

Иммуноориентированная нутритивная поддержка у пациентов с тяжелым нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием

Ю.В.СТРУК, С.В.ХОМЯКОВ

The immune oriented nutrition support for patients with severe acute nontraumatic intracranial hemorrhage

Yu.V.STRUK, S.V.KHOMYAKOV

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа

В работе представлены результаты применения различных программ нутритивной поддержки у пациентов с тяжелым нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием. Установлено выраженное снижение показателей как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета в первые сутки от начала заболевания. Произведена оценка влияния программы комбинированной энтерально-парентеральной нутритивной поддержки, включающей введение дипептида аланин-глутамин, на показатели иммунитета, а также на тяжесть нутритивной недостаточности. Представлена сравнительная характеристика осложнений при проведении рассматриваемых нутритивных программ. Установлено, что применение аланин-глутамин в комплексной интенсивной терапии позволяет уменьшить частоту развития пневмонии, отодвинуть сроки ее развития, уменьшить длительность ИВЛ, сроки лечения пациента в отделении реанимации.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, нутритивная поддержка, нутритивная недостаточность, энтеральное питание, парентеральное питание, иммунная система

The actual work presents the results of using various programs of nutrition support for patients with severe nontraumatic intracranial hemorrhage. The huge reduction of both cellular and humoral immunity is established in the first day of the onset of the disease. The authors assess the impact of the combined enteral-parenteral nutritive support with dipeptide alanine-glutamine on immune rates and severity of nutrition deficiency. The work deals with the comparative characteristics of complications of these nutrition programs. It is established, that application of alanine-glutamine in complex intensive therapy reduces the frequency of pneumonia, delays pneumonia development, reduces the duration of mechanical ventilation and the time of ICU stay.

Key words: intracranial hemorrhage, nutrition support, nutrition insufficiency, enteral nutrition, parenteral nutrition, immune system

В настоящее время цереброваскулярная патология стойко занимает второе место в структуре общей смертности населения, уступая лишь заболеваниям сердца, и является ведущей причиной инвалидизации населения, что определяет её как одну из важнейших медико-социальных проблем. В мире около 9 млн. человек в год заболевают цереброваскулярной патологией, при этом основное место занимают инсульты, каждый год поражающие от 5,6 до 6,6 млн. человек и уносящие 4,6 млн. жизней; многие миллионы людей становятся инвалидами [2, 3]. Частота нетравматических внутримозговых кровоизлияний (НВК) в мире составляет от 10 до 20 случаев на 100 000 населения в год, что составляет около 2 млн. кровоизлияний на 15 млн. инсультов в год [9, 31].

Летальность вследствие внутримозгового кровоизлияния, в зависимости от тяжести состояния, составляет от 25 до 82%, при этом 35-50% пациентов умирает в первые 30 суток после развития заболевания, при этом половина из них в первые 2-е суток.

Только 10% пациентов к концу первого месяца лечения являются независимыми в повседневной жизни и 20% больных становятся независимыми к шести месяцам. При этом 25-40% больных имеют умеренно выраженную, а 35-55% тяжелую степень инвалидизации [3, 4, 7, 16, 39]. В связи с этим, одной из основной задач является оказание эффективной высококвалифицированной медицинской помощи данной категории больных.

Несмотря на разработку и описание практически всех компонентов лечебного комплекса [1, 2, 4, 5, 10, 11, 16, 20] проблема нутритивной поддержки при тяжелых внутримозговых кровоизлияниях до конца не разрешена. Причинами развития недостаточности питания чаще всего являются выраженный гиперкатаболизм-гиперметаболизм и неспособность больного питаться самостоятельно. Отсутствие адекватной нутритивной поддержки существенно снижает шансы на положительный исход, или даже полностью делает неэффективным весь комплекс мероприятий при данной патологии [8, 13, 19].

Корейскими исследователями достоверно показано, что недостаточность питания почти в 2,5 раза чаще развивается в остром периоде НВК (62%), чем при ишемическом инсульте (25%) [30]. По их мнению, это требует специально разработанной стратегии нутритивной поддержки, которая должна начинаться сразу при поступлении пациента в стационар.

Взаимосвязь между иммунным статусом и нутритивной недостаточностью была установлена еще в 1970 году, когда иммунологические показатели были представлены как мера оценки нутритивного статуса [26]. Сегодня белково-энергетическая недостаточность признана одной из основных причин иммунодефицита [32, 43].

Питательная недостаточность ослабляет иммунную систему и оказывает побочные действия в той или иной степени на все иммунокомпетентные клетки [17]. В современных исследованиях показано, что при недостаточности питания резко снижается клеточный и гуморальный иммунитет, развивается вторичное иммунодефицитное состояние [18]. Это ведет к увеличению риска развития инфекций, которые в свою очередь могут влиять на утяжеление недостаточности питания – формируется замкнутый порочный круг [34].

Первичный дефект в иммунной системе затрагивает Т-лимфоциты, систему комплемента, функции фагоцитов, продукцию цитокинов. Происходит снижение числа лимфоцитов, их пропорции и функции в тимусе и периферической крови, нарушаются секреция антител, фагоцитоз, хемотаксис и внутриклеточный лизис бактерий. При адекватной нутритивной поддержке данные изменения со временем восстанавливаются до нормального уровня [15, 22, 34].

Испанские исследователи отмечают, что недостаточность питания может вызывать атрофию тимуса, лейкопению, уменьшать соотношение CD4/CD8, продукцию IL-2, а также пролиферацию лимфоцитов, что выражается в увеличении частоты развития инфекций [34].

Уровень иммуноглобулинов основных классов у здоровых людей является величиной относительно постоянной. При развитии инфекционных заболеваний или осложнений уровень иммуноглобулинов может существенно повышаться, что связано с развитием гуморальной иммунологической реакции. Однако при недостаточности питания уровень иммуноглобулинов может снижаться. Снижение уровня иммуноглобулинов происходит вследствие нарушения процесса антителообразования. При этом низкий уровень IgG является фактором риска развития послеоперационных инфекционных осложнений [28], а дефицит иммуноглобулина А, отмечаемый у многих пациентов с нутритивной недостаточностью, может играть роль в адсорбции эндотоксинов и бактериальной транслокации в систему циркуляции [17].

Как правило, вторичный иммунодефицит, вызванный нутритивной недостаточностью, является

транзиторным. Данная форма иммунодефицита дает о себе знать в виде инфекционно-воспалительных процессов, происходящих в бронхолегочном аппарате, урогенитальном и желудочно-кишечном тракте, коже и мягких тканях. При адекватной нутритивной поддержке данные изменения со временем восстанавливаются до нормального уровня [15].

Недостаточность некоторых нутриентов может существенно влиять на иммунную систему [24, 25]. Предотвращение инфекции и снижение катаболической реакции – ключевые задачи нутритивной поддержки. Основные цели применения иммунонутрицевтиков заключаются в корректировке иммунного ответа естественными питательными веществами с целью предотвращения повреждения тканей, снижения тяжести инфекций и их частоты, улучшения выживаемости в критическом состоянии [12]. Основными компонентами фармакологического питания являются аминокислоты и их производные (глутамин, аргинин, орнитин, таурин) и липиды - ω -3 ненасыщенные жирные кислоты [18, 23].

Несмотря на большой резерв глутамина и достаточную его выработку в норме, в состоянии гиперкатаболизма, развивающимся вследствие критического состояния или связанного с оперативным вмешательством, потребление превышает его возможный синтез – развивается глубокий дефицит глутамина [12]. Так, в работах некоторых авторов было показано, что после больших хирургических вмешательств дефицит глутамина сохраняется до 20-30 дней [37]. Таким образом, нутритивная поддержка без введения адекватного количества глутамина не может предотвратить его дефицит [33].

Дефицит глутамина отрицательно влияет на энергетическое обеспечение клеток иммунной системы. Именно его присутствие считают необходимым для оптимальной их пролиферации [17]. Именно глутамин усиливает бактерицидную функцию нейтрофилов в нормальных и стрессовых ситуациях. Высокий уровень утилизации глутамина наблюдается в Т- и В-лимфоцитах, превышая даже скорость утилизации глюкозы этими клетками.

По данным P.C. Calder, P.Yagoob [29] уровень глутамина после хирургических вмешательств падает на 40%, что определяется повышенной потребностью в нем со стороны печени, почек, иммунной системы.

Глутамин является незаменимым субстратом для нормального функционирования гуморального и клеточного иммунитета. Недостаток глутамина резко ограничивает способность лимфоцитов отвечать на митогенную стимуляцию [38]. Снижение пролиферации лимфоцитов при недостатке глутамина может быть связано с его использованием как предшественника для биосинтеза нуклеотидов, ДНК и РНК, и как важного источника энергии. Глутамин необходим в клетках системы фагоцитирующих мононуклеаров для транскрипции генов секреторных протеинов и

цитокинов при антигенной стимуляции, а также для синтеза фосфолипидов для поддержания активности мембран во время пиноцитоза или фагоцитоза [40].

В условиях катаболического стресса потребление глутамина пролиферирующими клетками иммунной системы возрастает в 10 раз по сравнению с другими клетками [27]. Истощение же глутамина приводит к иммуносупрессии [17].

В стандартных растворах аминокислот для парентерального питания глутамин или не содержится вообще, или содержится в незначительном количестве [12]. Долгое время применению глутамина в клинической практике препятствовала нестабильность раствора свободного глутамина при длительном хранении и очень низкая его растворимость. В настоящее время проблема доставки адекватного количества глутамина решена в виде использования его синтетических дипептидов – аланин-глутамина и глицин-глутамина.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования высокого уровня доказательности подтвердили, что дипептиды глутамина обладают всеми эффектами, описанными при использовании свободного глутамина. Показано, что инфузия аланин-глутамина пациентам, получающим парентеральное питание, улучшает азотистый баланс и белковый обмен, поддерживает внутриклеточный пул глутамина, корригирует катаболическую реакцию, улучшает иммунную функцию, снижает частоту инфекционных осложнений, восстанавливает функцию кишки, защищает печень [21, 31, 35, 42].

По данным метаанализов парентеральное введение дипептидов глутамина значительно (на 4 дня) снижает продолжительность госпитализации у хирургических больных, частоту развития инфекционных осложнений, а у больных в критическом состоянии снижает частоту развития осложнений и летальность [36, 41].

Цель исследования - для повышения эффективности интенсивной терапии изучить влияние нутритивной поддержки на иммунный статус у больных с тяжелым НВК в остром периоде, получающих в структуре лечения комбинированное питание сбалансированными зондовыми многокомпонентными смесями и парентеральными препаратами.

Материалы и методы

Анализируются показатели иммунного статуса у 61 пациента от 19 до 79 лет в остром периоде тяжелого НВК, находившихся на лечении в Белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа в 2008-2011 гг. Тяжесть состояния у всех пациентов оценивалась более 15 баллов по шкале APACHE II. Все пациенты в структуре интенсивной терапии в отделении реанимации получали комбинированную нутритивную поддержку энтеральными зондовыми полимерными сбалансированными многокомпонент-

ными гиперкалорическими смесями и, дополнительно, парентерально растворы аминокислот и жировых эмульсий.

Начальный темп введения энтеральной зондовой смеси составлял 40 мл/час. При хорошем усвоении темп инфузии увеличивался на 25 мл/час каждые 8 часов до достижения темпа 100 - 150 мл/час.

Растворы аминокислот и жировая эмульсия вводились в центральный венозный катетер одновременно капельно через отдельные инфузионные системы. Раствор аминокислот «Аминоплазмаль Е-10» вводился, начиная со скорости 0,5 мл/кг массы тела в час. Через 30 мин., при хорошей переносимости препарата, темп инфузии увеличивался до 1 мл/кг массы тела в час. Темп введения жировой эмульсии «Липофундин МСТ/LCT 20%» первые 15 мин. составлял от 0,25 до 0,5 мл/кг массы тела в час. При отсутствии побочных реакций скорость введения увеличивали до 0,75 мл/кг массы тела в час.

Объем компонентов нутритивной поддержки рассчитывался с учетом расхода энергии и потребления белка. Степень нутритивной недостаточности оценивалась на 7-е сутки от начала заболевания (шкала А.Л.Костюченко, В.М.Луфта в ред. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 26.04.2006 N 316) [14]. Иммунный статус оценивался на проточном цитометре «Beckman Coulter Epics XL» в первые и на 7-е сутки. Оценка производилась на основании анализа количества числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), Т-супрессоров (CD8⁺), Т-киллеров (TNK CD3⁺/16⁺/56⁺), В-лимфоцитов (CD 19⁺).

Количественное определение иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) проводилось методом иммунотурбидиметрии в сыворотке человека на анализаторе «Olympus AU640» при поступлении и на 7-е сутки.

Выделены 2 группы пациентов. Основная группа – 30 пациентов, получавших расчетное количество энтеральной смеси и парентеральное питание, согласно энергопотребностям и потери белка. Энергопотребности оценивали по уравнению Харриса-Бенедикта с учетом факторов активности, повреждения, температуры тела, дефицита массы тела. Потери белка рассчитывали на основании суточных потерь азота. Эта группа пациентов в структуре парентерального компонента питания получала препарат аланин-глутамина для парентерального введения («Дипептивен 20%»), который вводился внутривенно вместе с раствором аминокислот в дозировке 2,0 мл/кг/сутки, что эквивалентно введению 0,3 – 0,4 г / кг/сут. Контрольная группа пациентов – 31 человек, получавших комбинированную нутритивную поддержку по той же методике, как и в первой группе, но без введения аланин-глутамина.

Из исследования были исключены пациенты с выраженным ожирением, а также умершие больные в первые 7 дней госпитализации, смерть которых была связана с отеком и дислокацией головного мозга.

Таблица 1

Показатели степени недостаточности питания

Показатели	Стандарты	Недостаточность питания		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
Баллы	3	2	1	0
ИМТ кг/мг	25-19	19-17	17-15	<15
ОП, см				
мужчины	29-26	26-23	23-20	<20
женщины	28-25	25-22,5	22,5-19,5	<19,5
КЖСТ, мм				
мужчины	10,5-9,5	9,5-8,4	8,4-7,4	<7,4
женщины	14,5-13	13-11,6	11,6-10,1	<10,1
ОМП, см				
мужчины	25,7-23	23-20,5	20,5-18	<18
женщины	23,5-21	21-18,8	18,8-16,5	<16,5
Общий белок, г/л	>65	65-55	55-45	<45
Альбумин, г/л	>35	35-30	30-25	<25
Трансферрин, г/л	>2,0	2,0-1,8	1,8-1,6	<1,6
Лимфоциты, тыс.	>1,8	1,8-1,5	1,5-0,9	<0,9
Сумма баллов	>24	24-16	16-8	<8

Достоверных различий между группами по тяжести состояния пациентов по АРАСНЕ II, массе тела, полу и возрасту не наблюдали.

В каждой группе проводилось комплексное обследование больных. Использовались общепринятые стандартизированные методики биохимических исследований.

Для оценки нутритивного статуса проводились измерения массы тела (МТ), окружности плеча (ОП), кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ), рассчитывались индекс массы тела (ИМТ), окружность мышц плеча (ОМП). С целью оценки лабораторных критериев определялись содержание в крови общего белка, альбумина и трансферрина, выраженность лимфоцитопении.

Комплексная оценка состояния питания, согласно приказу Министерства здравоохранения производилась на 7-10-е сутки от начала заболевания по показателям, совокупность которых характеризует нутритивный статус больного и его потребность в нутриентах [14] (таблица 1). Данные, полученные при физикальном, лабораторном и инструментальном обследовании и расчетах, определяемых в динамике,

анализировались с помощью пакета статистических программ Statistica 5,5A и Microsoft Excel 2010. Перед началом статистических расчетов определяли «нормальность» распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Межгрупповые сравнения осуществляли при помощи критерия Стьюдента при «нормальном» и Манна-Уитни - при «ненормальном» распределении. Различия считали достоверными при уровне критерия значимости (p) менее 0,05.

Результаты и их обсуждение

При анализе полученных данных в основной группе пациентов у всех пациентов отмечались признаки недостаточности питания той или иной степени. При этом недостаточность питания характеризовалась как легкая у 30% пациентов, средняя – 70%, тяжелой формы не отмечено.

В контрольной группе, где использовалась комбинированная нутритивная поддержка без введения аланин-глутамина, нутритивная недостаточность также наблюдалась у всех пациентов: легкая – 19,4%, средняя – 74,2%, тяжелая – 6,4%.

Таблица 2

Показатели клеточного звена иммунитета (количество клеток в мкл)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	1-е сутки	7-е сутки	1-е сутки	7-е сутки
Лимфоциты	960±145	1485±469	1103±651	1206±203
Т-лимфоциты	554±282	1060±396*	547±353	750±192
Т-хелперы	390±215	776±307	372±319	472±186
Т-супрессоры	168±82	272±129	254±249	192±129
Т-киллеры	90±58	128±68	131±58	91±31
В-лимфоциты	94±58	171±81*	96±55	117±51

Концентрации иммуноглобулинов в исследуемых группах

Группа	Показатель	При поступлении, г/л	На 7-е сутки, г/л	р в сравн. с основной группой
Основная	Ig A	2,82±1,14	2,69±1,03	
	Ig M	1,29±0,75	1,56±0,96	
	Ig G	9,41±3,42	9,33±2,08*	
Контрольная	Ig A	3,13±1,63	2,95±1,40	0,543
	Ig M	1,11±0,94	1,49±0,93	0,830
	Ig G	9,02±2,81	7,63±2,74*	0,035

Таким образом, при использовании программы послеоперационной нутритивной поддержки в виде комбинированного питания без добавления аланин-глутамин выявлено развитие более тяжелых форм нутритивной недостаточности.

Результаты оценки иммунного статуса иммунного статуса в 1-е сутки после операции у больных обеих групп существенно не различались и свидетельствовали о выраженном нарушении в системе как клеточного, так и гуморального иммунитета (табл. 2).

Исследование выявило, что в контрольной группе пациентов к 7-м суткам интенсивной терапии определяется достоверное снижение уровня Ig G ($p < 0,05$) в сравнении с основной. Достоверных изменений концентраций других классов иммуноглобулинов не зарегистрировано.

Анализируя частоту развития ИВЛ-ассоциированной пневмонии (у всех пациентов проводилась ИВЛ) установлено, что в основной группе она составила 40%, а в контрольной – 58,1%. Развитие пневмонии в основной группе происходило позже на 1,8 суток, чем в контрольной – соответственно 10,2±3,0 и 8,4±6,0 суток ($p = 0,351$).

При анализе осложнений приведенных программ нутритивной поддержки каких-либо значимых отличий также не найдено. В основной группе гипергликемия (более 10 ммоль/л) встречалась у 16,7% пациентов, гиперлипидемия – у 10,0%, увеличение АСТ/АЛТ (более 200% от нормы) – у 23,3%, рвота – у 6,7%, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ – у 6,7%, диарея – у 13,3%. В контрольной группе: гипергликемия (более 10 ммоль/л) встречалась у 22,6% пациентов, гиперлипидемия – у 16,1%, увеличение АСТ/АЛТ (более 200% от нормы) – у 38,7%, рвота – у 6,5%, закупорка зонда – у 3,2%, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ – у 6,5%, диарея – у 19,4%.

При применении иммуноориентированной сочетанной нутритивной поддержки, включающей аланин-глутамин, получены статистически значимые результаты: уменьшение длительности ИВЛ на 8,3 суток (в основной группе – 17,0±9,5, в контрольной –

25,3±18,8, $p = 0,033$), уменьшение длительности лечения в отделении реанимации на 9,8 суток (в основной группе – 18,5±8,9, в контрольной – 28,3±19,7, $p = 0,016$). Отмечено также уменьшение длительности госпитализации в целом в стационаре на 6,5 суток (в основной группе – 27,8±8,7, в контрольной – 34,3±19,3, $p = 0,099$), а также снижение летальности при данной патологии на 2,5% (в основной группе – 23,3%, в контрольной – 25,8%, $p = 0,821$). Но эти результаты не были статистически значимыми.

Выводы

1. При проведении интенсивной терапии у больных в остром периоде тяжелого нетравматического внутримозгового кровоизлияния использование традиционной схемы комбинированного питания без включения аланин-глутамин сопряжено с большей частотой развития тяжелых форм нутритивной недостаточности.

2. У пациентов в остром периоде тяжелого НВК уже в первые сутки от начала заболевания развивается депрессия клеточного и гуморального иммунитета.

3. При применении комбинированного питания без дипептида аланин-глутамин к 7-м суткам, в сравнении с программой, предусматривающей его назначение, наблюдается большая глубина иммунодефицитного состояния с более медленным восстановлением показателей как клеточного, так и гуморального компонента.

В критическом состоянии нутритивная программа с включением дипептида аланин-глутамин позволяет снизить отрицательные изменения в обоих звеньях иммунитета, не увеличивая процент осложнений от ее проведения.

Изменения иммунного статуса на фоне применения аланин-глутамин в комплексной интенсивной терапии позволяют уменьшить частоту развития пневмонии, отодвинуть сроки ее развития, уменьшить длительность ИВЛ, сроки лечения пациента в отделении реанимации.

Список литературы

1. Белкин А. А., Волкова Л. И., Лейдерман И. Н. Инсульт: Клинико-организационное руководство по оказанию медицинской помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения (профилактика, диагностика, лечение) на догоспитальном и госпитальном этапах. Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2006; 101.
2. Ворлоу Ч.П. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. - СПб.: Политехника 1998; 629.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Эпидемиология инсульта в России. Consilium Medicum. 2003; 5: 5: 5-7.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации. Неврологический вестник – 2007; XXXIX: 1: 128-133.
5. Иванина Т. А., Евтеева Е. А., Сеньчуков С.В., Петриков С. С. Признаки белково - энергетической недостаточности у больных геморрагическими инсультами. Материалы пятого международного конгресса по парентеральному и энтеральному питанию. Москва. 2001; 43 - 44.
6. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика М.: МЕДпресс-информ, 2008; 288.
7. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Инсульт: эпидемиология, факторы риска и организация медицинской помощи. Неврологический журнал 2006; 6: 46-49.
8. Крейдич С.А., Дубов А.М. Актуальность клинического питания при острых нарушениях мозгового кровообращения. Медицина неотложных состояний 2006; 5: 4: 65-67.
9. Крылов В.В. Проблемы хирургии нетравматических внутримозговых кровоизлияний. Материалы мастер-класса по нейроанестезиологии и нейрореаниматологии. СПб, 2009; 147-154.
10. Крылов В.В. Хирургия геморрагического инсульта. Медицинская газета № 57 (7087), 2010.
11. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000; 568.
12. Ложкин С.Н., Тиканадзе А.Д., Тюрюмина М.И. Глутамин и его роль в интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии 2003; 4: 64-69.
13. Луфт В.М. Основы энтерального питания пациентов с нарушением мозгового кровообращения. Материалы мастер-класса по нейроанестезиологии и нейрореаниматологии. СПб, 2009; 155-171.
14. О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. N 330. Рос. газ. 2003; 192: 10.
15. Основы клинического питания: Материалы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания. Петрозаводск: ИнтелТек, 2003; 416: 29-30.
16. Пирадов М.А. Геморрагический инсульт: новые подходы к диагностике и лечению. Атмосфера. Нервные болезни 2005; 5: 17-19.
17. Попова Т.С., Шестопалов А.Е. и др. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2002; 320: 240.
18. Салтанов А.И., Сельчук В.Ю., Снеговой А.В. Основы нутритивной поддержки в онкологической клинике М.:МЕДпресс-информ, 2009; 240
19. Салтанов А.И., Снеговой А.В. Современные возможности энтерального питания полимерными и модульными смесями. Трудный пациент 2008; 6: 11: 47-50.
20. Скворцова В.И., Крылов В.В. Геморрагический инсульт М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 160.
21. Шестопалов А.Е., Пасько В.Г., Григорьев А.И., Половников С.Г. Глутамин дипептид (Дипептивен®) в полном парентеральном питании при критических состояниях. Вестник интенсивной терапии 2003; 1: 65-70.
22. Шестопалов А.Е. Энтеральная коррекция нарушений иммунного статуса в интенсивной терапии критических состояний у хирургических больных. Реанимация на рубеже XXI века. М., 1996; 351-353.
23. Atkinson S., Sieffert E., Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Critical Care Medicine. 1998; 26: 7: 1164-1172.
24. Beale R.J., Bryg D.J. Clinical effects of immunonutrition on intensive care patients: a meta-analysis. Intensive Care Med. 1997; 21: 136-44.
25. Beale R.J., Bryg D.J., Bihan D. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. Critical Care Medicine 1999; 27: 12: 2799-2805.
26. Bistrian B.R., Blackburn G.L., Scrimshaw N.S. et al. Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults. Am. J. Clin. Nutr. 1975; 28: 1148-1155.
27. Brand K. Glutamine and glucose metabolism during thymocyte proliferation: pathways of glutamine and glutamate metabolism. Biochem. J. 1985; 228: 353.
28. Cafiero F., Gipponi M., Bonalumi U. et al. Prophylaxis of infection with intravenous immunoglobulins plus antibiotic for patients at risk for sepsis undergoing surgery for colorectal cancer: results of a randomized, multicenter clinical trial. Surgery 1992; 112: 24-31.
29. Calder PC, Yaqoob P. Glutamine and the immune system. Amino Acids. 1999; 17: 3: 227-241.
30. Choi-Kwon S et al. Nutritional status in acute stroke: undernutrition versus overnutrition in different stroke subtypes. Acta Neurol Scand. 1998; 98: 3: 187-192.
31. Dubourg J, Messerer M. State of the art in managing non-traumatic intracerebral hemorrhage. Neurosurg Focus.2011; 30: 6: E22: 1-7.
32. Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. J. Leukoc. Biol. 2002; 71: 16-32.
33. Hammarqvist F. et al. Alanine-glutamine counteracts the depletion of free glutamine and the postoperative decline in protein synthesis in skeletal muscle. Ann.Surg. 1990; 212: 637-644.
34. Marcos A., Nova E., Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. Eur J Clin Nutr. 2003; 57: 1: 66-69.
35. Newsholme P et al. Glutamine and glutamate as vital metabolites. Braz J Med Biol Res. 2003; 36: 2: 153-163.
36. Novak F et al. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence (meta-analysis). Crit Care Med. 2002; 30: 9: 2022-2029.

37. *Petersson et al.* Long-term effect of glycyl-glutamine after elective surgery free amino acids in muscle. *JPEN.* – 1994; 18: 320-325.
38. *Piccirillo N et al.* Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica.* 2003; 88: 2: 192-200.
39. *Rincon F, Mayer SA.* Clinical review: Critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Critical Care.* 2008; 12: 237.
40. *Spittler A et al.* Postoperative glycyl-glutamine infusion reduces immunosuppression: partial prevention of the surgery induced decrease in HLA-DR expression on monocytes. *Clin Nutr.* 2001; 20: 1:37-42.
41. *Wang Y et al.* The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Parenter Enteral Nutr.* – 2010; 34: 5: 521-529.
42. *Wernerman J.* Role of glutamine supplementation in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2008; 21: 155–159.
43. *Woodward B.* Protein, calories, and immune defenses. *Nutr. Rev.* – 1998; 56: 84-86.

Поступила 19.12.2011 г.

Информация об авторах

1. Струк Юрий Владимирович – д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИДМО Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; e-mail: u_struk@mail.ru
2. Хомяков Сергей Владимирович – врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии-реанимации №4 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа; e-mail: aro.bokb@mail.ru