

<https://doi.org/10.36425/clinnutrit20778>

Глутамин и его производные в коррекции метаболических нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов (научный обзор)

В.М. Луфт¹, А.В. Дмитриев²

¹ Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Установлено, что ВИЧ-инфекция связана с прогрессирующим дефицитом L-глутамин, за которым следуют иммунная дисфункция, снижение массы тела и мышечной силы, морфологические нарушения и функциональная дезинтеграция кишечника, а также неврологические нарушения. Согласно современным представлениям, коррекция дефицита L-глутамин является одним из важных компонентов адъювантной терапии для ВИЧ-инфицированных пациентов в рамках общей стратегии поддержки питания. Эта мера помогает замедлить развитие СПИДа, уменьшить побочные эффекты антиретровирусной терапии и повысить ее эффективность.

Ключевые слова: L-глутамин, метаболизм, фармакологические эффекты, ВИЧ-инфекция, СПИД, иммунная дисфункция.

Для цитирования: Луфт В. М., Дмитриев А. В. Глутамин и его производные в коррекции метаболических нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов (научный обзор). *Клиническое питание и метаболизм*. 2020;1(1):27–35. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit20778>

Поступила: 03.02.2019 **Принята:** 10.03.2020

Glutamine and Its Derivatives in the Correction of Metabolic Disorders in HIV-Infected Patients (Review)

V.M. Luft¹, A.V. Dmitriev²

¹ Saint-Petersburg institute of emergency care n.a. I.I. Dzhanelidze, Saint Petersburg, Russian Federation

² Northwest Parenteral and Enteral Nutrition Association, Saint Petersburg, Russian Federation

It has been established that HIV-infection is associated with progressive deficiency of L-glutamine followed by immune dysfunction, reduced body mass and muscle strength, morphological disorders and functional disintegration of the intestine, as well as neurological disorders. According to current ideas, correction of L-glutamine deficiency is one of the important components of adjuvant therapy for HIV-infected patients within general nutritional support strategy. This measure helps to slow development of AIDS, reduce side effects of antiretroviral therapy and enhance effectiveness.

Keywords: L-glutamine, metabolism, pharmacological effects, HIV-infection, AIDS, immune dysfunction.

For citation: Luft VM, Dmitriev AV. Glutamine and Its Derivatives in the Correction of Metabolic Disorders in HIV-Infected Patients (Review). *Clinical nutrition and metabolism*. 2020;1(1):27–35. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit20778>

Received: 03.02.2019 **Accepted:** 10.03.2020

Парафармакологические эффекты L-глутамина

Исследования последних 15 лет свидетельствуют о всевозрастающем интересе к условно незаменимой аминокислоте L-глутамину. Широкий спектр фармакологических эффектов L-глутамина, в частности сохранение структуры слизистой оболочки кишечника; поддержка барьерной функции кишечника; уменьшение риска бактериальной транслокации; анаболическое воздействие на азотистый обмен; активация синтеза ДНК в Т-лимфоцитах и усиление бактерицидной функции нейтрофилов; снижение частоты инфекционных осложнений и микробной колонизации; выраженное антиоксидантное действие, позволяет отнести данную аминокислоту к категории нутриентов, обладающих определенными парафармакологическими свойствами, оказывающими прямое воздействие на структурно-функциональные и метаболические процессы организма [1]. С лекарственными (фармакологическими) средствами их роднит наличие специфических рецепторов и органов-мишеней, существование доказанной фармакокинетической модели при различных путях введения, дозозависимость эффектов и связанных с ними схем однократного и/или курсового введения.

Дефицит L-глутамина является одним из патофизиологических механизмов развития и прогрессирования иммунологических нарушений при ВИЧ-инфекции [2]. Дефициту L-глутамина придается большое значение и в развитии синдрома истощения, который может возникать на любой стадии заболевания и проявляется прогрессирующей редукцией функционально активной тощей массы тела, что ухудшает состояние пациентов, способствует присоединению оппортунистических инфекций и увеличению частоты осложнений специфической антиретровирусной терапии [2–6]. Как известно, антиретровирусная терапия сама может вносить определенный вклад в развитие нарастающей недостаточности питания и инфекционных осложнений у данной категории пациентов, что обусловлено присоединением синдрома нарушенного пищеварения в виде мальдигестии и мальабсорбции, а также повышенным риском транслокации условно-патогенной кишечной микрофлоры в системный кровоток на фоне повышения проницаемости слизистой оболочки кишечника [7]. По существующим в настоящее время представлениям, коррекция дефицита L-глутамина — один из важных компонентов адъювантной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов в рамках общей стратегии нутриционной поддержки [8–11].

Изменение метаболизма L-глутамина в условиях ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекцию можно рассматривать как пролонгированный во времени (хронический) метаболический стресс. Возникающий при этом дефицит L-глутамина обусловлен ускоренным метаболизмом иммунных клеток в острой и хронической стадиях инфекции [12]. Уровень глутамина в организме снижается у ВИЧ-инфицированных лиц даже при бессимптомном течении заболевания. Потеря тощей массы тела по мере перехода инфекции в стадию СПИДа и присоединения оппортунистических инфекций коррелирует с нарастающим снижением содержания в организме глутамина, что часто усугубляется явлениями мальабсорбции, лихорадкой и анорексией [12]. Показано также, что у пациентов с ВИЧ/СПИД наряду с нарушением абсорбции в кишечнике пищевых веществ (макро- и микронутриентов, включая L-глутамин) имеет место и повышение проницаемости его слизистой оболочки вне зависимости от наличия или отсутствия диареи, потери тощей массы тела, а также применения антиретровирусной терапии [13–15].

Общая схема изменения метаболизма L-глутамина при возникновении ВИЧ-инфекции по сравнению с обменом этой аминокислоты у здоровых лиц представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1, в условиях ВИЧ-инфекции происходит «вымывание» L-глутамина из депо скелетных мышц для поддержания достаточного его уровня в крови. Наряду с этим глутамин активно поглощается клетками иммунной системы при одновременном снижении его всасывания в кишечнике на фоне проводимой антиретровирусной терапии. Дефицит глутамина сопровождается снижением и антиоксидантной активности крови вследствие пониженного образования глутатиона. ВИЧ-инфекция приводит к тотальному дефициту L-глутамина в органах и тканях, усугубляющему развивающийся иммунодефицит. Нарастающие при этом саркопения, мальабсорбция, нарушение барьерной функции кишечника, которая, как правило, сопровождается транслокацией кишечных бактерий и их токсинов в кровь, развитие различных оппортунистических инфекций еще более усугубляют недостаточность барьерной функции кишечника, формируя тем самым порочный круг. Следует отметить, что мальабсорбция отмечается у 50% пациентов без наличия каких-либо симптомов нарушения функции желудочно-кишечного тракта и у 90% больных при развитии заболевания [12].

К сожалению, даже высокодозная антиретровирусная терапия у многих пациентов не приводит к нормализации иммунной функции и не снижает высокую потребность в L-глутамине. При обычной вирусной инфекции иммунная активация после лечения противовирусными препаратами сменяется нормализацией иммунной функции. В случае же ВИЧ-инфекции уровень иммунной активации достигает такой силы, что приводит к выраженному дефициту L-глутамина даже при достижении относительно благоприятной клинической картины.

Синдром истощения характеризуется совокупностью расстройств, проявляющихся прогрессирующей потерей массы тела более 5% в течение 3 мес или 10% в течение 6 мес, снижением индекса массы тела и развитием саркопении, что наиболее часто наблюдается на фоне лихорадки вследствие присоединения оппортунистических инфекций и/или диареи. При развитии саркопении у ВИЧ-инфицированных пациентов существенно снижаются резервы депонированного в мышцах L-глутамина, что в сочетании с неадекватным поступлением данной аминокислоты с пищей на фоне часто имеющей место у этих пациентов гипо- или анорексии приводит к снижению ее содержания в крови. При этом изменение метаболизма L-глутамина имеет определенную корреляцию со стадийностью (фазностью) развития ВИЧ/СПИДа и развивающейся нутритивной недостаточностью. Следует отметить, что снижение содержания в крови L-глутамина зачастую сопровождается повышением уровня миостатина, специфического белка, подавляющего рост и дифференцировку мышечной ткани [16]. Как свидетельствуют данные клинических исследований, повышение уровня миостатина у ВИЧ-инфицированных лиц — один из возможных механизмов развития саркопении [16, 17]. Требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение прямого или косвенного участия L-глутамина в этом патофизиологическом процессе.

Показана роль дефицита L-глутамина и в развитии неврологических нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов. Известно, что уже на ранних стадиях возникновения ВИЧ-инфекции отмечаются нарастающие поражения головного мозга и его оболочек, связанные с проникновением вируса из крови в мозг, а также нейропатии различной локализации, в формировании которых важную роль играют нарушения «глутамат-глутаминового цикла» [18–25]. В норме последний обеспечивает быстрый возврат глутамата из синапса, конверсию в астроцитах глутамата в глутамин, восстановление глутамата в нейрональной ткани, обеспечение нейронов метаболическим субстратом, а также

Рис. 1. Схема изменения метаболизма L-глутамина у здоровых и ВИЧ-инфицированных людей (по Н. Macintosh, 2007 [2])



«буферизацию» потенциально токсичного аммиака [26–28]. Дефицит глутамина в афферентных нервных структурах, особенно в условиях антиретровирусной терапии, способствует возникновению спонтанных нейропатических болевых ощущений в конечностях [10].

L-глутамин и его производные в адъювантной терапии ВИЧ-инфицированных лиц

По классификации E. Roth [29, 30] условно выделяют два типа клинических эффектов L-глутамин — нутритивные и ненутритивные. Под нутритивными эффектами подразумевается способность L-глутамин как аминокислоты и фармаконутриента вносить свой вклад в оптимизацию нутриционной поддержки (предшествующее, текущее и последующее парентеральное и/или энтеральное питание) пациентов с целью предупреждения развития синдрома истощения. Ненутритивные эффекты L-глутамин проявляются активацией синтеза ДНК в Т-лимфоцитах и усилением бактерицидной функции нейтрофилов, повышением клеточных механизмов устойчивости к хроническому окислительному стрессу, а также торможением транслокации бактерий из кишечника в кровь, что уменьшает риск присоединения оппортунистических инфекций.

O. Bushen и соавт. [9] в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании проанализировали действие различных доз L-глутамин и его дипептида L-аланил-L-глутамин у ВИЧ-инфицированных пациентов (начальная стадия СПИД без проявлений оппортунистических инфекций) на фоне проводимой антиретровирусной терапии (зидовудин, ламивудин, ставудин, диданозин, нелфинавир, невирапин). В исследование был включен 41 ВИЧ-инфицированный пациент с диареей и редукцией массы тела (потеря 10% тощей массы тела за 6 мес). Больные были рандомизированы в 4 группы. Каждый пациент из контрольной группы ($n = 9$) для обеспечения изонитрогенности с группами сравнения получал 46 г/день аминокислоты глицина как источника азота. Каждый из пациентов второй группы ($n = 11$) наряду с глицином (15 г/день) получал еще и L-глутамин в количестве 30 г/день. Третьей группе ($n = 11$) назначались малые дозы дипептида глутамин (L-аланил-L-глутамин, по 4 г/день) с глицином в дозе 42 г/день. Четвертая группа больных ($n = 10$) получала высокие дозы дипептида L-аланил-L-глутамин (44 г/день). Общая длительность терапии составила 7 дней. Анализ полученных результатов позволил авторам работы сделать следующие выводы:

- 1) L-глутамин и особенно дипептид L-аланил-L-глутамин в высоких дозах способствуют уменьшению уровня РНК ВИЧ под влиянием антиретровирусной терапии, что сопровождается более полным и длительным подавлением репликации вируса;
- 2) дипептид L-аланил-L-глутамин улучшает клиническое состояние у 89% пациентов, а L-глутамин — только у 38%;

- 3) дипептид L-аланил-L-глутамин в высоких дозах оказывает дозозависимое положительное действие в отношении диареи;
- 4) обе формы L-глутамин останавливают и предупреждают потерю массы тела;
- 5) L-глутамин в 64% случаев, а дипептид L-аланил-L-глутамин в 75% случаев усиливают всасывание антиретровирусных препаратов и дозозависимо увеличивают их содержание в крови на 13 и 14% соответственно.

R. Leite и соавт. [11] в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании (46 ВИЧ-инфицированных пациентов, средний возраст $37,3 \pm 3$ года, 36 мужчин и 10 женщин) анализировали влияние 10-дневного перорального введения L-аланил-L-глутамин (24 г/день, группа из 22 пациентов) в сравнении с плацебо (глицин 25 г/день, группа из 24 пациентов). Отдельной оценке подверглись 9 пациентов с предшествующей исследованию диареей. Хроматографически определялась почечная экскреция лактулозы и маннитола (показатели, характеризующие проницаемость кишечной стенки) до и после введения препаратов. Перед началом лечения и на 11-й день после его окончания регистрировались антропометрические и лабораторные данные, а также количество CD4-клеток и уровень вирусной нагрузки. Было отмечено, что на фоне введения дипептида L-глутамин значительно уменьшалась диарея, увеличивалась экскреция маннитола и уменьшалась экскреция лактулозы с мочой. Авторы делают вывод, что у ВИЧ-инфицированных пациентов нарушения функции кишечника и в частности абсорбционной его способности наиболее выражены при сопутствующей диарее. Введение L-аланил-L-глутамин улучшает функцию кишечника, абсорбцию и снижает диарею за счет восстановления функционального состояния клеток слизистой оболочки и увеличения абсорбционной поверхности кишечника (активация ранее функционально «выключенных» участков). Причем в течение первой недели на фоне как L-глутамин, так и L-аланил-L-глутамин наблюдается увеличение абсорбирующей поверхности кишечника, а в более поздние сроки — восстановление барьерной функции его слизистой оболочки [11].

Объяснение большей эффективности L-аланил-L-глутамин по сравнению с L-глутамин при их пероральном введении дано в работе R. Haggis и соавт. [31]. Фармакокинетическое исследование было проведено с участием 8 мужчин с применением эквивалентных по L-глутамину доз (60 мг/кг L-глутамин и 89 мг/кг дипептида L-аланил-L-глутамин). При введении указанных нутриентов наблюдалось ста-

статистически значимое их повышение в плазме крови с пиком концентрации на 30-й мин. При этом максимальное значение для L-глутамина составило 179 ± 61 мкмол/л, а для L-аланил-L-глутамина — 284 ± 84 мкмол/л. Возвращение концентрации L-глутамина в плазме к исходному уровню было отмечено ко 2-му и 4-му часу наблюдения соответственно. Средние площади под кривыми изменения концентрации составили для L-глутамина 127 ± 61 мкмол·час·л⁻¹, а для дипептида L-аланил-L-глутамина — 284 ± 154 мкмол·час·л⁻¹ (рис. 2).

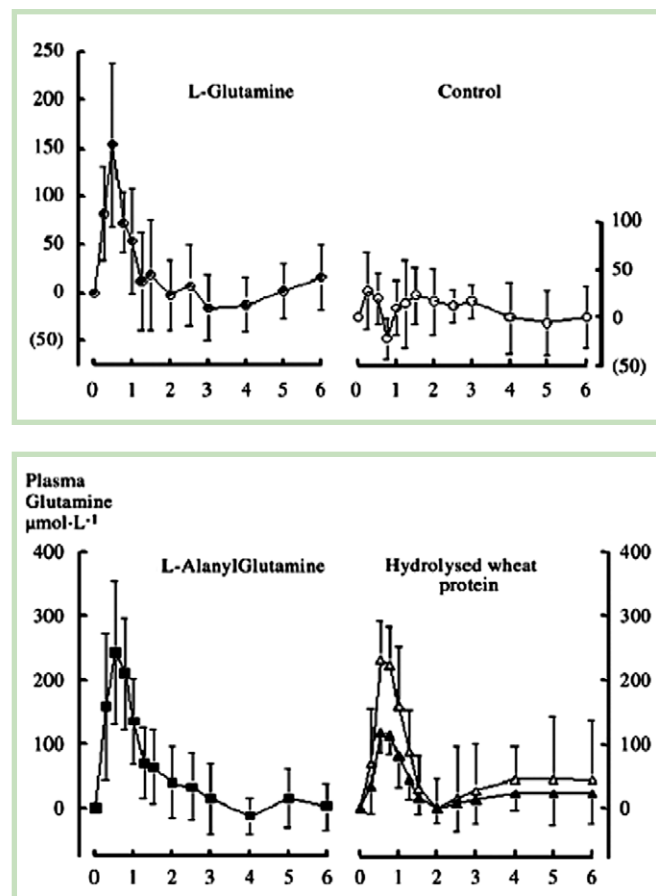
Эти данные свидетельствуют о значительно более высокой способности дипептида L-глутамина, чем L-глутамина, проникать через стенку кишечника и позволяют предполагать наличие в энтероцитах активной транспортной системы для дипептида.

Краткосрочное введение L-глутамина по определению не способно существенно повлиять на предупреждение и развитие синдрома истощения у больных ВИЧ/СПИД. В то же время более длительный курс лечения L-глутамином (3 мес по 40 г/день) приводил к увеличению массы тела ВИЧ-инфицированных в среднем на 2,2 кг, а клеточной массы тела — на 1 кг с возрастанием внутриклеточной воды [32].

Известно, что высокодозная антиретровирусная терапия сама может вызывать и усиливать диарею. F. Huffman и M. Walgren [33] показали, что L-глутамин (30 г/день) уменьшает выраженность диареи, обусловленной проведением антиретровирусной терапии (нелфинавир), и улучшает качество жизни пациентов. C. Neiser и соавт. [34] при сочетанном проведении антиретровирусной (нелфинавир или лопинавир) и нутритивной терапии с применением L-глутамина в аналогичной дозировке (30 г/день) у 35 мужчин с диареей в течение 12 нед также отметили уменьшение диареи, что позволило снизить дозу применяемого противодиарейного препарата (лоперамид). Применение L-глутамина как средства, снижающего диарею при проведении антиретровирусной терапии, рекомендовано и в педиатрической практике. Антидиарейный эффект L-глутамина, вызываемый химиотерапевтическими препаратами для лечения ВИЧ-инфицированных, отмечен и в международных рекомендациях по проведению антиретровирусной терапии в педиатрической практике [35].

Установлено, что L-аланил-L-глутамин способен как при внутривенном, так и при энтеральном его введении проникать через гематоэнцефалический барьер, а также снижать метаболические и дегенеративные нарушения в нервных клетках. M. Nageli и соавт. [36] в клинических исследованиях при продолжительной (5 дней) 24-часовой внутривенной ин-

Рис. 2. Динамика изменения концентрации L-глутамина в плазме крови здоровых добровольцев (мкмол·л⁻¹, ось ординат) после однократного введения (часы, ось абсцисс) L-глутамина 60 мг/кг (слева) и дипептида L-аланил-L-глутамина 89 мг/кг (левая часть правого графика)



фузии этого дипептида в высоких дозах (20%-й раствор Дипептивена по 0,75 г/кг в сутки) отметили значительное повышение содержания L-глутамина в мозговой ткани без изменения уровня глутамата. Предполагается, что механизмом защитного действия L-аланил-L-глутамина в отношении мозговой ткани может быть усиление образования и высвобождения глутатиона, который нейтрализует действие свободных кислородных радикалов. Такой механизм действия дипептида может иметь потенциально важное клиническое значение в предотвращении центральных нейротоксических эффектов вируса иммунодефицита [37].

В некоторых исследованиях показано, что L-глутамин обладает непосредственным анальгетическим действием. Более 30 лет назад P. Jain и N. Khanna [38] в своей работе «Оценка противовоспалительных и анальгетических свойств L-глутамина» на различных экспериментальных моделях термической, механической и химической боли

показали, что пероральное применение L-глутамин оказывает отчетливое противовоспалительное и болеутоляющее действие. Центральное болеутоляющее действие показано и для дипептидов L-глутамин. Так, L-глицил-L-глутамин (входит в состав энтеральной питательной смеси Интестамин) рассматривается как дериват бета-эндорфина, который может проникать через гематоэнцефалический барьер и усиливать анальгетическую активность опиатов [39]. При этом снижается зависимость от опиатов и скорость развития толерантности к ним. S. Savun и соавт. [40] рассматривают L-глицил-L-глутамин в качестве избирательного антагониста опиатов. Таким образом, анальгетические свойства L-глутамин и его дериватов, по-видимому, могут иметь практическое значение в общепринятой схеме лечения болевого синдрома при ВИЧ-инфекции [41].

Схемы использования L-глутамин и его производных для адъювантной терапии ВИЧ-инфекции включают сочетанное его применение с другими фармаконутриентами и пробиотиками. R. Clark и соавт. [8] в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучили влияние комбинации β -гидрокси- β -метилбутирата (3 г/день), глутамин и аргинин (по 14 г/день) на синдром истощения, обусловленный ВИЧ-инфекцией. За 8 нед курсового применения указанной смеси наблюдалось значительное увеличение как общей (на 3 кг; в контрольной группе — только на 0,37 кг), так и тощей (на 2,55 кг; в контрольной группе — снижение на 0,7 кг) массы тела. По данным S. Serrano-Villar и соавт. [42], L-глутамин в сочетании с пробиотиками способствует уменьшению системной воспалительной реакции у ВИЧ-инфицированных пациентов за счет позитивного изменения иммунного ответа в слизистой оболочке кишечника. Особенно эффективно лечение оказалось у пациентов со слабым ответом на антиретровирусную терапию.

Фармакоэкономические аспекты применения L-глутамин

Влияние L-глутамин на тощую массу тела и его способность предотвращать развитие синдрома истощения у ВИЧ-инфицированных пациентов отражены в статье L. Patrick [43]. По данным автора, ежедневное применение L-глутамин в дозе 40 г/сут способствует увеличению тощей массы тела на 1,8 кг в течение 12 нед, что вполне сопоставимо с действием рекомбинантного гормона роста человека (recombinant human growth hormone, rhGH), одобренного Управлением по санитарному над-

зору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) как наиболее эффективный препарат для лечения истощения при данном заболевании. При этом соотношение затрат составляло 1:30 (31 доллар США для перорального L-глутамин, 1000 долларов США для rhGH). Таким образом, включение L-глутамин и его дериватов в комплекс нутриционной поддержки ВИЧ-инфицированных пациентов рассматривается как финансово-сберегающая технология в комплексе их адъювантной терапии.

L-глутамин и глутаминовая кислота (L-глутамат)

Глутаминовая кислота в отличие от L-глутамин не рассматривается в качестве средства адъювантной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов. Вся доказательная база создана на основе исследований L-глутамин и его дипептидов. Принципиальные различия этих двух аминокислот достаточно велики [44]. L-глутамат (L-глутаминовая кислота) является наиболее распространенной внутриклеточной аминокислотой, тогда как L-глутамин — наиболее распространенной аминокислотой во внеклеточной жидкости. Кроме того, L-глутамат с большим трудом проникает через клеточные мембраны, что делает проблематичным устранение внутриклеточного дефицита этой аминокислоты во многих органах и тканях при дополнительном экзогенном ее введении в организм.

В противоположность этому, L-глутамин легко переносится внутрь клеток, включаясь во внутриклеточные метаболические процессы, в том числе через стадию образования L-глутамата. Но и внутриклеточные процессы метаболизма (как в качественном, так и в количественном отношении) L-глутамин и L-глутамата отличаются. Только часть экзогенно введенной глутаминовой кислоты превращается в L-глутамин (по разным данным, менее 20%). Значительная часть глутаминовой кислоты метаболизируется с образованием гамма-аминомасляной кислоты, орнитин и 2-оксоглутарата, которые не имеют свойств, характерных для L-глутамин. Таким образом, включение в состав аминокислотных растворов для нутриционной поддержки L-глутаминовой кислоты (L-глутамата) даже в высоких концентрациях обеспечивает исключительно дополнительное количество элементов пластического материала, но не воспроизводит специфические вышеперечисленные положительные нутритивные эффекты L-глутамин в отношении ВИЧ-инфекции и других критических состояний.

Обсуждение

В настоящее время можно считать установленным факт, что в условиях ВИЧ-инфекции имеет место прогрессирующий дефицит L-глутамин в большинстве органов и тканей организма, включая его депо в скелетных мышцах. После первоначального «вымывания» L-глутамин из депо и поступления его в кровяное русло в острой фазе заболевания наступает постепенное снижение его концентрации во всех органах и тканях за счет истощения эндогенных запасов и нарушения его экзогенного поступления. Дефицит L-глутамин способствует усугублению иммунной дисфункции, снижению тощей массы тела и мышечной силы, формированию неврологических нарушений (когнитивные расстройства, нейропатии), морфологическим нарушениям и дезинтеграции функциональной деятельности кишечника (торможение абсорбции нутриентов, диарея). Выраженность дефицита L-глутамин прямо коррелирует со стадийностью инфекционного процесса, приводя на поздних стадиях к присоединению различных оппортунистических инфекций и сепсису.

Как свидетельствуют экспериментальные и клинические исследования, введение L-глутамин и его производных (дипептидов L-аланил-L-глутамин и L-глицил-L-глутамин) может существенно снижать проявления ВИЧ-инфекции на разных стадиях заболевания, уменьшать выраженность иммунной дисфункции и патологических изменений в нервной системе, замедлять прогрессирование заболевания и предотвращать развитие оппортунистических инфекций. L-глутамин и дипептид L-аланил-L-глутамин дозозависимо улучшают у ВИЧ-инфицированных пациентов морфофункциональное состояние кишечника, уменьшают мальабсорбцию и диарею, что проявляется предотвращением или замедлением развития синдрома истощения. В профилактике последнего определенную роль играет прямое тормозящее влияние L-глутамин на образование миостатина в скелетной мускулатуре.

Весьма важно, что L-глутамин и его дипептиды не только уменьшают побочные эффекты антиретровирусной терапии, но и усиливают ее противовирусный эффект (усиление всасывания препаратов в кишечнике и возрастание концентрации в плазме крови). L-глутамин и особенно дипептид L-аланил-L-глутамин в высоких дозах способствуют уменьшению уровня РНК ВИЧ под влиянием антиретровирусной терапии, что сопровождается более полным и длительным подавлением репликации ВИЧ.

По биодоступности клеткам-мишеням L-глутамин и его производные, применяемые в клини-

ческой практике, в возрастающем порядке распределяются следующим образом: L-глутамин (энтерально) < L-глицил-L-глутамин (энтерально) < L-аланил-L-глутамин (энтерально) < L-аланил-L-глутамин (внутривенно). Рекомендуются суточные дозы составляют от 14 до 30 г при длительности введения 7–14 дней (в зависимости от стадии и выраженности заболевания).

Указанные выше клинические эффекты L-глутамин и его производных послужили основанием для включения его в комплекс адъювантной терапии ВИЧ-инфекции, а также формирования концепции ранней нутритивно-метаболической терапии ВИЧ-инфицированных с целью замедления перехода заболевания в стадию СПИД, снижения побочных эффектов антиретровирусной терапии и усиления ее эффективности. Своевременность назначения L-глутамин зависит от четкого налаживания рутинного скрининга трофологического статуса ВИЧ-инфицированных лиц и выявления тенденции непреднамеренной редукации массы тела, составляющей более 5% за 3 мес или 10% за 6 мес.

Заключение

Применение L-глутамин и его производных может дать значимый фармакоэкономический эффект и рассматривается в качестве финансово-сберегающей технологии в адъювантной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов. При этом влияние данной аминокислоты на тощую массу тела сопоставимо с эффектом рекомбинантного гормона роста при существенно более низкой стоимости. В целом экономия средств при использовании L-глутамин в лечении ВИЧ-инфицированных складывается из замедления у пациентов процесса перехода стадии ВИЧ-инфицирования в стадию СПИД, снижения частоты и выраженности оппортунистических инфекций, уменьшения расходов на лечение побочных эффектов антиретровирусной терапии и потребности в дорогостоящих стимуляторах мышечной функции.

Источник финансирования

Не указан.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Авторы внесли равноценный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Список литературы / Referens

1. Rajendram R, Preedy VR, Patel VB. Glutamine in clinical nutrition. *Springer New York Heidelberg Dordrecht London*. 2015. 521 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1932-1>.
2. Macintosh HD. The importance of glutamine and antioxidant vitamin supplementation in HIV. *Nemechek Health Renewal. Dedicated HIV Care*; 2007. Pp. 1–8.
3. Shabert JK, Wilmore DW. Glutamine deficiency as a cause of human immunodeficiency virus wasting. *Med Hypotheses*. 1996;46(3):252–256. doi: 10.1016/s0306-9877(96)90251-0.
4. Noyer CM, Simon D, Borczuk A, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of glutamine therapy for abnormal intestinal permeability in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:972–975. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00290.x.
5. Dudgeon WD, Phillips KD, Carson JA, et al. Counteracting muscle wasting in HIV-infected individuals. *British HIV Association HIV Medicine*. 2006;7(5):299–310. doi: 10.1111/j.1468-1293.2006.00380.x.
6. Ockenga J, Grimble R, Jonkers-Schuitema C, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Wasting in HIV and other chronic infectious diseases. *Clinical Nutrition*. 2006;25(2):319–329. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.016.
7. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2001;358(9290):1322–1327. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06413-3.
8. Clark RH, Feleke G, Din M, et al. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Parent Enteral Nutr*. 2000;24:133–139. doi: 10.1177/0148607100024003133.
9. Bushen OY, Davenport JA, Lima AB, et al. Diarrhea and reduced levels of antiretroviral drugs: improvement with glutamine or alanyl-glutamine in a randomized controlled trial in Northeast Brazil. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12):1764–1770. doi: 10.1086/421394.
10. Amara S. Oral Glutamine for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother*. 2008;42(10):1481–1485. doi: 10.1345/aph.1L179.
11. Leite RD, Lima NL, Leite CA, et al. Improvement of intestinal permeability with Alanyl-Glutamine in HIV patients: a randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(1):56–63. doi: 10.1590/s0004-28032013000100011.
12. Shabert JK, Wilmore DW. Glutamine deficiency as a cause of human immunodeficiency virus wasting. *Med Hypotheses*. 1996;46(3):252–256. doi: 10.1016/s0306-9877(96)90251-0.
13. Soares RL, Coura LC, Magalhães LF, et al. Study of the correlation between nutritional status and histomorphometric abnormalities of the jejunum mucosa in HIV infected patients. *Gastroenterol. Endosc Dig*. 1996;15:1–6.
14. Hsu JW, Pencharz PB, Macallan D, Tomkins A. Macronutrients and HIV/AIDS: a review of current evidence. WHO: Department of Nutrition; 2005. 19 p.
15. Drain PK, Kupka R, Mugusi F, Fawzi WW. Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):333–345. doi: 10.1093/ajcn/85.2.333.
16. Bonetto A, Penna F, Minero VG, et al. Glutamine prevents myostatin hyperexpression and protein hypercatabolism induced in C2C12 myotubes by tumor necrosis factor- α . *Amino Acids*. 2011;40(2):585–594. doi: 10.1007/s00726-010-0683-3.
17. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(3):143–151. doi: 10.1007/s13539-011-0035-5.
18. Макаров А.Ю., Чикова Р.С., Улюкин И.М., Помников В.Г. Неврологические синдромы при ВИЧ-инфекции // *Неврологический журнал*. — 2004. — Т. 9. — № 5. — С. 45. [Makarov AYu, Chikova RS, Ulyukin IM, Pomnikov VG. Neurological syndromes of HIV infection. *Journal of neurology*. 2004;9(5):45. (In Russ).]
19. Ferrari S, Vento S, Monaco S, et al. Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(2): 213–219. doi: 10.4065/81.2.213.
20. Соловьева Е.Т., Дубовская С.С. ВИЧ-инфекция в неврологической практике: актуальные вопросы // *Острые и неотложные состояния в практике врача*. — 2010. — № 2. — С. 46–51. [Solov'eva ET, Dubovskaia SS. VICH-infektsiia v nevrologicheskoi praktike: aktual'nye voprosy. *Ostrye i neotlozhnye sostoiianiia v praktike vracha*. 2010;(2):46–51. (In Russ).]
21. Erecinska M, Zaleska M, Nelson D, et al. Neuronal glutamine utilization: glutamine/glutamate homeostasis in synaptosomes. *J Neurochem*. 1990;54(6):2057–2069. doi: 10.1111/j.1471-4159.1990.tb04911.x.
22. Daikhin Y, Yudkoff M. Compartmentation of brain glutamate metabolism in neurons and glia. *J Nutr*. 2000; 130(4S Suppl):1026S–1031S. doi: 10.1093/jn/130.4.1026S.
23. Gras G, Porcheray F, Samah B, Leone C. The glutamate-glutamine cycle as an inducible, protective face of macrophage activation. *J Leukoc Biol*. 2006;80(5):1067–1075. doi: 10.1189/jlb.0306153.
24. Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol*. 2011;18(3):527–534. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03291.x.
25. Wright E. Neurocognitive impairment and neuroCART. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6(4):303–308. doi: 10.1097/COH.0b013e3283477c46.
26. Takahashi M, Billups B, Rossi D, et al. The role of glutamate transporters in glutamate homeostasis in the brain. *J Exp Biol*. 1977;200(Pt 2):401–409.
27. Danbolt NC. The high affinity uptake system for excitatory amino acids in the brain. *Prog Neurobiol*. 1994;44(4): 377–396. doi: 10.1016/0301-0082(94)90033-7.
28. Breitbart W. A clinical guide to supportive and palliative care for HIV/AIDS. Chapter 4: Pain, HIV/AIDS Bureau, Health Resources and Services Administration, U.S. Department of Health and Human Services; 2003.

29. Roth E. Immune and cell modulation by amino acids. *Clin Nutr.* 2007;26(5):535–544. doi: 10.1016/j.clnu.2007.05.007.
30. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr.* 2008;138(10):2025S–2031S. doi: 10.1093/jn/138.10.2025S.
31. Harris RC, Hoffman JR, Allsopp A, Routledge NB. L-glutamine absorption is enhanced after ingestion of L-alanylglutamine compared with the free amino acid or wheat protein. *Nutr Res.* 2012;32(4):272–277. doi: 10.1016/j.nutres.2012.02.003.
32. Shabert JK, Winslow C, Lacey JM, Wilmore DW. Glutamine-antioxidant supplementation increases body cell mass in AIDS patients with weight loss: a randomized, double-blind controlled trial. *Nutrition.* 1999;15(11–12):860–864. doi: 10.1016/s0899-9007(99)00213-0.
33. Huffman FG, Walgren ME. L-glutamine supplementation improves nelfinavir-associated diarrhea in HIV-infected individuals. *HIV Clin Trials.* 2003;4(5):324–329. doi: 10.1310/BFDT-J2GH-27L7-905G.
34. Heiser CR, Ernst JA, Barrett JT, et al. Probiotics, soluble fiber, and L-Glutamine (GLN) reduce nelfinavir (NFV)- or lopinavir/ritonavir (LPV/r)-related diarrhea. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2004;3(4):121–129. doi: 10.1177/154510970400300403.
35. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. August 11, 2011. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines003005.pdf>.
36. Nageli M, Fasshauer M, Sommerfeld J, et al. Prolonged continuous intravenous infusion of the dipeptide L-alanine-L-glutamine significantly increases plasma glutamine and alanine without elevating brain glutamate in patients with severe traumatic brain injury. *Critical Care.* 2014;18(4):139–150. doi: 10.1186/cc13962.
37. Pires VL, Souza JR, Guimarães SB, et al. Preconditioning with L-alanyl-L-glutamine in a Mongolian gerbil model of acute cerebral ischemia/reperfusion injury. *Acta Cir Bras.* 2011;26 (Suppl 1):14–20. doi: 10.1590/s0102-86502011000700004.
38. Jain P, Khanna NK. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic properties of L-Glutamine. *Agents Actions.* 1981;11(3):243–249. doi: 10.1007/bf01967621.
39. Owen MD, Unal CB, Callahan MF, et al. Glycyl-glutamine inhibits the respiratory depression, but not the antinociception, produced by morphine. *Am J Physiol.* 2000;279(5):R1944–R1948. doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.5.R1944.
40. Cavun S, Goktalay G, Millington WR. Glycyl-glutamine, an endogenous β -endorphin-derived peptide, inhibits morphine-induced conditioned place preference, tolerance, dependence, and withdrawal. *J Pharmacol Experim Ther.* 2005;315(2):949–958. doi: 10.1124/jpet.105.091553.
41. Krashin DL, Merrill JO, Trescot AM. Opioids in the management of HIV-related pain. *Pain Physician.* 2012; 15(3 Suppl):ES157–ES168.
42. Serrano-Villar S, et al. Targeting gut mucosa in HIV+ subjects with prebiotics and glutamine: a pilot clinical trial. workshop: inflammation and chronic hepatitis/hiv infections: who is the driver? Milan, Italy; 2014.
43. Patrick L. Nutrients and HIV: Part Three — N-acetylcysteine, alpha-lipoic acid, L-glutamine, and L-carnitine. *Alternative Med Rev.* 2000;5(4): 290–305.
44. Newsholme Ph, Procopio J, Ramos Lima MM, et al. Glutamine and glutamate — their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem Funct.* 2003;21(1):1–9. doi: 10.1002/cbf.1003.

Информация об авторах

В.М. Луфт — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинического питания Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; e-mail: Lvm_asper@mail.ru; адрес: 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3
SPIN-код: 2003-5693

А.В. Дмитриев — д.м.н., клинический фармаколог, эксперт Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания; e-mail: avd.dmitriev@gmail.com