall J. C., Dobb G., Hall J. et al.* A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (10): 1710–1716.
83. *Juang P., Fish D. N., Jung R., MacLaren R.* Enteral glutamine supplementation in critically ill patients with burn injuries: a retrospective case-control evaluation. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (1): 11–19.
84. *Schulman A. S., Willcutts K. F., Claridge J. A. et al.* Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? *Crit. Care Med.* 2005; 33 (11): 2501–2506.
85. *Oudemans-van Straaten H. M., Bosman R. J., Treskes M. et al.* Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (1): 84–90.
86. *Лященко Ю. Н.* Искусственное питание в инфузионно-трансфузионной терапии неотложных состояний. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 1998. 52.
87. *Wischmeyer P. E.* Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24 (2): 190–197.

Поступила 5.03.09