



«Иммунное» питание: новые возможности коррекции метаболических нарушений у больных в критических состояниях

Д.С. Цветков

Адрес для переписки: Денис Сергеевич Цветков, tsvetkov75@gmail.com

В статье обсуждается возможность применения фармаконутриентов (глутамин, аргинин, омега-3 жирные кислоты) для коррекции метаболических нарушений у больных в критическом состоянии. Отмечается, что «иммунное» питание способствует снижению частоты инфекционных осложнений, сокращает длительность госпитализации, а также уменьшает себестоимость лечения больных в критических состояниях. Вместе с тем подчеркивается необходимость индивидуального подбора дозировки и способа введения фармаконутриентов с целью оптимизации иммунной терапии.

Ключевые слова: метаболические процессы, синдром системного воспалительного ответа, «иммунное» питание, глутамин, аргинин, омега-3 жирные кислоты

Введение

Независимо от причины, критическое состояние вызывает массивный выброс медиаторов воспаления, что приводит к развитию определенного комплекса метаболических реакций – синдрома системного воспалительного ответа. В результате у больного формируется синдром гиперметаболизма – гиперкатаболизма, сопровождающийся выраженным увеличением потребности в белково-энергети-

ческих субстратах, нарушается иммунный статус, изменяется проницаемость кишечной стенки с нарушением поступления питательных веществ. Все эти факторы увеличивают риск развития инфекционных осложнений, в том числе сепсиса, у больных в критическом состоянии.

В настоящее время активно изучаются способы коррекции метаболических нарушений и выраженности синдрома системного воспалительного ответа у боль-

ных в критическом состоянии. В качестве одного из возможных методов рассматривается использование фармаконутриентов – питательных веществ, способных оказывать специфическое влияние на течение метаболического ответа, функциональную активность клеток иммунной системы, проницаемость кишечной стенки. Опыт использования данных препаратов привел к формированию концепции «иммунного» питания. В большом количестве исследований было показано, что «иммунное» питание способствует снижению частоты инфекционных осложнений у больных в критических состояниях, сокращению длительности госпитализации, а также уменьшает себестоимость лечения [1–3]. Фармакоэкономический анализ, проведенный А. Strickland и соавт., показал среднее сокращение общей стоимости лечения в расчете на одного пациента, получавшего фармаконутриенты, на 2006 долл. США [4].

Из большого числа известных сегодня фармаконутриентов наибольший интерес вызывают глутамин, аргинин и омега-3



жирные кислоты. Несмотря на то что значительное количество исследований продемонстрировало эффективность использования данных фармаконутриентов у больных в критическом состоянии, результаты этих работ поставили ряд вопросов, нуждающихся в дальнейшем изучении. Например, было показано, что применение стандартного протокола «иммунного» питания в гетерогенной группе больных, находящихся в критическом состоянии, не привело к снижению летальности, частоты развития осложнений, в том числе инфекционных, и уменьшению длительности госпитализации [5]. Было также установлено, что существенное значение имеет путь введения различных фармаконутриентов (энтеральный или парентеральный) [6, 7]. Кроме того, важно учитывать дозозависимый эффект указанных нутриентов, поскольку использование некорректных дозировок увеличивает риск развития побочных эффектов и снижает эффективность проводимой терапии. Таким образом, эффективность «иммунного» питания зависит не только от характера основного заболевания пациента, свойств и механизма действия препарата, но и от особенностей его применения.

Глутамин

Глутамин – это наиболее часто встречающаяся в теле человека аминокислота. Общее количество глутамина в организме определяется его содержанием в составе белка. Глутамин способен синтезироваться в организме, основным источником эндогенного глутамина является мышечная ткань. Подчеркнем, что концентрация глутамина в плазме крови является прогностическим признаком исхода заболевания. В среднем концентрация глутамина в плазме крови составляет 0,6 ммоль/л, снижение данного показателя ниже 0,42 ммоль/л существенно увеличивает вероятность летального исхода у больных, находящихся в критическом состоянии [8]. В многочисленных исследованиях

было установлено, что введение глутамина способствует уменьшению частоты возникновения инфекционных осложнений и летальности у больных в критическом состоянии [9, 10].

При развитии критического состояния наблюдается быстрое снижение уровня свободного глутамина [11, 12], несмотря на активный распад белков мышечной ткани и повышенный синтез этой аминокислоты [13]. Резкое повышение потребления глутамина при критическом состоянии вызвано большим количеством метаболических процессов, в которых он принимает участие. Глутамин является источником энергии, поскольку при его окислении образуется аденозинтрифосфат, а также участвует в синтезе глутатиона, являясь его предшественником, и в межорганном обмене азота [14]. Глутамин – незаменимый энергетический субстрат для клеток иммунной системы, в особенности для моноцитов и макрофагов. Уменьшение концентрации глутамина в плазме крови вызывает процесс деления этих клеток и снижение их функциональной активности [14, 15]. При снижении концентрации глутамина в культуре клеток до 0,5–0,125 ммоль/л интенсивность синтеза рибонуклеиновой кислоты уменьшается на 25%. Являясь энергетическим субстратом для энтероцитов, глутамин также способствует поддержанию целостности кишечной стенки, снижая риск развития синдрома транслокации бактерий [16].

В настоящее время опубликовано большое количество работ, посвященных оценке эффективности глутамина при парентеральном и энтеральном введении у больных, находящихся в критическом состоянии. Одно из первых исследований парентерального введения глутамина было проведено в 1997 г. R.D. Griffiths и соавт. [10]. В ходе исследования пациенты (n = 84) с тяжелым сепсисом были разделены на две группы. Первая группа получила полное парентеральное питание с добавлением глутамина, вторая – стандартное парентеральное питание. В пер-

вой группе отмечалось существенное улучшение выживаемости в ближайшие 6 месяцев после поступления в стационар (24 из 42 пациентов) по сравнению с контрольной группой (14 из 42). В рандомизированных исследованиях изучалось также влияние дипептида аланин-глутамин на исходы заболевания у больных, находящихся в критическом состоянии. В одном из таких исследований с участием 114 больных было отмечено существенное снижение частоты инфекционных осложнений в группе больных, которым вводили глутамин, по сравнению с контролем (41,4% и 60,7% соответственно; $p < 0,05$) [17]. Однако отметим, что различий по показателю летальности получено не было. При этом средняя продолжительность введения препарата составляла 6–7 суток. Влияние продолжительности введения аланин-глутамина на исход заболевания у больных в критическом состоянии изучали в отдельном исследовании [9]. Пациенты (n = 144) были разделены на две группы: введение аланин-глутамина более 5 или более 9 дней. Существенного различия в 28-дневной выживаемости выявлено не было (35 и 33 пациента соответственно). Однако 6-месячная выживаемость была существенно выше в группе больных, которым вводили аланин-глутамин более 9 дней (22/33), по сравнению с группой пациентов, получавших препарат более 5 дней (13/35) ($p < 0,05$). Кроме того, авторы отметили, что при ежедневном введении дипептида в дозе 0,2 г/кг массы тела или 0,35 г/кг массы тела в течение 5 дней восстановления концентрации глутамина в плазме крови до нормальных значений не происходило. В систематическом обзоре F. Novak и соавт., включившем данные 14 исследований, было показано, что парентеральное введение глутамина способствует снижению частоты инфекционных осложнений (отношение рисков (ОР) 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–1,00), длительности госпитализации больных (2,6 дня;



Таблица. Роль оксида азота в функционировании различных систем организма

Функциональные системы организма	Физиологические реакции
Сердечно-сосудистая система	Вазодилатация
Дыхательная и пищеварительная системы	Релаксация гладкомышечной мускулатуры
Нервная система	Нейромодулирующая активность, определяющая формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ
Эндокринная система	Регуляция синтеза и секреции гормонов: инсулина, пролактина, тиреоидных гормонов, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников
Система гемостаза	Регуляция взаимодействия лейкоцитов со стенками сосудов, регуляция активности тромбоцитов
Иммунная система	Неспецифическая цитотоксичность, противоопухолевая защита

95% ДИ 4,5–0,7) [18]. Дальнейшие исследования, посвященные этой проблеме, подтвердили выводы, сделанные авторами обзора. Было показано, что парентеральное введение глутамина в высоких дозах (0,2–0,57 г/кг/сут) уменьшает летальность (ОР 0,67; 95% ДИ 0,48–0,92) [19].

При этом убедительных данных, свидетельствовавших об эффективности энтерального введения глутамина, не получено. Так, J.C. Hall и соавт. в крупном рандомизированном исследовании (n = 363) не выявили различий в летальности и частоте развития сепсиса у пациентов, ежедневно получавших 19 г глутамина энтерально, по сравнению с контролем (15% против 16% и 21% против 23% соответственно) [20]. Вероятнее всего, отсутствие выраженного эффекта при энтеральном введении глутамина обусловлено тем, что для обеспечения включения глутамина в метаболические процессы принципиальное значение имеет поддержание определенной концентрации препарата в плазме крови. Значительное

повышение концентрации глутамина в плазме крови происходит при парентеральном способе введения препарата, но не при энтеральном, что было подтверждено в работе G.C. Meils и соавт. [21]. Таким образом, больным, находящимся в критическом состоянии, показано парентеральное введение глутамина. Для оценки эффективности энтерального введения глутамина необходимо проведение дополнительных исследований.

Аргинин

Аргинин – условно незаменимая для взрослых и незаменимая для детей аминокислота – в основном синтезируется в проксимальных почечных канальцах. Аргинин и его метаболиты (орнитин, цитруллин) принимают активное участие в большом количестве метаболических процессов. Так, аргинин играет ключевую роль в синтезе мочевины, преобразуясь под воздействием аргиназы I в гепатоцитах в орнитин (предшественник спермина и спермидина) и мочевины. Данные метаболиты входят в состав хроматина и стимулируют репликацию рибонуклеиновой кислоты. В результате активизируется процесс деления клеток, что способствует более быстрому заживлению ран [22, 23]. Аргинин также оказывает влияние на иммунную систему, стимулируя Т-лимфоциты (усиливает пролиферацию, продукцию интерлейкина 2, рецепторную активность) [24], повышает концентрацию инсулина и инсулиноподобного фактора роста в плазме крови [25], является предшественником глутамина [26]. Другие многочисленные эффекты аргинина связаны с тем, что он является предшественником оксида азота, вырабатываемого клетками эндотелия сосудов, макрофагами, нейтрофилами [27, 28]. Физиологическая активность оксида азота играет важную роль в функционировании различных систем организма (см. таблицу). Важность поддержания концентрации аргинина в плазме крови в нормальных пределах под-

тверждена результатами многочисленных исследований. Например, в ряде работ было показано, что уменьшение концентрации аргинина и оксида азота в плазме крови у пациентов с сепсисом увеличивает риск летального исхода [29–32]. Следовательно, можно предположить, что введение аргинина с целью поддержания его нормальной концентрации в плазме крови должно способствовать улучшению результатов лечения, особенно у больных с сепсисом.

Однако данные исследований, в которых изучалось влияние экзогенного аргинина на результаты лечения больных с сепсисом, носят противоречивый характер. Две независимые группы экспертов провели анализ исследований высокой степени доказательности, посвященных «иммунному» питанию с добавлением аргинина, и сделали взаимоисключающие выводы [33–36]. D.K. Heyland и соавт. пришли к следующему заключению: введение аргинина увеличивает риск летального исхода у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком [33, 37], объяснив это тем, что чрезмерное образование оксида азота может приводить к прогрессированию нарушений регуляции сосудистого тонуса, в результате чего могут нарастать нарушения перфузии тканей. J.C. Montejo и соавт. аналогичных данных не получили [35–36]. Последующие исследования не внесли ясность. Был опубликован ряд работ, авторы которых, отмечая прогностическую важность поддержания нормальной концентрации аргинина в плазме крови, лишь предполагали наличие благоприятного эффекта от его введения на конечные результаты [29, 38], но при этом подчеркивали необходимость дальнейшего изучения вопроса.

В пилотных исследованиях было показано, что гемодинамические изменения при введении аргинина определяются скоростью введения и дозой данного фармаконутриента. Y.C. Luiking и соавт. у 8 больных с септическим шоком



проводили инфузию аргинина, постепенно повышая скорость введения с 0,6 до 1,8 мг/кг/мин [39]. Авторы не выявили достоверных различий в показателях среднего артериального давления по сравнению с исходными данными, но отметили увеличение сердечного выброса. Еще в одном двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором больным проводилась постоянная 3-дневная инфузия аргинина в дозе 1,2 мг/кг/мин, также не было определено значимых изменений гемодинамических показателей [40]. В экспериментальной работе Y. Nakajima и соавт. введение одновременно аргинина и вазопрессина способствовало более быстрому восстановлению микроциркуляции стенки кишечника у мышей по сравнению с моноинфузией вазопрессина [41]. В настоящее время применение аргинина при лечении больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком не рекомендуется [42] в связи с недостаточным количеством данных по этому вопросу, что говорит о необходимости проведения дополнительных исследований. Вместе с тем опубликовано большое количество работ, доказавших эффективность использования аргинина в лечении других групп больных. D.A. de Luis и соавт. показали, что использование смесей для энтерального питания, обогащенных аргинином, приводит к уменьшению длительности госпитализации и снижению частоты осложнений в области послеоперационной раны в раннем послеоперационном периоде у больных с новообразованиями головы и шеи [43, 44]. В других исследованиях было установлено, что применение смесей для энтерального питания, обогащенных аргинином, омега-3 жирными кислотами и нуклеотидами, у больных с хирургическими и травматологическими заболеваниями сопровождается снижением частоты инфекционных осложнений и длительности госпитализации [2, 35]. У больных с новообразованиями желудочно-кишечного тракта проведение

«иммунного» энтерального питания в периоперационном периоде способствует уменьшению частоты осложнений (инфекционных и неинфекционных) в раннем послеоперационном периоде. При этом степень исходной белково-энергетической недостаточности не оказывает влияния на эффективность данного вида нутритивной поддержки [45]. Таким образом, больным хирургического профиля показано дополнительное введение аргинина в периоперационном периоде.

Омега-3 жирные кислоты

Интерес к омега-3 жирным кислотам впервые возник в конце 1980-х гг. после публикации работ J. Dyerberg и соавт., обнаруживших причинно-следственную связь между употреблением большого количества морепродуктов с высоким содержанием омега-3 жирных кислот и низким уровнем сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Гренландии [46]. В дальнейшем было установлено, что омега-3 жирные кислоты обладают гиполипидемическим эффектом, оказывают гипокоагуляционное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [47]. Механизм действия омега-3 жирных кислот обусловлен их влиянием на систему эйкозаноидов. Омега-3 жирные кислоты являются прямыми конкурентами арахидоновой кислоты на циклооксигеназно-липоксигеназном уровне, что приводит к изменению соотношения про/противовоспалительных медиаторов:

- снижается уровень тромбоксана A₂, мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов;
- уменьшается образование лейкотриена B₄, индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов;
- повышается концентрация в плазме тромбоксана A₃, слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов;
- повышается уровень содержания простаглицина I₃, активного вазодилатора и индуктора агрегации тромбоцитов;

- повышается концентрация лейкотриена B₅, слабого противовоспалительного агента и фактора хемотаксиса;
- изменяется биофизическая характеристика клеточных мембран вследствие изменения состава фосфолипидов и содержания холестерина;
- снижается концентрация провоспалительных медиаторов (фактор активации тромбоцитов, интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли альфа).

С учетом этих свойств было высказано предположение о том, что применение омега-3 жирных кислот может способствовать уменьшению воспалительной реакции у больных, находящихся в критическом состоянии, и уменьшению выраженности органной дисфункции. Проведенные в дальнейшем многочисленные исследования подтвердили клиническую эффективность омега-3 жирных кислот как у больных с тяжелым сепсисом, так и у других категорий больных, находящихся в критическом состоянии. При этом эффективность омега-3 жирных кислот не зависела от пути их введения (энтерально или парентерально).

A. Pontes-Arruda и соавт. в исследовании, включавшем 165 больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком, показали, что применение энтеральных смесей с добавлением омега-3 жирных кислот и антиоксидантов способствовало снижению летальности на 19,4%, а также уменьшению продолжительности искусственной вентиляции легких (5,8 и 13,4 суток) по сравнению с использованием обычных энтеральных смесей [48].

C. Galban и соавт. выявили снижение частоты бактериемии и летальности у больных с тяжелым сепсисом, получавших энтеральные смеси, содержащие омега-3 жирные кислоты, по сравнению с больными, получавшими стандартные смеси для энтерального питания (5,6% против 19,5% и 3,8% против 27% соответственно) [49]. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании с участием 198 пациентов с сепсисом 3-дневное введение



смесей для энтерального питания, обогащенных омега-3 жирными кислотами, уменьшало частоту развития нозокомиальной инфекции и улучшало оксигенацию [50]. P. Singer и соавт. также подтвердили улучшение легочной оксигенации и уменьшение длительности искусственной вентиляции легких у больных с синдромом острого легочного повреждения, получавших в составе энтерального питания омега-3 жирные кислоты [51]. Большой интерес представляет также возможность парентерального применения омега-3 жирных кислот у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. В настоящее время существует всего несколько работ, посвященных этой проблеме. Так, A.R. Heller и соавт. провели многоцентровое, проспективное исследование, в которое был включен 661 пациент, в том числе 292 пациента с сепсисом. Введение омега-3 жирных кислот в дозе 0,1–0,2 г/кг/сут привело к уменьшению летальности и длительности госпитализации. При этом у больных с сепсисом минимальная клинически значимая дозировка омега-3 жирных кислот составляла 0,23 г/кг/сут [52]. Высокоеффективным оказалось использование омега-3 жирных кислот у больных в периоперационном периоде. H. Takeuchi и соавт. сообщили о меньшей частоте возникновения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у больных раком пищевода, получавших в периоперационном периоде энтеральные смеси, содержащие омега-3 жирные кислоты, аргинин, нуклеотиды [53]. M. Kemen и соавт. продемонстрировали, что использование «иммунного» питания способствует

более быстрой нормализации иммунного ответа у онкологических больных в послеоперационном периоде [54]. U. Giger и соавт. выявили уменьшение выраженности воспалительной реакции и частоты возникновения осложнений в послеоперационном периоде у больных, получавших смеси, обогащенные аргинином, омега-3 жирными кислотами и нуклеотидами [55]. Аналогичные результаты были получены и другими авторами [25, 56, 57].

Имеются также работы, показавшие эффективность парентерального введения омега-3 жирных кислот у больных, перенесших хирургическое вмешательство. M. Senkal и соавт. отметили достоверное повышение уровня эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот и уровня фосфолипидов в плазме и эритроцитов у больных, оперированных по поводу новообразований толстой кишки, на фоне введения эмульсии омега-3 жирных кислот и отсутствие различий в концентрации арахидоновой кислоты [58]. A.R. Heller и соавт. показали более раннее восстановление функции печени и поджелудочной железы у онкологических больных на фоне инфузии омега-3 жирных кислот [59]. В экспериментальной работе K. Furukawa и соавт. выявлен более низкий уровень провоспалительных медиаторов у животных, перенесших торакотомию, эзофаготомию, на фоне инфузии омега-3 жирных кислот [60]. M.W. Wichmann и соавт. провели проспективное многоцентровое исследование с участием 256 больных хирургического профиля. Результаты исследования подтвердили эффективность

омега-3 жирных кислот, выразившуюся в уменьшении длительности госпитализации в послеоперационном периоде [61].

Учитывая все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что омега-3 жирные кислоты положительно влияют на течение метаболических процессов у больных, находящихся в критическом состоянии.

Заключение

«Иммунное» питание позволяет влиять на метаболические процессы у больных в критическом состоянии, тем самым корректируя течение заболевания, что выражается в уменьшении летальности и длительности госпитализации, и способствуя сокращению стоимости лечения. Однако в настоящий момент не существует стандартного набора фармаконутриентов и способов их введения, показанного всем больным, находящимся в критическом состоянии. В этой связи при выборе фармаконутриентов необходимо учитывать не только особенности основного заболевания (наличие у больного тяжелого сепсиса, септического шока), но и эффективность того или иного фармаконутриента в зависимости от способа введения. Следует помнить также о том, что такие фармаконутриенты, как глутамин и омега-3 жирные кислоты, обладают дозозависимыми эффектами. Кроме того, остается достаточно большое количество вопросов (применение аргинина у больных с тяжелым сепсисом, эффективность глутамина при энтеральном введении, оптимизация доз омега-3 жирных кислот и др.), решение которых невозможно без проведения дополнительных исследований. ☺

Литература

1. Beale R.J., Bryg D.J., Bihari D.J. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome // *Crit. Care Med.* 1999. Vol. 27. № 12. P. 2799–2805.
2. Heyland D.K., Novak F., Drover J.W. et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence // *JAMA.* 2001. Vol. 286. № 8. P. 944–953.
3. Heys S.D., Walker L.G., Smith I. et al. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials // *Ann. Surg.* 1999. Vol. 229. № 4. P. 467–477.
4. Strickland A., Brogan A., Krauss J. et al. Is the use of specialized nutritional formulations a cost-effective strategy? A national database evaluation // *JPEN.* 2005. Vol. 29. № 1. Suppl. P. S81–S91.
5. Kieft H., Roos A.N., van Drunen J.D. et al. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care



- population // *Intensive Care Med.* 2005. Vol. 31. № 4. P. 524–532.
6. *Andrews F.J., Griffiths R.D.* Glutamine: essential for immune nutrition in the critically ill // *Br. J. Nutr.* 2002. Vol. 87. Suppl. 1. P. 3–8.
 7. *Calder P.C.* Dietary modification of inflammation with lipids // *Proc. Nutr. Soc.* 2002. Vol. 61. № 3. P. 345–358.
 8. *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. Vol. 27. № 1. P. 84–90.
 9. *Goeters C., Wenn A., Mertes N. et al.* Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients // *Crit. Care Med.* 2002. Vol. 30. № 9. P. 2032–2037.
 10. *Griffiths R.D., Jones C., Palmer T.E.* Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition // *Nutrition.* 1997. Vol. 13. № 4. P. 295–302.
 11. *Parry-Billings M., Evans J., Calder P.C. et al.* Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? // *Lancet.* 1990. Vol. 336. № 8714. P. 523–525.
 12. *Planas M., Schwartz S., Arbós M.A. et al.* Plasma glutamine levels in septic patients // *JPEN.* 1993. Vol. 17. № 3. P. 299–300.
 13. *Gamrin L., Essén P., Forsberg A.M. et al.* A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water and electrolytes // *Crit. Care Med.* 1996. Vol. 24. № 4. P. 575–583.
 14. *Coëffer M., Déchelotte P.* The role glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome // *Nutr. Rev.* 2005. Vol. 63. № 2. P. 65–69.
 15. *Choudhry M.A., Haque F., Khan M. et al.* Enteral nutritional supplementation prevents mesenteric lymph node T-cell suppression in burn injury // *Crit. Care Med.* 2003. Vol. 31. № 6. P. 1764–1770.
 16. *De-Souza D.A., Greene L.J.* Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine // *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33. № 5. P. 1125–1135.
 17. *Déchelotte 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. Vol. 34. № 3. P. 598–604.
 18. *Novak F., Heyland D.K., Avenell A. et al.* Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence // *Crit. Care Med.* 2002. Vol. 30. № 9. P. 2022–2029.
 19. *Bongers T., Griffiths R.D., McArdle A.* Exogenous glutamine: the clinical evidence // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35. № 9. Suppl. P. S545–S552.
 20. *Hall J.C., Dobb G., Hall J. et al.* A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness // *Intensive Care Med.* 2003. Vol. 29. № 10. P. 1710–1716.
 21. *Melis G.C., Boelens P.G., van der Sijp J.R. et al.* The feeding route (enteral or parenteral) affects the plasma response of the dipeptide Ala-Gln and the amino acids glutamine, citrullin and arginine with the administration of Ala-Gln in preoperative patients // *Br. J. Nutr.* 2005. Vol. 94. № 1. P. 19–26.
 22. *Barbul A., Uliyargoli A.* Use of exogenous arginine in multiple organ dysfunction syndrome and sepsis // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35. Suppl. P. S564–567.
 23. *Witte M.B., Barbul A.* Arginine physiology and its implication for wound healing // *Wound Repair Regen.* 2003. Vol. 11. № 6. P. 419–423.
 24. *Efron D., Kirk S.J., Regan M.C. et al.* Nitric oxide generation from L-arginine is required for optimal peripheral blood lymphocyte DNA synthesis // *Surgery.* 1991. Vol. 110. № 2. P. 327–334.
 25. *Daly J.M., Reynolds J., Thorn A. et al.* Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient // *Ann. Surg.* 1988. Vol. 208. № 4. P. 512–523.
 26. *Лейдерман И.Н.* Иммуное питание (immunonutrition) // *Вестник интенсивной терапии.* 2002. № 1. С. 57–61.
 27. *Ванин А.Ф.* Оксид азота в биомедицинских исследованиях // *Вестник РАМН.* 2000. № 4. С. 3–5.
 28. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.* Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2000. № 4. С. 16–21.
 29. *Luiking Y., Steens L., Poeze M. et al.* Low plasma arginine concentration in septic patients is related to diminished de novo arginine production from citrulline // *Clin. Nutr.* 2003. Vol. 23. Suppl. 1. P. 26.
 30. *Luiking Y., Poeze M., Dejong C.H. et al.* Sepsis: an arginine deficiency state? // *Crit. Care Med.* 2004. Vol. 32. № 10. P. 2135–2145.
 31. *Manders S., Poeze M., Ramsay G. et al.* Plasma nitrate in surviving patients with sepsis shock are increased compared to non-survivors // *Intensive Care Med.* 1999. Vol. 25. P. 86.
 32. *Vente J.P., von Meyenfeldt M.F., van Eijk H.M. et al.* Plasma-amino acid profiles in sepsis and stress // *Ann. Surg.* 1989. Vol. 209. № 1. P. 57–62.
 33. *Heyland D.K., Samis A.* Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? // *Intensive Care Med.* 2003. Vol. 29. № 5. P. 669–671.
 34. *Heyland D.K., Dhaliwal R., Drover J.W. et al.* Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients // *JPEN.* 2003. Vol. 27. № 5. P. 355–373.
 35. *Montejo J.C., Zarazaga A., López-Martinez J. et al.* Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement // *Clin. Nutr.* 2003. Vol. 22. № 3. P. 221–233.
 36. *Montejo J.C., Zarazaga A., López-Martinez J. et al.* Immunonutrition in critically ill patients // *JPEN.* 2004. Vol. 28. № 3. P. 192–193.
 37. *Heyland D.K., Novak F.* Immunonutrition in critically ill patient: more harm than good // *JPEN.* 2001. Vol. 25. № 2. Suppl. P. S51–55.
 38. *Marik P.E.* Cardiovascular dysfunction of sepsis: a nitric oxide- and L-arginine-deficient state? // *Crit. Care Med.* 2003. Vol. 31. № 3. P. 971–973.
 39. *Luiking Y., Poeze M., Hendriks M. et al.* Continuous L-arginine infusion does not deteriorate the haemodynamic condition in patients with severe sepsis // *Clin. Nutr.* 2005. Vol. 24. P. 612–613.



40. Luiking Y., Deutz N.E. Exogenous arginine in sepsis // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35. № 9. Suppl. P. S557–563.
41. Nakajima Y., Baudry N., Duranteau J. et al. Effects of vasopressin, norepinephrine, and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34. № 6. P. 1752–1757.
42. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care // *Clin. Nutr.* 2006. Vol. 25. № 2. P. 210–223.
43. De Luis D.A., Izaola O., Cuellar L. et al. Randomized clinical trial with an enteral arginine-enhanced formula in early postsurgical head and neck cancer patients // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 58. № 11. P. 1505–1508.
44. De Luis D.A., Izaola O., Cuellar L. et al. Clinical and biochemical outcomes after a randomized trial with a high dose of enteral arginine formula in postsurgical head and neck cancer patients // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 61. № 2. P. 200–204.
45. Braga M., Gianotti L., Nespoli L. et al. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study // *Arch. Surg.* 2002. Vol. 137. № 2. P. 174–180.
46. Dyerberg J. Coronary heart disease in Greenland Inuit: a paradox. Implication for western diet patterns // *Artic. Med. Res.* 1989. Vol. 48. № 2. P. 47–54.
47. Heemskerk J.W., Vossen R.C., van Dam-Mieras M.C. Polyunsaturated fatty acids and function of platelets and endothelial cells // *Curr. Opin. Lipidol.* 1996. Vol. 7. P. 24–29.
48. Pontes-Arruda A., Aragão A.M., Albuquerque J.D. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34. № 9. P. 2325–2333.
49. Galbán C., Montejo J.C., Mesejo A. et al. Immune-enhancing diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients // *Crit. Care Med.* 2000. Vol. 28. № 3. P. 643–648.
50. Moran V., Grau T., Lopes G. et al. Effect of an enteral feeding with eicosapentaenoic and gamma-linolenic acids on the outcome of mechanically ventilated critically ill septic patients // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34. № 12. Suppl. P. A70.
51. Singer P., Theilla M., Fisher H. et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury // *Crit. Care Med.* Vol. 34. № 4. P. 1033–1038.
52. Heller A.R., Rosser S., Litz R.J. et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34. № 4. P. 972–979.
53. Takeuchi H., Ikeuchi S., Kawaguchi Y. et al. Clinical significance of perioperative immunonutrition for patients with esophageal cancer // *World. J. Surg.* 2007. Vol. 31. № 11. P. 2160–2167.
54. Kemen M., Senkal M., Homann H.H. et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine-omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact // *Crit. Care Med.* 1995. Vol. 23. № 4. P. 652–659.
55. Giger U., Büchler M., Farhadi J. et al. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery: a randomized controlled pilot study // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14. № 10. P. 2798–2806.
56. Daly J.M., Weintraub F.N., Shou J. et al. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients // *Ann. Surg.* 1995. Vol. 221. № 4. P. 327–338.
57. Gianotti L., Braga M., Vignali A. et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms // *Arch. Surg.* 1997. Vol. 132. № 11. P. 1222–1229.
58. Senkal M., Geier B., Hannemann M. et al. Supplementation of omega-3 fatty acids in parenteral nutrition beneficially alters phospholipid fatty acid pattern // *JPEN.* 2007. Vol. 31. № 1. P. 12–17.
59. Heller A.R., Rössel T., Gottschlich B. et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients // *Int. J. Cancer.* 2004. Vol. 111. № 4. P. 611–616.
60. Furukawa K., Tashiro T., Yamamori H. et al. Effects of soybean oil emulsion and eicosapentaenoic acid on stress response and immune function after a severely stressful operation // *Ann. Surg.* 1999. Vol. 229. № 2. P. 255–261.
61. Wichmann M.W., Thul P., Czarnetzki H.D. et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35. № 3. P. 700–706.

Immunonutrition: new opportunities of treatment of metabolic disorders in critically ill patients

D.S. Tsvetkov

Federal State Budgetary Institution 'Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies' of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

Contact person: Denis Sergeevich Tsvetkov, tsvetkov75@gmail.com

The article addresses the role of pharmacconutrients (glutamine, arginine, omega-3 fatty acids) in the correction of metabolic disorders in critically ill patients. In such patients, immunonutrition may reduce the risk of infectious complications, length of hospital stay and treatment costs. To improve the results of immune therapy, individual dose adjustment and proper choice of route of administration of pharmacconutrients are necessary.

Key words: metabolic processes, systemic inflammatory response, immunity-targeted nutrition, glutamine, arginine, omega-3 fatty acids