

Д.В. Петров¹, Э.В. Недашковский²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУТАМИНА ПРИ СЕПСИСЕ У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

¹Архангельская детская клиническая больница им. П.Г. Выжлевецва,

²Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, РФ

Целью исследования было сравнение эффективности парентерального применения глутамина у доношенных и недоношенных новорожденных с сепсисом. Проведено одноцентровое проспективное контролируемое рандомизированное исследование, в которое включены 66 новорожденных с ранним или поздним неонатальным сепсисом: 38 недоношенных с массой тела при рождении от 560 до 2480 г и сроком гестации от 24 до 35 недель и 28 доношенных со сроком гестации 36 недель и более. В основной группе в программу парентерального питания (ПП) включали дипептид глутамина в объеме 20% от общего количества аминокислот, но не более 0,5 г/кг/сут. В контрольной группе проводили стандартное аминокислотное обеспечение. Среди недоношенных новорожденных уровень летальных исходов и общая длительность госпитализации не отличались. Отмечается увеличение длительности пребывания в реанимационном отделении детей основной группы. Длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в обеих группах не отличалась, но в основной группе отмечена тенденция к более длительной потребности в nCPAP. Не найдено каких-либо отличий в скорости достижения 50%-калоража за счет энтерального кормления, длительности проведения полного ПП, инфузионной терапии, стояния центрального венозного катетера. Отмечено положительное влияние на трофический статус к 14-м суткам жизни – улучшение весовых прибавок, более высокий уровень общего белка крови у детей основной группы. Среди доношенных новорожденных летальных случаев не было. Длительность нахождения в отделении реанимации и общая длительность госпитализации не отличались. В основной группе отмечена тенденция к снижению длительности ИВЛ и достоверное снижение длительности CPAP, а также длительности полного ПП, инфузионной терапии, стояния центрального венозного катетера. При этом показатели трофического статуса значимо не отличались. Таким образом, эффективность применения глутамина у доношенных новорожденных с сепсисом сопоставима с таковой у детей старшего возраста и взрослых и приводит к более быстрому становлению энтерального питания и функции внешнего дыхания, что позволяет рекомендовать его включение в программу ПП. В то же время у недоношенных новорожденных, несмотря на позитивное влияние на трофический статус, клиническая эффективность не доказана и препарат не может быть рекомендован для рутинного применения..

Ключевые слова: доношенные и недоношенные новорожденные, неонатальный сепсис, парентеральное питание, глутамин.

The aim of the study was to compare the efficacy of parenteral glutamine in preterm and full-term neonates with sepsis. A single-center, prospective, randomized controlled study included 66 patients with early or late neonatal sepsis: 38 premature infants with birth weight of 560 to 2480 g and a gestational age of 24 to 35 weeks, and 28 full-term newborns with gestational age of 36 weeks or more. In the study group glutamine dipeptide was included into the parenteral nutrition program (PN) in the amount of 20% of the total amino acids but not more than 0,5 g/kg/day. In the control group standard amino acid support was provided. Among preterm infants the case-fatality rate and the total duration of hospitalization did not differ. The increase in the length of stay in the intensive care unit of children of the main group was noted. Duration of mechanical ventilation (ALV) in the two groups did not differ, but in the study group a trend to longer nSRAR dependence was revealed. No significant differences were found in the rate of achieving 50% – calorage due to enteral feeding, duration of complete PN, of infusion therapy, of

Контактная информация:

Петров Дмитрий Владимирович – зав. отделением реанимации новорожденных

Архангельской детской клинической больницы им. П.Г. Выжлевецва

Адрес: Россия, 163002 г. Архангельск, ул. Обводный Канал, 7

Тел.: (8182) 61-34-08, E-mail: archnicu@rambler.ru

Статья поступила 10.03.14, принята к печати 24.09.14.

central venous catheter use. The positive effect on the trophic status to the 14th day of life was noticed (improvement of weight gain, higher total protein blood level) in children of the main group. There were no fatalities among the full-term newborns. Length of stay in the ICU and total duration of hospitalization did not differ. In the study group a there was a declining trend in the duration of mechanical ventilation and a significant decrease in the duration of CPAP, as well as the duration of a complete PN, of infusion therapy, of central venous catheter use. At the same time indicators of trophic status did not differ significantly. Thus, the efficiency of the glutamine use in full-term neonates with sepsis is comparable to its efficiency in older children and adults, and leads to more rapid establishment of enteral nutrition and respiratory function, which allows to recommend its inclusion in the PN program. At the same time, in premature infants, despite the positive impact on the nutritional status, clinical efficacy has not been proved and the drug can not be recommended for routine use.

Key words: full-term and preterm infants, neonatal sepsis, parenteral nutrition, glutamine.

Глутамин – основной компонент пула свободных аминокислот в тканях, особенно в скелетных мышцах. Его содержание в плазме крови и скелетных мышцах выше, чем любой другой аминокислоты. Физиологические функции глутамин многочисленны: межорганый транспорт азота; структурная функция (глутамин является субстратом для синтеза аспарагина, глюкозамина, пуринов и пиримидинов, аминокислот и нуклеотидов; доступность глутамин влияет на синтез глутамата – важного возбуждающего нейротрансмиттера); регуляция процессов апоптоза путем влияния на экспрессию генов Toll-like рецепторов (TLR-4) и белков теплового шока (HSP-70); являясь предшественником глутатиона, играет важную роль в системе защиты от оксидативного стресса. Глутамин – основное окислительное топливо для быстро делящихся клеток, в первую очередь, энтероцитов и лимфоцитов [1–3].

В физиологических состояниях глутамин является заменимой аминокислотой. Однако при патологических процессах (особенно при инфекции, сепсисе, ожогах, онкологических заболеваниях), сопровождающихся выраженными катаболическими процессами, либо при недостаточном поступлении белка сначала происходят быстрое потребление плазменного пула глутамин, затем усиленный выброс глутамин из скелетной мускулатуры (что делает глутамин ключевым медиатором отрицательного азотистого баланса и потери мышечной массы в критических состояниях) и повышение его утилизации, в первую очередь, в кишечнике. Истощение этих компенсаторных механизмов приводит к развитию дефицита глутамин. Внутри- и внеклеточное содержание глутамин значительно снижается, при этом степень этого снижения коррелирует с уровнем летальности [4].

Дефицит глутамин значительно снижает пролиферацию клеток эпителия кишечника, одного из основных потребителей глутамин, что приводит к деструкции структуры кишечных ворсинок, утолщению стенок кишечника с расширением подслизистого слоя. Атрофические процессы в кишечнике еще более затрудняют энтеральное поступление нутриентов и усиливают транслокацию кишечной флоры. Нарушение тканевого дыхания лимфоцитов приводит к

функциональной несостоятельности иммунной системы [5].

В многочисленных исследованиях отмечается высокая эффективность дотации глутамин у взрослых в критических состояниях: доказаны улучшение выживаемости, снижение частоты инфекционных осложнений и сокращение сроков госпитализации; снижение длительности парентерального питания (ПП) и более быстрое становление энтерального кормления [6]; улучшение показателей белкового обмена, снижение потери мышечной массы; нормализация функционального состояния иммунитета и снижение проявлений системного воспалительного ответа и печеночной недостаточности [7].

У новорожденных, особенно недоношенных, дотация глутамин также должна играть положительную роль, так как резервы его недостаточны, а процессы синтеза незрелы. Новорожденные с экстремально низкой массой тела (МТ) при рождении могут быть особенно подвержены дефициту глутамин, так как трансплацентарное поступление глутамин прервано, переносимость энтеральной нагрузки крайне ограничена, а стандартные препараты для ПП из-за проблем с растворимостью и стабильностью не содержат глутамин [8].

Однако в отличие от взрослых применение глутамин у новорожденных не вошло в рутинную практику. Ни в одном из исследований не выявлено данных о токсичности препарата, а сведения об эффективности противоречивы. С одной стороны, довольно большой список исследований говорит о различных положительных эффектах применения глутамин у новорожденных: отмечается снижение интенсивности протеолиза и потери МТ [9], а в дальнейшем достоверно выше были средняя МТ и другие антропометрические показатели [10]; снижение риска развития сепсиса; снижение длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [11]; более быстрое становление энтерального кормления; снижение риска некротизирующего энтероколита (НЭК) [12]; описывается гепатопротективное действие со снижением уровня трансаминаз и билирубина [13]. Однако все эти исследования были выполнены на небольшом количестве пациентов. По данным самого большого многоцентрового исследования применение глутамин оказалось неэф-

фективным – не выявлено снижения риска смерти, частоты развития сепсиса и НЭК [14]. Рядом других исследований не выявлено различий в длительности ПП и быстроты становления энтерального питания, динамике МТ и длительности госпитализации [15–17]; не выявлено различий в росте, уровне трансaminaз, длительности проведения ИВЛ и ПП [18]. На основании этих данных Американское Общество парентерального и энтерального питания (ASPEN) делает вывод в своих рекомендациях о неэффективности и непоказанности применения глутамин для профилактики НЭК [19], а авторы обзора базы данных Cochrane приходят к заключению, что в настоящий момент нет доказательств эффективности профилактического применения глутамин у новорожденных в плане снижения риска летального исхода и развития сепсиса [20].

До сих пор не понятно, почему глутамин так эффективен у взрослых и при этом не дает очевидных преимуществ у недоношенных новорожденных. Одной из теорий является то, что энтероциты и лейкоциты новорожденных имеют другой метаболизм, и глутамин не так важен для них, как для взрослых. Ряд авторов считает также, что новорожденным необходима более высокая доза, чем взрослым для достижения такого же эффекта [1, 15]. По нашему мнению, возможной причиной является то, что у взрослых глутамин эффективно применяется уже при развитии критического состояния, так как мы знаем, что в физиологических условиях он является заменимой аминокислотой. В то же время у новорожденных практически все исследования посвящены попыткам профилактической дотации глутамин еще до развития критического состояния с целью его предупреждения и оказались неэффективными, так как, по данным последних исследований, большая часть вводимого глутамин довольно быстро окисляется в мезенхимальных органах и не способна к накоплению в организме [8, 21]. В связи с этим можно предположить, что действительно, вероятно, рутинное применение глутамин у новорожденных профилактически не показано и не эффективно, однако его применение может быть эффективным уже при развитии критического состояния.

Сепсис – одно из наиболее угрожаемых критических состояний у новорожденных и является одной из наиболее частых причин их гибели, особенно среди недоношенных [22]. В 2011 г. мы опубликовали результаты нашего исследования, посвященного оценке эффективности парентерального применения глутамин у новорожденных с сепсисом, в котором показали, что дотация глутамин приводит к более быстрому становлению энтерального питания, сокращению длительности ПП, инфузионной терапии, времени стояния центрального венозного катетера и снижению длительности госпитализации. Было отмечено более быстрое снижение маркеров вос-

паления (С-реактивного белка и прокальцитонина), однако это не повлияло на длительность ИВЛ, СРАР, инотропной терапии, длительность нахождения в отделении реанимации, частоту летального исхода [23].

Одним из слабых мест работы 2011 г. было в том, что рамки исследования не позволили сравнить степень эффективности дипептивена у доношенных и недоношенных новорожденных при том, что течение сепсиса у пациентов 28 и 40 недель гестации значительно отличается как по тяжести клинических проявлений, так и в прогностическом отношении. Цель нашей работы – восполнить этот пробел и проанализировать по отдельности эффективность глутамин у доношенных и недоношенных с сепсисом.

Материалы и методы исследования

Одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование проводилось на базе отделения реанимации новорожденных АОДКБ им. П.Г. Выжлевецова в 2006–2009 гг. Исследование было одобрено этическим комитетом Северного государственного медицинского университета. В исследование включались новорожденные, находящиеся на лечении в отделении, которым на основании клинических, лабораторных и микробиологических данных был выставлен диагноз раннего или позднего неонатального сепсиса.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие клинически значимых врожденных пороков развития или синдромов; тяжелое органическое поражение ЦНС (церебральная ишемия III степени с развитием комы, внутрижелудочковое кровоизлияние III–IV степени); терминальное состояние на момент постановки диагноза (рН < 7,0, стойкая брадикардия < 80 уд./мин, АДср < 30 мм рт. ст. несмотря на проводимую инотропную терапию); отсутствие письменного согласия родителей ребенка.

При включении в исследования проводили рандомизацию пациентов методом конвертов на 2 группы по 35 пациентов. В основной группе в программу ПП пациентов включали дипептид глутамин («Дипептивен», Fresenius Kabi, Германия, регистрационный номер № 012542/01 от 26.12.00) в объеме 20% от общего количества аминокислот, но не более 0,5 г/кг/сут. В контрольной группе аминокислотное обеспечение при ПП осуществляли препаратом «Аминовен Инфант 10%» (Fresenius Kabi, Германия, регистрационный номер № 013844/01 от 10.06.04). В остальном протоколы ведения детей были идентичными.

По окончании исследования были проанализированы истории болезни пациентов. В 3 случаях отмечены нарушения протокола исследования, еще в одном случае данные утеряны. Затем отдельно были проанализированы недоношенные пациенты со сроком гестации менее 35 недель и доношенные новорожденные.

Сравнение клинических и демографических характеристик недоношенных новорожденных в основной и контрольной группах

| Показатели | Основная группа (n=16) | Контрольная группа (n=22) | p |
|--|-------------------------------|------------------------------|------|
| МТ при рождении, г | 1189* (95% -ДИ: 1048–1636) | 1300 (95% -ДИ: 1150–1495) | 0,87 |
| Срок гестации, нед | 27,5 (95% -ДИ: 26,9–30,8) | 29 (95% -ДИ: 28,5–30,5) | 0,37 |
| Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы | 5 (95% -ДИ: 3,3–5,5) | 5 (95% -ДИ: 3,9–5,7) | 0,67 |
| Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы | 7 (95% -ДИ: 5,5–7) | 7 (95% -ДИ: 6–7) | 0,75 |
| ИВЛ | 12/16 (75%) | 18/22 (81,8%) | |
| Инотропная терапия | 13/16 (81%) | 20/22 (91%) | |

*Из-за скошенного распределения вариационного ряда оценивали его медиану – Md, а не среднее статистическое +/- стандартное отклонение.

Объектом изучения были:

- 1) основные клинические исходы: летальность, длительность нахождения в отделении реанимации новорожденных, общая длительность госпитализации;
- 2) длительность проведения ИВЛ и СРАР;
- 3) длительность ПП, стояния центрального венозного катетера;
- 4) быстрота становления энтерального кормления, динамика МТ, содержание общего белка в плазме крови.

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 13.0 for Windows. Учитывая скошенное распределение вариационного ряда, сравнение проводили с помощью непараметрического теста Mann–Whitney. Учитывая небольшой объем выборки, статистически значимым было принято значения $p < 0,1$. При оценке риска летального исхода 95% -ДИ рассчитан по модифицированному методу Вальда с помощью онлайн-калькулятора, разработанного Jeff Sauro (www.measuringusability.com/wald).

htm), а для расчета 2-tailP-Value применяли точный тест Фишера с помощью онлайн-калькулятора SOCRAnalyses (http://www.socr.ucla.edu/htmls/ana/FishersExactTest_Analysis.html).

Результаты

Группа недоношенных новорожденных (со сроком гестации менее 35 недель). В исследование вошли 38 новорожденных с МТ при рождении от 560 до 2480 г и сроком гестации от 24 до 35 недель: 16 детей основной группы, получавшие глутамин, и 22 ребенка контрольной группы, получавшие стандартное ПП. Каких-либо различий между группами по демографическим показателям, тяжести состояния на момент начала исследования обнаружено не было (табл. 1).

Основные клинические исходы. Из 38 исследованных новорожденных в 5 случаях отмечался летальный исход: 3 в основной группе и 2 – в контрольной (табл. 2). Статистически достоверных различий в риске летальности между группами

Таблица 2

Клинические результаты у недоношенных новорожденных

| Показатели | Основная группа (n=16) | Контрольная группа (n=22) | p |
|--|----------------------------|----------------------------|------|
| Длительность ИВЛ, ч | 168 (95% -ДИ: 110–413) | 156 (95% -ДИ: 118–345) | 0,91 |
| Длительность СРАР, ч | 120 (95% -ДИ: 70–151) | 72 (95% -ДИ: 55–123) | 0,28 |
| 50% -калораж, сут | 9 (95% -ДИ: 6,6–11) | 8 (95% -ДИ: 7–14,5) | 0,78 |
| Длительность ПП, сут | 12 (95% -ДИ: 11–29,5) | 18,5 (95% -ДИ: 14–26,5) | 0,84 |
| Длительность инфузионной терапии, сут | 17,5 (95% -ДИ: 15,5–33) | 21 (95% -ДИ: 19–31,5) | 0,62 |
| Длительность стояния центрального венозного доступа, сут | 15 (95% -ДИ: 10–26) | 13,5 (95% -ДИ: 13,5–18) | 0,80 |
| Длительность нахождения в отделении реанимации – выжившие, сут | 18 (95% -ДИ: 14–36) | 12 (95% -ДИ: 10–19,5) | 0,07 |
| Общая длительность госпитализации – выжившие, сут | 54 (95% -ДИ: 43–85) | 62 (95% -ДИ: 50–72) | 0,98 |
| Летальность | 3/16 | 2/22 | 0,35 |

ПОЛНОЦЕННОЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ В ПЕДИАТРИИ



СМОФКАБИВЕН*



ДИПЕПТИВЕН



**ВИТАМИНЫ И
МИКРОЭЛЕМЕНТЫ**

СОЛУВИТ

ВИТАЛИПИД ДЕТСКИЙ

АДДАМЕЛЬ**



* разрешен к применению с 2-х лет

** разрешен к применению с 10 лет и массой тела более 15 кг

ООО «Фрезениус Каби»
125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9
Тел.: (495) 988-45-78
Факс: (495) 988-45-79
E-mail: freka@fresenius-kabi.ru
www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

Сравнение клинических и демографических характеристик доношенных новорожденных в основной и контрольной группах

| Показатели | Основная группа (n=16) | Контрольная группа (n=22) | p |
|--|------------------------------|------------------------------|------|
| МТ при рождении, г | 3162 (95% -ДИ: 2832–3408) | 3425 (95% -ДИ: 2040–4130) | 0,30 |
| Срок гестации, нед | 38 (95% -ДИ: 36,1–38,6) | 38 (95% -ДИ: 37,2–39,7) | 0,15 |
| Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы | 5 (95% -ДИ: 3,9–6,1) | 5 (95% -ДИ: 3,1–5,9) | 0,59 |
| Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы | 7 (95% -ДИ: 5,1–6,9) | 6 (95% -ДИ: 5,0–7,2) | 0,41 |
| ИВЛ | 14/18 (77,8%) | 9/14 (64,3%) | |
| Инотропная терапия | 16/18 (88,9%) | 10/14 (71,4%) | |

не обнаружено: RR=0,41 (95% -ДИ 0,08–2,15), p=0,35. Общая длительность госпитализации выживших пациентов также не отличалась и составила в среднем 64 дня в основной группе и 61 день – в контрольной (p=0,98). Однако в группе, получавшей дипептивен, отмечалось некоторое увеличение длительности пребывания в реанимационном отделении, которая составила 18 дней против 12 дней в контрольной группе (p=0,07).

Респираторные исходы. Большинство новорожденных на момент включения в исследование находились на ИВЛ: 75% в основной группе и 81,8% – в контрольной. Длительность проведения ИВЛ в обеих группах не отличалась и составила 168 и 156 ч соответственно (p=0,91). При этом в основной группе отмечена тенденция к более длительной потребности в неинвазивной респираторной поддержке, которая составила 120 ч по сравнению с 72 ч в контрольной группе, однако эти отличия статистически недостоверны (p=0,28).

Становление энтерального кормления и длительность ПП. В обеих группах не найдено никаких отличий в становлении энтерального кормления и скорости достижения 50%-калоража за счет энтерального кормления (9 и 8 сут соответственно, p=0,78). Отмечается некоторая тенденция к снижению длительности ПП (12 сут против 18,5 сут в контрольной группе) и инфузионной терапии (17,5 и 21 сут соответственно), но статистически недостоверная (p=0,84 и p=0,62 соответственно). Также не отличалась длительность стояния центрального венозного доступа – 15 и 13,5 сут соответственно (p=0,8).

Трофический статус. При оценке динамики МТ пациентов на фоне применения глутамин отмечено достоверное улучшение весовых прибавок. Так, к 14-м суткам жизни положительная прибавка МТ по сравнению с МТ при рождении отмечалась у 9 из 16 новорожденных в группе, получавшей глутамин, и лишь у 7 из 22 – не получавших (p=0,06). Оценка динамики содержания общего белка в плазме крови показала,

что при поступлении в отделение реанимации новорожденных этот показатель не отличался в обеих группах и составил 40,5 г/л (p=0,81), через 7 дней также не найдено никаких отличий (44–45 г/л, p=0,89), лишь к 14-м суткам отмечается тенденция к более высокому уровню общего белка в основной группе, который составил 45 г/л по сравнению с 43,6 г/л в контрольной группе, однако эти отличия статистически недостоверны (p=0,12).

Группа доношенных новорожденных (со сроком гестации более 35 недель). В исследование вошли 32 доношенных новорожденных со сроком гестации от 36 до 41 нед и МТ при рождении от 2150 до 4180 г: 18 детей из основной группы, получавшие глутамин, и 14 детей контрольной группы, получавшие стандартное ПП.

Каких-либо различий между группами по демографическим показателям, тяжести состояния на момент начала исследования обнаружено не было (табл. 3).

Основные клинические исходы. Летальных исходов среди доношенных новорожденных не отмечалось. Длительность нахождения в отделении реанимации в обеих группах была одинакова и составила в среднем 7 сут (p=0,8). Общая длительность госпитализации также не отличалась и составила 23–25 сут (p=0,35).

Респираторные исходы. Как и среди недоношенных, большинство новорожденных на момент включения в исследование находились на ИВЛ: 78% в основной группе и 64% – в контрольной. В группе, получавшей дипептивен, отмечались тенденция к снижению длительности проведения ИВЛ, которая составила 72 ч по сравнению с 96 ч в контрольной группе, однако эти различия были статистически недостоверны (p=0,18). Зато длительность проведения СРАР в основной группе была достоверно ниже и составила 24 ч по сравнению с 72 ч в контрольной группе (p=0,04).

Становление энтерального кормления и длительность ПП. В обеих группах не найдено никаких отличий в становлении энтерального кормления и скорости достижения 50%-

Клинические результаты у доношенных новорожденных

| Показатели | Основная группа (n=18) | Контрольная группа (n=14) | p |
|--|-----------------------------|------------------------------|------|
| Длительность ИВЛ, ч | 72 (95% -ДИ: 67–111) | 96 (95% -ДИ: 68–161) | 0,18 |
| Длительность СРАР, ч | 24 (95% -ДИ: 28,5–64,5) | 72 (95% -ДИ: 44–97) | 0,04 |
| 50% -калораж, сут | 5,5 (95% -ДИ: 5–9,6) | 5 (95% -ДИ: 3,5–10,2) | 0,59 |
| Длительность ПП, сут | 8,5 (95% -ДИ: 6,7–13) | 10,0 (95% -ДИ: 8,1–15) | 0,23 |
| Длительность инфузионной терапии, сут | 10,5 (95% -ДИ: 8,5–16,5) | 13 (95% -ДИ: 10–17,8) | 0,22 |
| Длительность стояния центрального венозного доступа, сут | 8 (95% -ДИ: 5,7–10,9) | 9 (95% -ДИ: 6,7–13,3) | 0,48 |
| Длительность нахождения в отделении реанимации – выжившие, сут | 7 (95% -ДИ: 5,9–11) | 7 (95% -ДИ: 5,5–11,1) | 0,80 |
| Общая длительность госпитализации – выжившие, сут | 25 (95% -ДИ: 20,3–31,7) | 23 (95% -ДИ: 20,2–34,2) | 0,35 |
| Летальность | 0/18 | 0/14 | |

калоража за счет энтерального кормления, в обеих группах этого объема удавалось достичь за 5–5,5 сут ($p=0,59$). Отмечается четкая тенденция к снижению длительности ПП (8,5 сут против 10 сут в контрольной группе), длительности проведения инфузионной терапии (10,5 и 13 сут соответственно), длительности стояния центрального венозного доступа (8 и 9 сут соответственно), однако статистическая значимость этих отличий была недостаточной ($p>0,1$).

Трофический статус. У доношенных новорожденных каких-либо отличий в динамике МТ между группами не найдено. Так, к 14-м суткам жизни положительная прибавка МТ по сравнению с МТ при рождении отмечалась у 7 из 18 новорожденных в группе, получавшей глутамин, и у 6 из 14 – не получавших. Показатели содержания общего белка в плазме крови как при поступлении, так и в динамике также не отличались.

Обсуждение

Основным положительным результатом парентерального применения глутамина у недоношенных новорожденных в критическом состоянии, по данным нашего исследования, является некоторое положительное влияние на трофический статус ребенка. В первую очередь отмечено достоверное улучшение весовых прибавок к 14-м суткам жизни. Такие же данные были получены другими авторами [10, 24]. Исследования показали, что более быстрая прибавка МТ у недоношенного новорожденного в течение первого месяца жизни положительно влияет на его неврологическое развитие в дальнейшем [25]. Кроме того, к 14-м суткам выявлена тенденция к большему уровню общего белка в плазме крови, что также является маркером положительного влияния на трофический статус ребенка [26].

Однако никаких других эффектов – ни на основные клинические исходы, ни на длительность необходимости респираторной поддержки или становление энтерального кормления у недоношенных новорожденных нами не выявлено. Более того, нами отмечено увеличение длительности проведения СРАР и соответственно длительности нахождения в отделении реанимации новорожденных, хотя и без влияния на общую длительность госпитализации.

Хотя ряд авторов описывают положительное влияние у недоношенных новорожденных дотации глутамина на скорость становления энтерального кормления, уменьшение длительности проведения респираторной терапии [11, 24, 27], однако большинство исследований продемонстрировало такие же результаты, как и в нашем [15, 17, 18].

В отличие от группы недоношенных новорожденных среди доношенных младенцев с сепсисом клиническая эффективность глутамина более отчетлива. Отмечено снижение длительности проведения ИВЛ и особенно СРАР. Вероятнее всего, это является отражением позитивного влияния на становление функции внешнего дыхания за счет трофического действия на дыхательную мускулатуру ребенка, эффективность работы которой зависит в т.ч. от нутритивного статуса ребенка [28]. Некоторые исследователи объясняют также позитивное влияние дотации глутамина на функцию легких влиянием на течение системной воспалительной реакции и уменьшением повреждения легочной ткани [11].

Так же в отличие от недоношенных новорожденных у доношенных новорожденных в критическом состоянии нами выявлено положительное влияние дотации глутамина на становление энтерального кормления, причем в основном

не в скорости достижения 50%-калоража, а в достижении полного объема кормления и соответственно снижения длительности ПП, инфузионной терапии в целом и как следствие – длительности стояния центрального венозного катетера, что снижает риск развития катетер-ассоциированной инфекции, других осложнений ПП, экономические и трудовые затраты. Протективное влияние глутамина на функцию кишечника обусловлено стимулированием пролиферации и дифференциации энтероцитов, поддержанием барьерной функции кишечника за счет влияния на межклеточные соединения эпителиальных клеток слизистой оболочки путем активации рецепторов к эпидермальному

фактору роста, снижением процессов апоптоза в кишечнике за счет активации Toll-подобных рецепторов-4 (TLR-4) и каспазы-3 [2, 5, 29].

Заключение

Таким образом, как и по мнению большинства других авторов, несмотря на положительное влияние на трофический статус, целесообразность применения глутамина у недоношенных новорожденных с сепсисом вызывает сомнения, а вот у доношенных детей с сепсисом эффективность его сопоставима с данными, полученными при применении глутамина у детей старшего возраста и взрослых, и позволяет рекомендовать включение его в программу ПП.

Литература

1. *Parimi PS, Kalhan SC.* Glutamine supplementation in the newborn infant. *Semin. Fet. Neon. Med.* 2007; 12: 19–25.
2. *Li W, Zheng XH, Zhou W, et al.* Regulatory effects of glutamine on Toll-like receptor 4 in neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011; 13 (5): 419–423.
3. *Gong J, Jing L.* Glutamine induces heat shock protein 70 expression via O-GlcNAc modification and subsequent increased expression and transcriptional activity of heat shock factor-1. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77 (5): 488–495.
4. *Biolo G, Zorat F, Antonione R, Ciochi B.* Muscle glutamine depletion in the intensive care unit. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005; 37: 2169–2179.
5. *Motoki T, Naomoto Y, Hoshiba J, et al.* Glutamine depletion induces murine neonatal melena with increased apoptosis of the intestinal epithelium. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (6): 717–726.
6. *Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al.* Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 2022–2029.
7. *Garcia-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Garcia-Luna PP, et al.* Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: a systematic review. *Nutrition.* 2003; 19 (9): 805–811.
8. *van den Berg A, van Elburg RM, Teerlink T, et al.* A Randomized Controlled Trial of Enteral Glutamine Supplementation in Very Low Birth Weight Infants: Plasma Amino Acid Concentrations. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41 (1): 66–71.
9. *Kalhan SC, Parimi PS, Gruca LL, Hanson RW.* Glutamine supplement with parenteral nutrition decreases whole body proteolysis in low birth weight infants. *J. Pediatr.* 2005; 146 (5): 642–647.
10. *Korkmaz A, Yurdakok M, Yigit S, Tekinalp G.* Long-term enteral glutamine supplementation in very low birth weight infants: effects on growth parameters. *Turk. J. Pediatr.* 2007; 49 (1): 37–44.
11. *Lacey JM, Crouch JB, Benfell K, et al.* The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1996; 20 (1): 74–80.
12. *Thompson SW, McClure BG, Tubman TRJ.* A Randomized, Controlled Trial of Parenteral Glutamine in Ill, Very Low Birth-weight Neonates. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; 37 (5): 550–553.
13. *Wang Y, Tao Y, Cai W, et al.* Protective effect of parenteral glutamine supplementation on hepatic function in very low birth weight infants. *Clin. Nutr.* 2010; 29: 307–311.
14. *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: 1209–1215.
15. *Mohamad Ikram I, Quah BS, Noraida R, et al.* A randomised controlled trial of glutamine-enriched neonatal parenteral nutrition in Malaysia. *Singapore Med. J.* 2011; 52 (5): 356.
16. *van den Berg A, van Elburg RM, Westerbeek EM, et al.* Glutamine-enriched enteral nutrition in very-low-birth-weight infants and effects on feeding tolerance and infectious morbidity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81: 1397–1404.
17. *Ong EG, Eaton S, Wade AM, et al.* Randomized clinical trial of glutamine-supplemented versus standard parenteral nutrition in infants with surgical gastrointestinal disease. *Br. J. Surg.* 2012; 99 (7): 929–938.
18. *Vaughn P, Thomas P, Clark R, Neu J.* Enteral glutamine supplementation and morbidity in low birth weight infants. *J. Pediatr.* 2003; 142 (6): 662–668.
19. *Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al.* A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Necrotizing Enterocolitis. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2012; 36 (5): 506–523.
20. *Moe-Byrne T, Wagner JVE, McGuire W.* Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD001457. DOI: 10.1002/14651858.CD001457.pub4.
21. *van der Schoor SRD, Schierbeek H, Bet PM, et al.* Majority of Dietary Glutamine Is Utilized in First Pass in Preterm Infants. *Pediatr. Res.* 2010; 67: 194–199.
22. *Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ.* Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2013; 60 (2): 367–389.
23. *Петров Д.В., Бобовник С.В., Каменская Е.Н., Щербакоева Е.А.* Эффективность применения глутамина в составе парентерального питания у новорожденных с сепсисом. *Общая реаниматология.* 2011; 1: 77–81.
24. *Li ZH, Wang DH, Dong M.* Effect of parenteral glutamine supplementation in premature infants. *Chin. Med. J. (Engl).* 2007; 120 (2): 140–144.
25. *Franz AR, Pohlandt F, Bode H, et al.* Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5,4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics.* 2009; 123 (1): 101–109.
26. *Cardoso LE, Falcao MC.* Nutritional assessment of very low birth weight infants: relationships between anthropometric and biochemical parameters. *Nutr. Hosp.* 2007; 22 (3): 322–329.
27. *Pawlik D, Lauterbach R, Hurkala J, Radziszewska R.* The effects of enteral administration of glutamine enriched solution in very low birth weight infants on reducing the symptoms of feeding intolerance. A prospective, randomized pilot study. *Med. Wieku Rozwoj.* 2012; 16 (3): 205–211.
28. *Wilson DC, McClure G, Dodge JA.* The influence of nutrition on neonatal respiratory muscle function. *Intensive Care Med.* 1992; 18 (2): 105–108.
29. *Li N, Neu J.* Glutamine deprivation alters intestinal tight junctions via a PI3-K/Akt mediated pathway in Caco-2 cells. *J. Nutr.* 2009; 139 (4): 710–714.