

Ерпулева Ю.В., Лекманов А.У.

ИММУНОПИТАНИЕ В ИНТЕНСИВНОЙ МЕДИЦИНЕ: ЗА И ПРОТИВ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России;
Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского

Erpuleva Yu.V., Lekmanov A.U.

IMMUNOLOGICAL FOOD IN INTENSIVE MEDICINE: FOR AND AGAINST

Moscow paediatric hospital named after G.N. Speransky; Institut of Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow

Резюме

В статье рассмотрены подходы к назначению глутамина, аргинина и полиненасыщенных жирных кислот у пациентов в критических состояниях. Разбирается обзор литературы по использованию иммунопитания у пациентов в критических состояниях.

Ключевые слова: нутритивная поддержка, энтеральное и парентеральное питание, глутамин, аргинин, полиненасыщенные жирные кислоты, иммунонутриенты

Abstract

This article discusses approaches to the appointment of glutamine, arginine and polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. Versed review of the literature on the use of immunopitaniya patients in critical conditions.

Key words: nutritional support, enteral and parenteral nutrition, glutamine, arginine, fatty acids, immunonutrienty

Нутритивная поддержка детей в критических состояниях в настоящее время рассматривается как важнейший фактор в комплексе терапии, способный предотвратить катаболическую направленность метаболизма и риск развития послеоперационных осложнений [1, 2]. Недооценка фактора питания может привести к печальным последствиям: уменьшению иммунологической устойчивости и присоединению осложнений [26–28].

Острая травма у критических пациентов характеризуется метаболическими и системными реакциями, включая иммуновоспалительный ответ, который приводит к иммуносупрессии и, как следствие, нозокомиальным инфекциям [3–8, 10]. Традиционно больным, находящимся в отделении интенсивной терапии, питание назначается для обеспечения белковыми и энергетическими субстратами на фоне измененного гомеостаза, особенно при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО). В то же время сегодня широко обсуждается роль активного использования иммунопитания (аргинин, глутамин, жирные кислоты семейства ω -3) [9–11]. До сих пор ведется дискуссия о необходимости активного использования некоторых иммунонутриентов в ОРИТ [13–17, 26].

К примеру, иммунообогащенные формулы (аргинин, глутамин, нуклеиновая кислота, жирные кислоты семейства ω -3) в основном показаны пациентам с травмами и ожогами и рекомендованы SCCM/ASPEN (уровни А, В) и Европейским обществом парентерального и энтерального питания (ESPEN) (уровень А). Рекомендации основаны на современной литературе с преобладанием проспективных рандомизированных контролируемых исследований [1, 7, 12, 26].

Значение глутамина для поддержания оптимального роста клеток *in vitro* известно еще с 1950-х гг., когда Eagle (1955) опубликовал свою основополагающую статью в журнале «Science». Его работа показала, что для роста клеток *in vitro* глутамин необходим больше, чем любая другая аминокислота. После этого в многочисленных исследованиях было установлено значение глутамина для целого ряда метаболических процессов во всем организме и выдвинуто предположение о возможном благоприятном действии добавления глутамина в схемы питания [22, 26]. Глутамин метаболизируется до глутамата, который легко превращается в α -кетоглутарат – неотъемлемый компонент цикла трикарбоновых кислот. Из глутамата, цистеина и глицина синтезируется антиоксидант глутатион,

защищающий ткани от повреждения свободными радикалами. Глутамат также является компонентом полиглутаматов фолиевой кислоты – ко-фактора многих ферментативных процессов [22, 26–28].

Последние метаанализы показали эффект от использования питания, обогащенного глутамином, у пациентов в критических состояниях [28]. Во время травмы уровень глутамина плазмы значительно снижается и, соответственно, возрастает смертность [21, 27]. Добавление глутамина улучшает клеточные процессы, а также работу органов и систем, что приводит к улучшению иммунной компетенции и барьерной функции, а также купированию воспалительного процесса. Глутамин – субстрат для образования оксида нитрита, который улучшает образование адениозинтрифосфата (АТФ) в клетках. Глутамин – субстрат энергии для пролиферативных клеток, в том числе лимфоцитов [28]. В целом, глутамин положительно влияет на многие органы и системы, включая гастроинтестинальную систему, почки, легкие, сердце и печень.

Необходимая доза глутамина зависит от клинического состояния больного. Наиболее значимые эффекты от использования глутамина [26–28]:

- повышение мышечной концентрации глутамина;
- предотвращение атрофии слизистой желудочно-кишечного тракта;
- улучшение функциональной способности энтероцитов;
- улучшение обмена протеинов и снижение дефицита глутамина и глутатиона;
- предотвращение дефицита глутатиона в мышечной ткани.

Традиционно глутамин по ряду причин не добавляют в питательные смеси. Глутамин считается заменимой аминокислотой, поскольку организм способен синтезировать ее с помощью глутаминсинтетазы. Глутамин имеет короткое время полужизни в водных растворах, к тому же высказывались опасения о возможной токсичности продукта его расщепления – пироглутамата. При нормальном питании и отсутствии стрессов здоровым людям, по-видимому, не требуется дополнительного приема глутамина.

Справедливо ли это утверждение для больных людей и лиц, испытывающих сильный стресс и не получающих нормального питания [26–28]?

В начале 1990-х гг. была выдвинута гипотеза о том, что добавление глутамина в пищу детей с очень низким весом при рождении может снижать их внутрибольничную заболеваемость сепсисом. В предварительном слепом рандомизированном исследовании, в котором участвовали 68 детей с низким весом при рождении, получавших глутамин или плацебо в течение 1 месяца жизни, бактериологически подтвержденный сепсис выявлялся у 30% детей контрольной группы и у 11% детей, получавших глутамин [26–28]. Помимо снижения частоты сепсиса у детей также наблюдалось снижение количества HLA-DR+ лимфоцитов и CD16+Т-лимфоцитов, что согласуется с ослаблением стимуляции иммунной системы вследствие затруднения проникновения бактерий и их антигенов через слизистые оболочки. Измерение концентраций аминокислот в плазме крови детей контрольной группы выявило значительное повышение уровня большинства аминокислот в первые 2 недели жизни, а у детей, получавших глутамин, это повышение для некоторых аминокислот было менее выражено, особенно для аминокислот, участвующих в синтезе глюкозы – аланина, глицина, серина, треонина. Анализ стоимости лечения показал значительную экономию при дополнительном введении детям глутамина. В другом исследовании при парентеральном применении глутамина обнаружено уменьшение срока пребывания на искусственной вентиляции у детей с весом при рождении менее 800 г [26–28].

Было проведено несколько исследований применения глутамина у взрослых больных, находящихся в критическом состоянии. Ziegler и соавт. (1992) показали снижение внутрибольничной заболеваемости сепсисом, улучшение баланса азота и уменьшение стоимости лечения, McBurney и соавт. (1994) отметили сходные результаты у больных, подвергавшихся пересадке костного мозга. Griffiths и соавт. (2007) выявили снижение смертности и больничных затрат на лечение больных, находящихся в критическом состоянии и получающих тотальное парентеральное питание с добавкой глутамина. В другом исследовании, проведенном в той же клинике с применением пероральной добавки глутамина (Jones et al., 1999), тоже показано снижение стоимости пребывания больных в клинике. Интересное исследо-

вание с участием взрослых больных с травмами (Houdijk et al., 1998) продемонстрировало уменьшение частоты пневмонии и сепсиса при пероральном применении глутамина. Одновременно со снижением частоты инфекций наблюдалось ослабление цитокиновой реакции на травму, авторы предполагают, что последнее обусловлено затруднением проникновения бактерий через слизистые оболочки, это было предположено и нами в исследовании с участием детей с очень низким весом при рождении.

Аргинин. У пациентов с травмами уровень аргинина в плазме значительно снижается. У пациентов с сепсисом, больных в критическом стабильном состоянии дозы аргинина могут меняться. К примеру, канадские ученые не рекомендуют использовать его только у пациентов, находящихся в ОРИТ с хирургической травмой, – в этом случае применение аргинина вызывает снижение количества послеоперационных осложнений [26]. В противоположность этому аргинин может быть токсичен у пациентов с сепсисом [26]. Помимо этого, последние исследования, проведенные у пациентов с сепсисом, показали, что использование аргинина у них ассоциируется с гемодинамическими изменениями [26].

Рыбий жир. В последние 10 лет появилось множество исследований, посвященных использованию рыбьего жира в клинической практике [1, 9, 14]. Существует много работ, посвященных изучению влияния рыбьего жира на синтез лейкоцитами лейкотриенов в постагрессивном состоянии [18, 20]. Сообщается, что при использовании рыбьего жира в послеоперационном периоде достоверно повышаются концентрации лейкотриена B₅, эйкозопентаеновой кислоты и α -токоферола, что усиливает иммунный ответ [23, 24].

Жиры или липиды – это нерастворимые в воде органические вещества, к числу которых относятся органические жирные кислоты (ЖК) – структурные элементы свободных жиров и липидов мембран клеток, они также принимают участие в синтезе многочисленных гормонов и биологически активных веществ (простагландинов, тромбоксанов, простаглицлинов, лейкотриенов и т. д.) [1, 2].

ЖК делятся на неэссенциальные (заменимые) и эссенциальные (незаменимые) [1, 2]. Эссенциальными ЖК не могут быть синтезированы в че-

ловеческом теле, они должны быть получены экзогенным путем, например, из пищи [25]. К ним относятся ЖК семейств ω -6 (линоленовая) и ω -3 (α -линоленовая) [25]. Их еще называют полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), так как они содержат одну или более двойных (ненасыщенных) связей между атомами углерода и водорода. Особенно много ЖК семейства ω -3 содержится в жире морских животных, например тюленей. ЖК семейства ω -6 в основном содержатся в животных продуктах и растительных маслах, широко используемых в пище [25].

Потребность ЖК составляет 1–1,5 г/сут. Патогенетическое системное противовоспалительное действие рыбьего жира заключается в [1, 2]:

- частичном замещении в фосфолипидной структуре клеточной мембраны арахидоновой кислоты на EPA/DHA;
- активном синтезе простагландинов и лейкотриенов, что способствует снижению воспалительной активности;
- ингибировании провоспалительных цитокинов и снижении экспрессии воспалительных генов.

Эффект от назначения рыбьего жира может быть отмечен сразу же после назначения: после внутривенного введения единичной дозы рыбьего жира EPA и DHA объединяются в мембраны фосфолипидов [17–19]. В одном рандомизированном исследовании, проводимом у 16 здоровых испытуемых, внутривенно вводились различные дозы рыбьего жира [2]. По сравнению с группой контроля в группе пациентов, получающих рыбий жир, отмечалось снижением температуры и фактора некроза опухоли (TNF- α) [1]. Кроме того, различные клинические исследования показали положительное влияние на исход заболевания у пациентов, получающих рыбий жир [16–18].

При анализе эффективности применения ЖК семейства ω -3 в экспериментальных работах было обнаружено, что использование рыбьего жира достоверно увеличивает выживаемость, уменьшает отек легких, а также улучшает состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем [1, 2, 23, 24].

В некоторых работах сообщается, что использование иммунного питания у тяжелых больных достоверно снижает летальность, но обусловлено это влиянием ЖК семейства ω -3 или наличием аргинина и других компонентов, не известно. Сообщалось

о том, что ЖК семейства ω -3 могут использоваться при инфекционных осложнениях, возможно, они способны снижать летальность [1, 2, 24].

При сравнении эффективности назначения ЖК семейств ω -6 и ω -3 в течение 10 дней был сделан вывод о том, что при введении только ЖК семейства ω -6 функции нейтрофилов ухудшаются, в то время как при использовании смеси ЖК семейств ω -6/ ω -3 свойства нейтрофилов достоверно улучшаются [16–20].

Таким образом, многочисленные клинические исследования показали, что использование иммунопитания обладает биологическим и клиническим эффектом, снимает воспаление, предот-

вращает развитие ответа острой фазы, улучшает функцию органов и систем. Вместе с тем надо хорошо понимать, что на первом месте при лечении больных в критических состояниях стоит обеспечение пациента классическими ингредиентами (жиры, белки и углеводы) в адекватных количествах и формах (энтерально и/или парентерально). Нутритивная поддержка с включением иммунодобавок (рыбьего жира, глутамина, аргинина), возможно, будет активно использоваться в практике интенсивной терапии, однако для этого необходимо проведение рандомизированных клинических исследований у различных категорий пациентов.

Список литературы

1. Лейдерман И.Н. соавт. Жировые эмульсии в парентеральном питании. Вчера, сегодня, завтра. – СПб.: Сервис-Принт, 2008. – 112 с.
2. Лейдерман И.Н. Современная концепция иммунного питания в онкологической практике. Актуальные вопросы инфузионной терапии и клинического питания: Сб. статей. – М., 2010. – С. 40–43.
3. Bucher H. C., Hengstler P., Schindler C. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Med. – 2002. – Vol. 112. – P. 298–304.
4. He K., Song Y., Daviglus M. L. et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 1538–1542.
5. Kris-Etherton P. M., Harris W. S., Appel L. J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – e20 – e30.
6. Bucher H. C., Hengstler P., Schindler C. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Med. – 2002. – Vol. 112. – P. 298–304.
7. Nilsen D. W., Albrektsen G., Landmark K. et al. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 74. – P. 50–56.
8. von Schacky C., Angerer P., Kothny W. et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 130. – P. 554–562.
9. Schwartz J. Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71 (1 Suppl.). – 393S – 396S.
10. Kurlandsky L. E., Bennink M. R., Webb P. M. et al. The absorption and effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on serum leukotriene B4 in patients with cystic fibrosis // Pediatr Pulmonol. – 1994. – Vol. 18. – P. 211–217.
11. Wong K. W. Clinical efficacy of n-3 fatty acid supplementation in patients with asthma // J. Am. Diet. Assoc. – 2005. – Vol. 105. – P. 98–105.
12. Nagakura T., Matsuda S., Shichijyo K. et al. Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 16. – P. 861–865.
13. Woods R. K., Thien F. C., Abramson M. J. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children // Cochrane Database Syst. Rev.
14. MacLean C. H., Mojica W. A., Newberry S. J. et al. Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 82. – P. 611–619.

15. *Almallah Y.Z., Richardson S., O'Hanrahan T. et al.* Distal proctocolitis, natural cytotoxicity, and essential fatty acids // *Am.J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 804–809.
16. *Deschner E.E., Lytle J.S., Wong G. et al.* The effect of dietary omega-3 fatty acids (fish oil) on azoxymethanol-induced focal areas of dysplasia and colon tumor incidence // *Cancer.* – 1990. – Vol. 66. – P. 2350–2356.
17. *Kanayasu T., Morita I., Nakao-Hayashi J. et al.* Eicosapentaenoic acid inhibits tube formation of vascular endothelial cells *in vitro* // *Lipids.* – 1991. – Vol. 26. – P. 271–276.
18. *Grant J.P.* Nutritional support in critical ill patients // *Ann. Surg.* – 1994. – Vol. 220, № 5. – P. 610–616.
19. *Kelbel I., Wagner F., Wiedeck-Suger H. et al.* Effects of n-3 fatty acids on immune function: a double-blind, randomized trial of fish oil based infusion in post-operative patients // *Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 21. – P. 13–14.
20. *Heller A.R. et al.* Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1253–1255.
21. *Houdijk L.P., Riinsburger L.R., Jansen J. et al.* Randomized trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 772–778.
22. *Kieft H., Roos A.N., van Drunen J.D. et al.* Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population // *Int. Care Med.* – 2005. – Vol. 31. – P. 524–532.
23. *Wanten G.J. A., Calder Ph. C.* Immune modulation by parenteral lipid emulsions // *Am.J. Cl. N.* – 2007. – Vol. 85, № 5. – P. 1171–1184.
24. *Mayer K., Grimm H., Grimmering F. et al.* Parenteral nutrition with n-3 lipids in sepsis // *Br.J. Nutr.* – 2002. – Vol. 87 (Suppl. 1). – S69 – S75.
25. *Pacht E.R., de Michele S.J., Nelson J.L. et al.* Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 491–500.
26. *Dallas M.J., Bowling D., Roig J.C. et al.* Enteral glutamine supplementation for very-low-birth-weight Infants decreases hospital costs // *J. Parenter. Ent. Nutr.* – 1986. – Vol. 22. – P. 352–356.
27. *Sobotka L.* Basics in Clinical Nutrition. – Praga: Galen, 2004. – 500 p.
28. *Chung M., Teng C., Meschia G. et al.* Glutamine and glutamate exchange between the total liver and the placenta // *J. Nutr.* – 1998. – Vol. 130. – 974S–977S.

Авторы

Контактное лицо:
ЕРПУЛЕВА
Юлия Владимировна

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Моск. НИИ педиатрии и детской хирургии. 123317, г. Москва, Шмитовский проезд. д. 29. E-mail: j_stier@mail.ru.

ЛЕКМАНОВ
Андрей Устинович

Доктор медицинских наук, заведующий отделением Моск. НИИ педиатрии и детской хирургии. E-mail: aulek@rambler.ru.