

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУТАМИНА В СОСТАВЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СЕПСИСОМ

Д. В. Петров², С. В. Бобовник¹, Е. Н. Каменская³, Е. А. Щербакова³

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск

² Архангельская областная детская клиническая больница им. П. Г. Выжлевецова

³ Архангельский городской родильный дом им. К. Н. Самойловой

Efficiency of Using Glutamine as a Component of Parenteral Nutrition in Neonates with Sepsis

D. V. Petrov¹, S. V. Bobovnik², E. N. Kamenskaya³, E. A. Shcherbakova³

¹ P. G. Vyzhlevtsev Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital

² North State Medical University

³ K. N. Samoilova Arkhangelsk City Maternity Hospital

Цель исследования — изучить влияние применения глутамина в составе парентерального питания на течение и исход сепсиса у новорожденных. **Материал и методы.** Одноцентровое проспективное контролируемое рандомизированное исследование. В исследование включено 66 новорожденных с диагнозом раннего или позднего неонатального сепсиса, с весом от 880 до 4180 грамм, в возрасте от 1 до 26 суток. В основной группе (31 ребенок) в программу парентерального питания включался дипептид глутамина. В контрольной группе (35 детей) проводилось стандартное аминокислотное обеспечение. **Результаты.** Уровень летальных исходов и длительность нахождения в отделении реанимации в группах не отличался. Однако в основной группе значительно ниже было общее время госпитализации: 28 суток по сравнению с 47-и сутками в контрольной. Длительность искусственной вентиляции легких и продолжительность СРАР в обеих группах статистически достоверно не отличались. В основной группе быстрее удавалось достичь 50% калоража за счет энтерального кормления (12 суток по сравнению с 14,5 сутками в контрольной группе). Также в основной группе достоверно ниже была длительность проведения полного парентерального питания (10 суток по сравнению с 13,5 сутками в контрольной группе), инфузионной терапии (13 суток по сравнению с 18,5 сутками в контрольной группе), ниже длительность стояния центрального венозного катетера (10 суток по сравнению с 13-и сутками в контрольной группе). В основной группе отмечено быстрое снижение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина. В динамике общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и уровня гемоглобина отличий не выявлено. Отмечен достоверно высокий уровень общего белка крови на 7-е и 14-е сутки исследования (52,9 г/л против 49,8 г/л). Динамика уровня мочевины значимо не отличалась. **Выводы.** Применение дипептида глутамина у новорожденных с сепсисом приводит к более быстрому становлению энтерального питания, сокращению длительности парентерального питания, инфузионной терапии, времени стояния центрального венозного катетера и снижению длительности госпитализации. Отмечено более быстрое снижение маркеров воспаления (С-реактивного белка и прокальцитонина), однако это не повлияло на длительность искусственной вентиляции легких, СРАР, инотропной терапии, длительность нахождения в отделении реанимации, частоту летального исхода. **Ключевые слова:** новорожденные, сепсис, парентеральное питание, глутамин.

Objective: to study the impact of using glutamine as a component of parenteral nutrition on the course and outcome of neonatal sepsis. **Subjects and methods.** This is a single centre prospective randomized controlled study that enrolled sixty-six 1-to-26-day babies weighing 880 to 4180 g, diagnosed as having early or late neonatal sepsis. Glutamine dipeptide was included into a parenteral nutrition protocol in the study group ($n=31$). Standard amino acid supplementation was made in the control group ($n=35$). **Results.** The frequency of fatal outcomes and the length of intensive care unit stay did not differ in the groups. However, in the study group, the total hospitalization time was much less than that in the control group (28 and 47 days, respectively). Both groups showed no statistically significant difference in the duration of mechanical ventilation and continuous positive airway pressure (CPAP). In the study group, 50% calorie intake due to enteral feeding could be achieved more promptly (12 versus 14.5 days in the control group). The study group had also a significantly shorter duration of complete parenteral nutrition (10 versus 13.5 days in the control group), infusion therapy (13 versus 18.5 days), and central venous catheter placement (10 versus 13 days). This group showed a rapider decline in the levels of C-reactive protein and procalcitonin. There were no differences in the time course of changes in the total count of white blood cells, neutrophils, platelets, and in that of hemoglobin. The significantly higher level of total blood protein was recorded on days 7 and 14 of the study (52.9 versus 49.8 g/l). The time course of changes in urea levels was significantly different. **Conclusion.** The use of

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Петров Дмитрий Владимирович
E-mail: archnicu@rambler.ru

glutamine dipeptide in neonatal infants with sepsis results in a prompter recovery of enteral nutrition and in reductions in the duration of parenteral feeding, infusion therapy, and hospitalization and in the time of central venous catheter placement. There was a faster decrease in inflammatory markers (C-reactive protein and procalcitonin); however, this failed to affect the duration of mechanical ventilation, CPAP, inotropic therapy, the length of intensive care unit stay, and the frequency of fatal outcomes. **Key words:** neonates, sepsis, parenteral nutrition, glutamine.

Несмотря на достижения последних лет, сепсис во всем мире остается одной из основных угроз жизни новорожденных, особенно с низкой и экстремально низкой массой тела [1, 2]. Так, в развитых странах, частота развития сепсиса среди новорожденных составляет от 2,0 до 6,6 на 1000 живорожденных, а среди детей с весом <1000 г достигает 20% [3, 4]. Сепсис остается одной из основных причин младенческой смертности, практически каждый десятый случай заболевания заканчивается летальным исходом [5]. Риск летального исхода у экстремально недоношенных новорожденных в 6,3–9,6 раз выше, чем у детей с весом более 1000 г и может достигать 50% [6, 7].

В отделении реанимации новорожденных АОДКБ им. П. Г. Выжлевецова ежегодно регистрируется 35–47 случаев как раннего, так и позднего неонатального сепсиса. Сепсис является ведущей причиной смертности в отделении, особенно среди новорожденных с экстремально низкой массой тела, составляя 30–35% летальных исходов. Одна из основных причин частоты и тяжести сепсиса у новорожденных — функциональная и анатомическая незрелость как иммунной системы, так и барьерной функции слизистых (в т. ч. кишечника) [8].

Глутамин — наиболее распространенная аминокислота в циркулирующей крови (0,5–0,8 ммоль/л), основной компонент пула свободных аминокислот в тканях, особенно, в скелетных мышцах. Глутамин играет важную роль в межсистемном транспорте азота; участвует в синтезе аминокислот и нуклеотидов; в поддержании кислотно-основного равновесия, а также служит предшественником для глутатиона — важного компонента внутриклеточного антиоксидантного механизма. Однако основными потребителями глутамина являются быстро делящиеся клетки, и в первую очередь, энтероциты и лимфоциты. При этом глутамин выполняет не только пластическую функцию, но является и основным окислительным «топливом», необходимым для осуществления тканевого дыхания, прежде всего, лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, играя, таким образом, важную роль в осуществлении барьерной функции кишечника [9].

В физиологических условиях у взрослых глутамин не является незаменимой аминокислотой, т.к. при необходимости быстро мобилизуется из мышечной ткани либо синтезируется *de novo*. При критическом состоянии, в частности, при сепсисе, потребление глутамина резко возрастает, синтез становится недостаточным и восполнение дефицита осуществляется, в основном, за счет разрушения мышечной ткани. Если же и этот механизм истощается, то, в первую очередь, страдают опять же энтероциты и лимфоциты, что приводит к нарушению целостности кишечного барьера и функциональной несостоятельности иммунной системы [10].

У новорожденных ситуация еще более осложняется. Резервные запасы глутамина у младенцев невелики. Учитывая, что основное его количество поступает через плаценту на поздних сроках беременности, у недоношенных новорожденных пул глутамина практически отсутствует. Из-за незрелости легочной ткани, одного из основных мест синтеза глутамина, скорость синтеза *de novo* у новорожденных также снижена, особенно при развитии инфильтративных изменений в легких [11].

Таким образом, дефицит глутамина играет важную роль в патогенезе сепсиса у новорожденного, приводя к развитию лимфопении, подавлению фагоцитоза [12], увеличивает риск развития язвенно-некротического энтероколита и бронхолегочной дисплазии [13].

Эффективность применения глутамина у взрослых при сепсисе и других критических состояниях не вызывает сомнения и относится к рекомендациям категории «А» [14]. В различных исследованиях доказана эффективность глутамина в плане снижения летальности и длительности госпитализации при сепсисе [15], снижении длительности парентерального питания и становления функции кишечника, улучшения показателей белкового обмена и функционального состояния иммунитета [16].

Исследований по применению глутамина у новорожденных гораздо меньше и данные об его эффективности остаются противоречивыми. С одной стороны, есть ряд исследований, отмечавших положительный эффект: снижение длительности госпитализации, частоты присоединения нозокомиальной инфекции [17] снижение интенсивности катаболических процессов, усиление репаративных процессов [18], снижение частоты развития язвенно-некротического энтероколита, сокращение длительности парентерального питания [19], искусственной вентиляции легких [20], снижение уровня провоспалительных интерлейкинов [21], улучшение клинических результатов после операций на желудочно-кишечном тракте [22]. При этом следует заметить, что часть этих исследований выполнены на небольшом количестве пациентов.

С другой стороны, в ходе двух самых больших многоцентровых рандомизированных исследований авторы пришли к выводу, что применение глутамина у новорожденных не влияло на частоту развития энтероколита, сепсиса, длительности госпитализации и летальности [23]; не улучшало исходы после хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте [24].

В связи с этим, высказываются мнения о необходимости дальнейших исследований у новорожденных с критическими состояниями [9, 25, 26].

Материал и методы

Одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование проводилось на базе отделения реанимации новорожденных АОДКБ имени П. Г. Выжлевецова в 2006–2009 гг.

Исследование было одобрено этическим комитетом Северного государственного медицинского университета.

В исследование включались все новорожденные, находящиеся на лечении в отделении, независимо от веса и срока гестации, которым на основании клинических, лабораторных и микробиологических данных был выставлен диагноз раннего или позднего неонатального сепсиса в качестве основного или сопутствующего диагноза.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие клинически значимых врожденных пороков развития или синдромов; тяжелое органическое поражение центральной нервной системы (церебральная ишемия 3-й степени с развитием комы, внутрижелудочковое кровоизлияние III–IV степени); терминальное состояние на момент постановки диагноза ($pH < 7,0$, стойкая брадикардия < 80 уд. в мин, $АД_{ср} < 30$ мм рт. ст., несмотря на проводимую инотропную терапию); отсутствие письменного согласия родителей ребенка.

При включении в исследование проводилась рандомизация пациентов методом конвертов на 2 группы по 35 пациентов. В основной группе в программу парентерального питания пациентов включался дипептид глутамин («Дипептивен», Fresenius Kabi, Германия) в объеме 20% от общего количества аминокислот, но не более 0,5 г/кг/сут. В контрольной группе аминокислотное обеспечение при парентеральном питании осуществлялось препаратом «Аминовен Инфант 10%» (Fresenius Kabi, Германия). В остальном, протоколы ведения детей были идентичными.

По окончании исследования были проанализированы истории болезни пациентов. В 3-х случаях отмечены нарушения протокола исследования; еще в одном случае — данные утеряны. В результате изучены 31 история болезни в основной группе и 35 — в контрольной группе (см. рисунок).

Объектом изучения были:

1. Клинические исходы: летальность, длительность нахождения в отделении реанимации новорожденных, общая длительность госпитализации, длительность проведения искусственной вентиляции легких, парентерального питания, стояния центрального венозного катетера.
2. Динамика лабораторных данных: лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты в периферической крови; уровень С-реактивного белка, прокальцитонин, общий белок, альбумин, мочевина в сыворотке.



Распределение больных по группам исследования.

Для большей объективизации анализ историй болезни проводился сотрудниками отделения реанимации новорожденных Архангельского городского роддома им. К. Н. Самойловой, не участвовавшими непосредственно в ведении пациентов. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 13.0 for Windows. Сравнение проводилось с помощью непараметрического теста Mann-Whitney и теста Колмогорова-Смирнова.

Результаты и обсуждение

В исследование включено 66 новорожденных с весом от 880 до 4180 г., в возрасте на момент включения от 1-х до 26-и суток: 31 ребенок в основной группе, и 35 детей — в контрольной. Статистически значимых различий между группами по демографическим показателям, тяжести состояния на момент начала исследования не обнаружено (см. табл. 1).

Уровень летальных исходов в обеих группах статистически достоверно не отличался: в основной группе умерло 3 детей — 1 ребенок от перфоративной формы язвенно-некротического энтероколита, 1 — от септического шока; 1 — от внутрижелудочкового кровоизлияния 4 степени; в контрольной группе умерло 2 детей от септического шока.

Длительность нахождения в отделении реанимации новорожденных также значимо не отличалась: 10 суток в основной группе против 11 суток — в контрольной группе. Однако в рабочей группе значительно ниже было общее время госпитализации: 28 суток по сравнению с 47 сутками в контрольной группе.

Отмечалась тенденция к снижению продолжительности искусственной вентиляции легких и СРАР в основной группе, однако статистически недостоверная: 120 и 48 часов в группе детей, получавших дипептивен по сравнению с 132 и 72 часами в контрольной группе, соответственно.

Отмечалось более раннее начало энтерального питания в основной группе: в ней 50% калоража за счет энтерального кормления удавалось достичь в среднем на 12-е сутки исследования по сравнению с 14,5 сутками в

контрольной группе. Благодаря этому значимо уменьшилась длительность проведения полного парентерального питания: 10 суток в рабочей группе по сравнению с 13,5 сутками в контрольной группе. Снизилась длительность инфузионной терапии до 13 суток в рабочей группе по сравнению с 18,5 сутками в контрольной, и, соответственно, длительность стояния центрального венозного катетера до 10 суток в рабочей группе против 13 суток в контрольной группе (см. табл. 2).

На момент начала исследования уровень С-реактивного белка статистически не отличался: $Md=24$ мг/л (CI: 27,5–94,6) в рабочей группе и $Md=24$ мг/л (CI: 17,9–66,4) в

Таблица 1

Сравнение клинических и демографических характеристик рабочей и контрольной групп

Показатель	Значения показателей в группах	
	рабочая	контрольная
Масса тела, г	2285±408 (Md=2480)	2121±405 (Md=1750)
Гестационный возраст, нед.	33,4±2 (Md=35)	33,0±1,8 (Md=32)
Оценка по Апгар на 1 мин, баллы	4,7±0,8 (Md=5)	4,7±0,7 (Md=5)
Оценка по Апгар на 5 мин, баллы	6,3±0,5 (Md=7)	6,3±0,5 (Md=7)
Возраст на момент начала исследования, сут	4,2±2,0 (Md=4)	2,9±1,7 (Md=3)
ИВЛ на начало исследования, <i>n</i>	24 пациента (74,7%)	26 пациентов (74,3%)
Интубационная терапия на начало исследования, <i>n</i>	27 пациентов (87,1%)	30 пациентов (85,7%)

Таблица 2

Клинические результаты (Md)

Показатель	Рабочая группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Количество летальных исходов	3/31	2/35	0,9
Длительность нахождения в отделении реанимации, сут.	10 (CI: 10,1–21,1)	11 (CI: 9,3–15,5)	0,93
Общая длительность госпитализации, сут.	28 (CI: 19,4–48,5)	47 (CI: 37,5–55,1)	0,07
Длительность ИВЛ, ч.	120 (CI: 93,9–254)	132 (CI: 110–271)	0,23
Длительность СРАР, ч.	48 (CI: 44–105)	72 (CI: 60–108)	0,59
50% ккал/сут.	12 (CI: 9,8–17,2)	14,5 (CI: 12,6–22,0)	0,08
Длительность парентерального питания, сут.	10 (CI: 9,2–20,2)	13,5 (CI: 12,6–21,2)	0,05
Длительность инфузионной терапии, сут.	13 (CI: 12,3–23,7)	18,5 (CI: 16,9–25,8)	0,05
Длительность стояния центрального венозного доступа, сут.	10 (CI: 8,9–14,2)	13 (CI: 11,1–15,6)	0,1

Примечание. * — из-за скошенного распределения вариационного ряда оценивалась его медиана — Md, а не среднее статистическое ± стандартное отклонение.

контрольной группе ($p=0,61$). Однако к 7-м суткам уровень С-реактивного белка оказался достоверно ниже у детей, которые получали дипептивен ($p=0,05$).

Аналогично, на начало исследования уровень прокальцитонина между группами не отличался (>10 нг/мл, $p=0,91$). Однако уже через 48 часов после начала терапии уровень прокальцитонина был достоверно ниже в рабочей группе ($p=0,009$).

В динамике общего количества лейкоцитов, количества нейтрофилов, тромбоцитов и уровня гемоглобина достоверных отличий не выявлено.

В группе новорожденных, получавших глутамин, отмечен достоверно более высокий уровень общего белка крови на 7-е и 14-е сутки исследования (Md=52,9 г/л против Md=49,8 г/л в контрольной группе, $p=0,05$).

Динамика уровня мочевины значимо не отличалась.

Наиболее значимым обнаруженным результатом нашего исследования оказалось существенное сокращение времени госпитализации, практически в 1,5 раза. При этом сократился, преимущественно, этап соматического отделения, т.к. длительность нахождения в отделении реанимации практически не отличалась в основной и контрольной группе. Не секрет, что после первичной стабилизации жизненно важных функций организма, именно налаживание полного энтерального питания зачастую является одной из труднейших задач выхаживания новорожденных, перенесших сепсис, особенно глубоко и экстремально недоношенных [27]. Такие дети нередко требуют длительного проведения парентерального питания, что, в свою очередь, требует

наличия центрального венозного катетера и чревато риском развития катетер-ассоциированной инфекции, других осложнений парентерального питания, не говоря уже об экономических и трудовых затратах [28].

На основании данных нашего исследования, можно предположить, что трудности становления энтерального питания у новорожденных, перенесших сепсис, вероятно, связаны, в том числе, и с дисфункцией и гибелью энтероцитов вследствие дефицита глутамина. Парентеральное введение глутамина у новорожденных с сепсисом способствует поддержанию функционирования кишечника и более быстрому становлению энтерального кормления.

В нашей работе мы предпочли именно парентеральный путь введения глутамина из-за того, что в критическом состоянии при сепсисе, и особенно септическом шоке, многим новорожденным невозможно осуществить энтеральное введение препарата. Однако ряд исследователей отмечают положительные результаты и при кормлении новорожденных смесями, обогащенными глутамином [19, 29, 30].

Нами отмечено быстрое снижение уровней С-реактивного белка и прокальцитонина в группе детей, получавших дипептивен, что сопоставимо с данными о снижении уровня провоспалительных интерлейкинов на фоне дотации глутамина, и может косвенно говорить о позитивном влиянии на функционирование иммунной системы [21]. Однако очевидных клинических результатов этого в виде снижения уровня летальности, получено не было, что, наверное, закономерно, учитывая тяжесть патологии, степень незрелости иммунной

системы новорожденных и влияние множества других факторов на частоту развития летального исхода.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что рамки нашего исследования не позволили оценить степень эффективности дипептивена у новорожденных с разной

степенью зрелости. Для этого необходимы более широкие многоцентровые исследования. Кроме того, на наш взгляд, необходимо изучить возможность сочетания энтерального и парентерального введения глутамина у новорожденных, провести более тщательную оценку экономической целесообразности включения глутамина в программу парентерального питания новорожденных с сепсисом.

Литература

1. *Afroza S.* Neonatal sepsis — a global problem: an overview. *Mymensingh Med. J.* 2006; 15 (1): 108–114.
2. *Sohn A. H., Garrett D. O., Sinkowitz-Cochran R. L. et al.* Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey. *J. Pediatr.* 2001; 139 (6): 821–827.
3. *Isaacs D., Barfield C. P., Grimwood K. et al.* Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. Australian Study Group for Neonatal Infections. *Med. J. Aust.* 1995; 162 (4): 198–201.
4. *Stoll B. J., Hansen N.* Infections in VLBW infants: studies from NICHD Neonatal Network. *Semin. Perinatol.* 2003; 27 (4): 293–301.
5. *Fanaroff A. A., Korones S. B., Wright L. L. et al.* Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998; 17 (7): 593–598.
6. *Beck-Sague C. M., Azimi P., Fonseca S. N.* Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13 (12): 1110–1116.
7. *Pereira S. M., de Almeida Cardoso M. H., Figueiredo A. L. et al.* Sepsis-related mortality of very low birth weight Brazilian infants: the role of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int. J. Pediatr.* 2009; 2009: 427–482.
8. *Levy O.* Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7 (5): 379–390.
9. *Parimi P. S., Kalhan S. C.* Glutamine supplementation in the newborn infant. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2007; 12 (1): 19–25.
10. *van der Hulst R. R., van Kreel B. K., von Meyenfeldt M. F. et al.* Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993; 341 (8857): 1363–1365.
11. *Hulsewe K. W., van der Hulst R. R., Ramsay G. et al.* Pulmonary glutamine production: effect of sepsis and pulmonary infiltrates. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (10): 1833–1836.
12. *Eaton S.* Impaired energy metabolism during neonatal sepsis: the effect of glutamine. *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62 (3): 745–751.
13. *Becker R. M., Wu G., Galanko J. A. et al.* Reduced serum amino acid concentrations in infants with necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr.* 2000; 137 (6): 785–793.
14. *Novak F., Heyland D. K., Avenell A. et al.* Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (9): 2022–2029.
15. *Griffiths R. D.* Outcome of critically ill patients after supplementation with glutamine. *Nutrition* 1997; 13 (7–8): 752–754.
16. *Ziegler T. R., Young L. S., Benfell K. et al.* Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116 (10): 821–828.
17. *Li Z., Wang D., Dong M.* Effect of parenteral glutamine supplementation in premature infants. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2007; 120 (2): 140–144.
18. *Kalhan S. C., Edmison J. M.* Effect of intravenous amino acids on protein kinetics in preterm infants. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2007; 10 (1): 69–74.
19. *van den Berg A., van Elburg R. M., Westerbeek E. A. 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 (6): 1397–1404.
20. *Lacey J. M., Crouch J. B., Benfell K. et al.* The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1996; 20 (1): 74–80.
21. *van den Berg A., van Elburg R. M., Vermeij L. et al.* Cytokine responses in very low birth weight infants receiving glutamine-enriched enteral nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 48 (1): 94–101.
22. *Pierro A., Eaton S.* Metabolism and nutrition in the surgical neonate. *Semin. Pediatr. Surg.* 2008; 17 (4): 276–284.
23. *Poindexter B. B., Ehrenkranz R. A., Stoll B. J. et al.* Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113 (5): 1209–1215.
24. *Albers M. J., Steyerberg E. W., Hazebroek F. W. et al.* Glutamine supplementation of parenteral nutrition does not improve intestinal permeability, nitrogen balance, or outcome in newborns and infants undergoing digestive-tract surgery: results from a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann. Surg.* 2005; 241 (4): 599–606.
25. *Романенко К. В., Аверин А. П., Романенко В. А.* Новые препараты для проведения парентерального питания. *Журн. интенс. медицины* 2006; <http://www.icj.ru/2006-02-07.html>.
26. *Tubman T. R., Thompson S. W., McGuire W.* Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 1: CD001457.
27. *Pawlik D., Lauterbach R.* Enteral nutrition in premature newborn infants with sepsis. *Med. Wieku Rozwoj.* 2008; 12 (4 Pt 1): 905–911.
28. *Chaudhary S., Kadam S.* Total parenteral nutrition in neonates. *Indian Pediatr.* 2006; 43 (11): 953–964.
29. *van den Berg A., van Zwol A., Moll H. A. et al.* Glutamine-enriched enteral nutrition in very low-birth-weight infants: effect on the incidence of allergic and infectious diseases in the first year of life. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2007; 161 (11): 1095–1101.
30. *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.

Поступила 17.12.10