

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1012>

Обзор



# Раствор глутамина в парентеральном питании детей в критических состояниях

Ю.В. Ерпулева

Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия

Нутритивная поддержка детей в критических состояниях в настоящее время рассматривается как важнейший фактор в комплексной терапии, который способен предотвратить катаболическую направленность метаболизма и риск развития послеоперационных осложнений. Недооценка фактора питания способна привести к печальным последствиям — уменьшению иммунологической устойчивости и присоединению послеоперационных осложнений.

Острая травма у критических пациентов характеризуется метаболическими и системными реакциями, включая иммуновоспалительный ответ, который приводит к иммуносупрессии, и как следствие — к нозокоминимальным инфекциям. Пациентам, находящимся в отделении интенсивной терапии, которым невозможно провести питание естественным путем, назначается парентеральное питание с целью обеспечения белковыми и энергетическими субстратами на фоне измененного гомеостаза. Активное использование аргинина, глутамина, омега-3 жирных кислот в основном показано пациентам с травмами и ожогами. В то же время дискуссия об использовании иммунопитания (аргинин, глутамин, омега-3 жирные кислоты) продолжается относительно необходимости активного использования в условиях интенсивной терапии.

Статья представляет собой обзор литературы по использованию раствора глутамина в парентеральном питании у детей в критических состояниях. В статье рассмотрены современные подходы к назначению парентерального питания с дополнительным использованием раствора глутамина. В программе парентерального питания глутамин оказывает благоприятные эффекты на организм ребенка — повышает абсорбционную функцию кишечника, приводит к увеличению толщины слизистой оболочки кишечника, способствует поддержанию морфологической целостности кишечника и снижает кишечную проницаемость. Метаанализы последнего десятилетия показали эффект от использования парентерального питания, обогащенного глутамином, особенно у пациентов в критических состояниях. Добавление глутамина улучшает клеточные процессы, а также работу органов и систем. Это приводит к улучшению иммунной компетенции, улучшается барьерная функция, купируется воспалительный процесс, улучшается образование адениозинтрифосфата в клетках. Отмечено, что глутамин имеет положительный эффект на многие органы и системы, включая гастроинтестинальную систему, почки, легкие, сердце и печень.

Имунопитание обладает противовоспалительным эффектом, предотвращает развитие ответа острой фазы. Помимо этого, восстанавливает показатели белкового обмена в ранние сроки от начала назначения парентерального питания. Использование раствора глутамина в программах парентерального питания позволяет оптимизировать качество лечения детей.

**Ключевые слова:** глутамин; парентеральное питание; дети; критические состояния; экстремально низкая масса тела; интенсивная терапия; хирургические операции.

## Как цитировать:

Ерпулев Ю.В. Раствор глутамина в парентеральном питании детей в критических состояниях // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, № 4. С. 555–560. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1012>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1012>

Lecture

## Glutamine solution in the parenteral nutrition for children with critical conditions

Yulia V. Erpuleva

G.N. Speransky Children's Hospital No. 9, Moscow, Russia

Nutritional support for children with critical conditions is currently considered as the most important factor in the complex of therapy, which can prevent catabolism and risk of postoperative complications. Underestimation of the nutritional factor can lead to poor outcomes, such as a decrease in immunological resistance and the occurrence of postoperative complications.

Acute trauma in critically ill patients is characterized by metabolic and systemic responses, including an immune-inflammatory response that leads to immunosuppression and nosocomial infections. Parenteral nutrition is prescribed for patients in the intensive care unit who cannot be fed naturally to provide protein and energy substrates because of impaired homeostasis. The active use of arginine, glutamine, and omega-3 fatty acids is mainly indicated for patients with injuries and burns. Moreover, the discussion about the use of immune nutrition (arginine, glutamine, and omega-3 fatty acids) continues given the need for active use in intensive care. The article provides a review of the literature on the use of glutamine solution in parenteral nutrition for children. The article discusses modern approaches to prescribing parenteral nutrition with the additional use of glutamine solution, which has beneficial effects on the child's body — increases the absorption function of the intestine, increases the thickness of the intestinal mucosa, helps maintain the morphological integrity of the intestine, and reduces intestinal permeability. Recent meta-analyses have shown the effect of glutamine-rich diets especially in patients with critical conditions. The addition of glutamine improves cellular processes and functioning of organs and systems. This leads to an improvement in immune competence, barrier function, and cessation of the inflammatory process. It is also a substrate for the formation of nitrite oxide and improves the formation of adenosine triphosphate in cells. Glutamine is an energy substrate for proliferative cells, including lymphocytes. In general, glutamine has a positive effect on many organs and systems, including the gastrointestinal systems, kidneys, lungs, heart, and liver. Immune nutrition has an anti-inflammatory effect, which helps prevent the development of acute phase response. In addition, it restores the indicators of protein metabolism in the early stages of parenteral nutrition. Therefore, the use of glutamine solution in total or complementary parenteral nutrition programs can optimize the quality of treatment for children.

**Keywords:** glutamine; parenteral nutrition; children; critical care; extremely low body weight; intensive care; surgery operations.

**To cite this article:**

Erpuleva YuV. glutamine solution in parenter nutrition children in critical conditions. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(4):555–560. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1012>

Received: 21.10.2021

Accepted: 05.12.2021

Published: 20.12.2021

С позиций современной медицины использование нутритивной поддержки у пациентов в критических состояниях сегодня признается таким же обязательным компонентом интенсивной терапии, как и респираторная, антибактериальная, инотропная и другие виды терапии. Цель нутритивной поддержки у пациентов в критических состояниях направлена на снижение летальности, поддержание тощей массы тела, предотвращение дальнейшего развития воспалительной реакции, повышение иммунной защиты и уменьшение оксидативного стресса. Однако питание детей естественным путем в интенсивной терапии сопряжено со многими сложностями — невозможностью проведения кормления, высокой потребностью в нутриентах растущего организма. За последние годы внимание специалистов, помимо активного использования стандартного набора аминокислот и жировых эмульсий, также обращено на роль дополнительного использования иммунного питания (аргинина, глутамина, омега-3 жирных кислот) [1–3]. Дискутируется дополнительное использование иммунопитания у детей не только с хирургическими вмешательствами, но и с экстремально низкой массой тела, при некротизирующем энтероколите [2, 3]. В частности, появились работы о дополнительном использовании раствора глутамина у детей в критических состояниях [3–6].

В стандартных растворах аминокислот для парентерального питания не содержится глутамин или содержится в незначительном количестве. Два химических свойства свободного глутамина ограничивали долгое время его применение в рутинной практике парентерального питания (ПП) — нестабильность при длительном хранении и очень низкая растворимость (36 г/л). Отсутствие возможности использования свободного глутамин в лечении тяжелых больных вызвало рост научных исследований и разработок технологии производства альтернативных субстратов. В России зарегистрирован единственный (в России) препарат<sup>1</sup>, предназначенный для восполнения дефицита глутамин при полном или частичном парентеральном питании у детей. Это 20 % раствор, содержащий дипептид N(2)-L-аланил-L-глутамин; выпускается во флаконах по 100 мл. В 100 мл раствора содержится 20 г дипептида, что соответствует 13,5 г L-глутамин и 8,2 г L-аланина. Средняя суточная доза составляет 1,5–2,0 мл раствора на 1 кг массы тела, что примерно равно 0,3–0,4 г дипептида или 0,2–0,3 г глутамин на 1 кг массы тела.

Почему появились работы, показывающие эффективность использования раствора глутамин у детей в критических состояниях? Известно, что глутамин — условно незаменимая аминокислота служит не только для синтеза белка, но и является важным компонентом различных

метаболических процессов, играет важную роль в метаболических процессах у плода и новорожденного, однако возможности синтеза эндогенного глутамин у ребенка недостаточны, особенно в случае недоношенности [3, 5, 6]. По этой причине сегодня глутамин рассматривают как условно незаменимую не только у пациентов в критических состояниях, так как количество глутамин очень быстро истощается, но и в первые 3–4 мес. жизни, когда организм ребенка напрямую зависит от экзогенного поступления глутамин для обеспечения реакций адаптации и роста организма. Эта проблема усугубляется у новорожденных при критических состояниях [5, 6]. К этому предрасполагают незрелый и не всегда адекватно работающий в условиях постоперационного стресса желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) новорожденного, отсутствие возможности естественного питания через рот, критерии, которые не позволяют восполнять резервы глутамин [3–6].

По данным J.M. Lacey и соавт. [7], недоношенным детям проводили стандартное ПП и ПП с добавлением глутамин, анализировали различные биохимические и клинические показатели. Анализ проводили как для всей группы детей ( $n=44$ ; вес при рождении 530–1250 г), так и отдельно для подгрупп детей с весом при рождении менее 800 г и 800 г и более. В подгруппе детей с весом при рождении менее 800 г потребность в стандартном ПП сохранялась дольше, чем потребность в ПП с добавкой глутамин (соответственно 21 и 13 дней). Дети, получавшие ПП с добавлением глутамин, быстрее переходили на энтеральное питание (8 и 14 дней) и на самостоятельное дыхание (38 и 47 дней). Выявлена также тенденция к более короткому пребыванию в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) (73 и 90 дней). В подгруппе детей с весом при рождении 800 г и более этих различий не обнаружено. На основе исследования был сделан вывод о безопасности использования раствора глутамин для недоношенных детей с очень низким весом при рождении [7].

Опубликованы результаты рандомизированных проспективных исследований 55 новорожденных с очень низкой массой тела, в которых определялся уровень глутамин в пуповинной крови и на 3-й и на 14-й дни жизни. В группе контроля достоверно ниже уровень глутамин в крови на 14-й день жизни и выше частота некротизирующего энтероколита; однако не выявлено преимущество в группах, получавших глутамин в частоте госпитального сепсиса, длительности лечения в ОРИТ и общей длительности госпитализации [7–9].

Тонкая кишка — главный орган, потребляющий глутамин. При стрессе использование глутамин кишечкой возрастает, что усиливает его дефицит. Рыхлая оболочка ворсинок, образованная семейством гликопротеинов и протеогликанов (в которых основной углеводный компонент — гексозамины), защищает эпителиальные клетки кишечника от самопереваривания ферментами,

<sup>1</sup> На момент написания статьи — Дипептивен (Dipeptiven). Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Режим доступа: [https://www.vidal.ru/drugs/dipeptiven\\_\\_3352](https://www.vidal.ru/drugs/dipeptiven__3352). Дата обращения: 15.12.2021.

находящимися в просвете кишечника, и может защищать организм от проникновения бактерий из кишечника [9]. По этой причине раствор глутамина активно используют в программе парентерального питания у детей, оперированных на органах желудочно-кишечного тракта [8–10].

На базе ОРИТ Детской городской больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского продолжается наблюдательное исследование использования раствора глутамина у детей с обширными хирургическими вмешательствами на кишечнике, начиная с первых суток после оперативного вмешательства. Клиническое исследование по использованию раствора глутамина у детей в интенсивной терапии началось 7 лет назад. В ходе исследования, в котором принимали участие 40 детей в возрасте от 2 до 15 лет с тяжелой термической и сочетанной травмой, получавших раствор глутамина в составе ПП, была выявлена более быстрая нормализация уровня белка, снижалась длительность нахождения на искусственной вентиляции легких в среднем на трое суток, в отличие от контрольной группы, не получавших раствор глутамина в программе ПП. В связи с этим дополнительное использование глутамина в составе ПП у детей с ожогами и тяжелыми травмами считалось обоснованным [10, 11]. Предварительные результаты применения раствора глутамина у детей показали хорошую переносимость препарата, нормализацию белковых показателей и снижение уровня острофазных белков плазмы в более ранние сроки, в отличие от детей, не получавших раствор глутамина. Поэтому необходимо провести дальнейшие исследования с целью оценки эффективности дополнительного использования раствора глутамина у детей в критических состояниях.

Последние метаанализы свидетельствуют о положительном клиническом эффекте от использования питания, обогащенного глутамином, у пациентов в критических состояниях старшей возрастной группы [12–16]. Во время травмы / хирургического вмешательства значения глутамина плазмы значительно снижаются, в противоположность возрастает смертность [13–16].

В ряде работ по исследованию эффективности ПП с применением раствора глутамина у пациентов в отделении интенсивной терапии отмечалось улучшение функциональной активности кишки, снижение сроков госпитализации, летальности и затрат на лечение [13–15]. E. Briassouli, G. Briassoulis [14] отмечают, что дополнительное использование раствора глутамина непосредственно после повреждения (операций) препятствует увеличению проницаемости кишечной стенки, которая может привести к транслокации бактерий и токсинов из просвета кишки в порталный и системный кровотоки и, в конечном итоге, способствовать развитию инфекционных осложнений, сепсиса и синдрома вторичной полиорганной недостаточности [14]. Добавление раствора глутамина улучшает клеточные процессы, а также работу органов и систем. Это приводит к повышению иммунной компетенции и барьерной функции, купируется воспалительный процесс, улучшается образование

аденозинтрифосфата (АТФ) в клетках [15]. В целом глутамин оказывает положительный эффект на многие органы и системы, включая гастроинтестинальную систему, почки, легкие, сердце и печень. Большинство опубликованных исследований демонстрируют безопасность и хорошую переносимость раствора глутамина, отсутствие данных о нежелательных эффектах и осложнениях [12–15].

R.D. Griffiths и соавт. в 2007 г. определили снижение смертности и больничных затрат на лечение больных, находящихся в критическом состоянии и получающих полное парентеральное питание с добавлением глутамина. Одновременно со снижением частоты инфекций наблюдалось ослабление цитокиновой реакции на травму, отмечалась хорошая переносимость глутамина, положительное влияние включения в ПП раствора глутамина, отмечалось уменьшение длительности ПП и сроков нахождения на искусственной вентиляции легких, снижение эпизодов внутрибольничных инфекций [16].

Результаты проведенных научных исследований показали наиболее значимые эффекты использования глутамина у пациентов в критических состояниях:

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

В заключение можно сказать, что аланин-глутамин — синтетический дипептид, обладающий высокой стабильностью и растворимостью, — позволил решить проблему доставки необходимого количества глутамина больному в критическом состоянии и дать возможность включения этой аминокислоты в парентеральное питание. Поэтому дополнительное назначение раствора глутамина можно считать наиболее удобным, единственно возможным на сегодняшний день и надежным способом восстановления истощенного уровня глутамина в организме.

Таким образом, использование раствора глутамина в программе ПП оказывает благоприятный эффект на организм ребенка в критическом состоянии, способствует восстановлению показателей белкового статуса в более ранние сроки от момента операции/травмы и в конечном итоге улучшает состояние пациента и качество медицинской помощи.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Статья создана при финансовой поддержке фирмы Fresenius Kabi Russia.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This article was created with the financial support of Fresenius Kabi Russia.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ерпулева Ю.В., Кучеров Ю.И., Адлейба С.Р. Эффективность раствора глутамина у пациентов с хирургической патологией // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018. Т. 8, № 3. С. 60–66. DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-3-60-66
2. Zhou P., Li Y., Ma L.Y., Lin H.C. The Role of Immunonutrients in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Very Low Birth Weight Infants // *Nutrients*. 2015. Vol. 7. No. 9. P. 7256–7270. DOI: 10.3390/nu7095334
3. Bober-Olesińska K., Kornacka M.K. Effects of glutamine supplemented parenteral nutrition on the incidence of necrotizing enterocolitis, nosocomial sepsis and length of hospital stay in very low birth weight infants // *Med Wieku Rozwoj*. 2005. Vol. 9. No. 3-1. P. 325–33. (In Polish).
4. Brosnan J.T. Interorgan amino acid transport and its regulation// *J Nutr*. 2003. Vol. 133. No. 6-1. P. 2068S–2072S. DOI: 10.1093/jn/133.6.2068S
5. Mok E., Hankard R. Glutamine supplementation in sick children: is it beneficial? // *J Nutr Metab*. 2011. Vol. 61. No. 5. P. 97–148. DOI: 10.1155/2011/617597
6. Poindexter B.B., Ehrenkranz R.A., Stoll B.J., et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants // *Pediatrics*. 2004. Vol. 113. No. 5. P. 1209–1215. DOI: 10.1542/peds.113.5.1209
7. Lacey J.M., Crouch J.B., Benfell K., et al. The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants// *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1996. Vol. 20. No. 1. P. 74–80. DOI: 10.1177/014860719602000174
8. Moe-Byrne T., Brown J.V., McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. Vol. 4. No. 4. ID CD001457. DOI: 10.1002/14651858.CD001457
9. El-Shimi M.S., Awad H.A., Abdelwahed M.A., et al. Enteral L-Arginine and Glutamine Supplementation for Prevention of NEC in Preterm Neonates // *Int J Pediatr*. 2015. Vol. 2015. ID 856091. DOI: 10.1155/2015/856091
10. Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В., Золкина И.В., Россаус П.А. Эффективность использования раствора глутамина у детей с тяжелой ожоговой и сочетанной травмой в отделении интенсивной терапии // *Анестезиология и реаниматология*. 2013. № 1. С. 49–50.
11. Ерпулева Ю.В. Аминокислоты и микроэлементы в парентеральном питании у детей // *Лечащий врач*. 2013. № 3. С. 51–54.
12. 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. No. 4. P. 524–532. DOI: 10.1007/s00134-005-2564-x
13. Van den Berg A., Fetter W.P.F., Westerbeek E.A.M., et al. The effect of glutamine-enriched enteral nutrition on intestinal permeability in very-low-birth-weight infants: a randomized controlled trial // *JPEN*. 2006. Vol. 30. No. 5. P. 408–414. DOI: 10.1177/0148607106030005408
14. Briassouli E., Briassoulis G. Glutamine randomized studies in early life: the unsolved riddle of experimental and clinical studies // *Clin Dev Immunol*. 2012. Vol. 2012. P. 1110–1117. DOI: 10.1155/2012/749189
15. Holecek M. Side effects of long-term glutamine supplementation // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013. Vol. 37. No. 5. P. 607–616. DOI: 10.1155/2013/607616
16. Griffiths R.D., Allen K.D., Andrews F.J., Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection // *Nutrition*. 2002. Vol. 18. No. 7-8. P. 546–552. DOI: 10.1016/s0899-9007(02)00817-1

## REFERENCES

1. Erpuleva YuV, Kucherov Yul, Adleiba SR. Glutamine solution in parenteral nutrition in patients with surgical pathology. *Russian journal of pediatric surgery, anesthesia and intensive care*. 2018;8(3):60–66. (In Russ.) DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-3-60-66.
2. Zhou P, Li Y, Ma LY, Lin HC. The Role of Immunonutrients in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*. 2015;7(9):7256–7270. DOI: 10.3390/nu7095334
3. Bober-Olesińska K, Kornacka MK. Effects of glutamine supplemented parenteral nutrition on the incidence of necrotizing enterocolitis, nosocomial sepsis and length of hospital stay in very low birth weight infants. *Med Wieku Rozwoj*. 2005;9(3-1):325–333. (In Polish).
4. Brosnan JT. Interorgan amino acid transport and its regulation. *J Nutr*. 2003;133(6-1):2068S–2072S. DOI: 10.1093/jn/133.6.2068S
5. Mok E, Hankard R. Glutamine supplementation in sick children: is it beneficial? *J Nutr Metab*. 2011;61(5):97–148. DOI: 10.1155/2011/617597
6. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004;113(5):1209–1215. DOI: 10.1542/peds.113.5.1209
7. Lacey JM, Crouch JB, Benfell K, et al. The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1996;20(1):74–80. DOI: 10.1177/014860719602000174
8. Moe-Byrne T, Brown JV, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD001457. DOI: 10.1002/14651858.CD001457
9. El-Shimi MS, Awad HA, Abdelwahed MA, et al. Enteral L-Arginine and Glutamine Supplementation for Prevention of NEC in Preterm Neonates. *Int J Pediatr*. 2015;2015:856091. DOI: 10.1155/2015/856091
10. Lekmanov AU, Erpuleva YuV, Zolкина IV, Rossaus PA. Study of glutamine solution use efficiency in pediatric patients with heavy thermic burns and concomitant injuries in the intensive care unit. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2013;(1):49–50. (In Russ.)
11. Erpuleva YuV. Amino acids and microelements in parenteral nutrition in children. *Lechashchij vrach*. 2013;(3):51–54. (In Russ.)
12. Kieft H, Roos AN, van Drunen JD, et al. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med*. 2005;31(4):524–532. DOI: 10.1007/s00134-005-2564-x

13. Van den Berg A, Fetter WPF, Westerbeek EAM, et al. The effect of glutamine-enriched enteral nutrition on intestinal permeability in very-low-birth-weight infants: a randomized controlled trial. *JPEN*. 2006;30(5):408–414. DOI: 10.1177/0148607106030005408

14. Briassouli E, Briassoulis G. Glutamine randomized studies in early life: the unsolved riddle of experimental and clinical studies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:1110–1117. DOI: 10.1155/2012/749189

15. Holecek M. Side effects of long-term glutamine supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(5):607–616. DOI: 10.1155/2015/856091

16. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition*. 2002;18(7-8):546–552. DOI: 10.1016/s0899-9007(02)00817-1

## ОБ АВТОРЕ

**Юлия Владимировна Ерпулева**, д-р мед. наук;  
адрес: Россия, 123317, Москва, Шмитовский проезд, д. 29;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8018-3366>;  
eLibrary SPIN: 7319-9906; e-mail: dgkb9@zdrav.mos.ru

## AUTHOR INFO

**Yulia V. Erpuleva**, Dr. Sci. (Med.); address: 29, Shmitovsky proezd, 123317, Moscow, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8018-3366>;  
eLibrary SPIN: 7319-9906; e-mail: dgkb9@zdrav.mos.ru