© Грибакин С.Г., 2008

*С.Г. Грибакин*

# ВСКАРМЛИВАНИЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ

Компания «Фризленд Фудс», Москва

## Поиски и исследования, проведенные в XX веке

На протяжении XX века подходы к вскармливанию недоношенных детей (НД) существенно изменялись. Основные этапы были связаны с определением энергетической потребности НД, с изменяющимися подходами к использованию грудного молока (ГМ) для их вскармливания, с разработкой и созданием специальных смесей для преждевременно родившихся детей. Особое значение имело совершенствование методов питания, включая зондовое и парентеральное питание.

В начале XX века Grulee (1912) утверждал, что «... для кормления недоношенного ребенка существует только один продукт питания — и это грудное молоко. Любая попытка искусственного вскармливания таких детей обречена на неудачу. Это настолько очевидно, что появление какого-нибудь питания, кроме грудного молока, может быть обязано только сверхъестественному событию, а не результату человеческой деятельности» [1].

В самом начале XX столетия выхаживание НД находилось в зародышевом состоянии. Продуктом выбора, естественно, было ГМ, и практиковалось раннее начало кормления — сразу после рождения младенца. Такой подход пропагандировали S. Tanier и его ученик P. Budin, работавшие в L' Hopital Maternite в Париже. Будучи акушерами по специальности, эти два доктора фактически стали первыми клиницистами, уделявшими столь большое внимание условиям выхаживания и вскармливания НД.

В своей знаменитой лекции в 1907 г. P. Budin сформулировал основные подходы к обеспечению оптимальных условий для НД: согревание, защита от инфекции и питание [2]. Еще раньше, в 1887 г. другой французский врач P. Berthod предложил использование кувеза (La couveuse) и зондового питания (Le gavage) для выхаживания НД [3].

Благодаря современным для того времени физиологическим методам, основанным на закрытых системах, в которых регистрировалось потребление $O_2$ и выделение $CO_2$, уже в конце XIX века достаточно точно были определены энергетические потребности детей. А в 1897 г. Heubner определил энергетическую ценность ГМ, и в первые 20 лет XX века целый ряд исследователей изучали энергетическую потребность НД, предлагая цифры в широком диапазоне — от 95 до 160 ккал/кг/сут [цит. по 4]. В то время придерживались высоких цифр энергопотребления (150–200 ккал/кг/сут), полагая, что это наиболее предпочтительно и обеспечивает быстрые темпы нарастания веса.

В 1930-е годы благодаря сочетанию методов прямой и непрямой калориметрии Gordon и Levine весьма детально изучали энергетические потребности НД. Они обследовали детей с массой тела (МТ) при рождении от 1130 до 2220 г в возрасте от 10 до 44 дней после рождения. По их данным, суммарная энергетическая потребность составляет 120 ккал/кг/сут и складывается из 68 ккал/кг для катаболизма, 18 ккал/кг — за счет потерь с калом и 34 ккал/кг — как запас энергии (= анаболическая потребность). Среднесуточная прибавка массы тела у наблюдавшихся детей составляла 16 г/кг/сут [5]. Эти данные оказались настолько точны, что успешно прошли проверку временем.

Первый постоянно действующий медицинский центр для НД — Michael Reese Hospital — был открыт в 1913 г. в Чикаго. Его организовал доктор J. Hess, который также является автором первой в мире монографии, посвященной проблеме НД [6]. Hess справедливо полагал, что только ГМ является продуктом выбора для НД, а искусственные детские смеси того времени не являлись полноценной заменой ГМ, повышая уровень детской смертности.

Рекомендовалось начинать кормление спустя 12 ч после рождения и использовать ГМ от кормилицы (по современной терминологии, донорское ГМ). В первые 3 недели жизни младенца объем ГМ прогрессивно увеличивали от 140 до 200 мл/кг в сутки. В выпущенной автором монографии содержался раздел «Гигиена кормилицы» и были даны рекомендации по грудному вскармливанию НД. Кроме того, был описан метод зондового питания,

а для компенсации потерь жидкости через почки, кишечник, легкие и кожу было рекомендовано назначение жидкости или 1% лактозы. В случае необходимости искусственного вскармливания предлагался рецепт, состоящий из цельного и обезжиренного молока с добавлением сахара. Начиная с 4-х недель, детям давали рыбий жир (2 мл в сутки), а также препарат железа. Прикорм начинали вводить с 5 месяцев в виде каш.

В 1940-е годы в результате исследований Gordon и соавт. [7] начал происходить пересмотр отношения к искусственному вскармливанию НД. Авторами было проведено исследование, в ходе которого 122 недоношенных ребенка (МТ 1022–1996 г) получали три изокалорийных диеты, обеспечивающих 120 ккал/кг/сут. В 1-й группе дети получали ГМ, во 2-й — смесь на основе цельного коровьего молока (КМ) и в 3-й — на основе частично обезжиренного КМ. При приготовлении этих двух смесей их разводили водой и добавляли декстрин-мальтозу. У детей, получавших ГМ, среднесуточная прибавка МТ составила 12,5 г/кг/сут, а в двух других группах — 14,1 г/кг/сут и 15,7 г/кг/сут. Различия в полученных результатах объяснили более высоким содержанием белка в составе смесей, что привело впоследствии к более широкому распространению этого режима вскармливания.

В проведенных в 1943 г. исследованиях Benjamin et al. отмечено, что ГМ даже на фоне назначения витамина D не обеспечивает в необходимой степени оссификации костного скелета преждевременно родившегося ребенка и поэтому нуждается в обогащении кальцием и фосфором [8].

Позже, в 1970-е годы, Raiha и соавт. установили, что именно качество белка, а не его количество играет важную роль в питании НД [9]. В этих исследованиях дети получали или пулированное ГМ (с содержанием 1,0 г/100 мл белка), или одну из четырех изокалорийных молочных смесей (1,5 или 3,0 г/100 мл белка и 60:40 или 18:82 соотношение сывороточных белков к казеину). Хотя наибольшая прибавка массы тела была отмечена при вскармливании смесью с самым высоким содержанием белка (где достигалось потребление белка 4,5 г/кг в сутки), но среди этих детей были отмечены случаи азотемии, гипераммониемии и метаболического ацидоза. Темпы прибавки массы тела, равноценные скорости внутриутробного роста, не были достигнуты ни в одной из групп. Авторы высказали мнение, что ГМ столь же адекватно для НД, как и используемые в то время молочные смеси.

Еще начиная с 1940-х годов сформировалось мнение, что ГМ не может обеспечить темпы роста недоношенного ребенка, эквивалентные скорости внутриутробного роста. Оно дефицитно по содержанию белка, кальция, фосфора, натрия, железа, витаминов и микроэлементов. Позже, в 1977 г., в своем первом официальном отчете о пищевых потребностях НД Американская академия педиатрии отметила, что «...оптимальной диетой для недоношенного ребенка является такая диета, которая обеспечивает скорость роста, соответствующую третьему триместру внутриутробного развития, не вызывая при этом избыточной нагрузки на развивающиеся метаболические или экскреторные системы» [10].

### Грудное молоко и его обогатители

В 1980–1990-е годы были разработаны так называемые «обогатители», или «усилители» ГМ (Breast milk fortifiers). За рубежом их использование стало стандартом выхаживания детей с низкой МТ при рождении [11, 12]. Такие обогатители содержат специально подобранное количество белка, углеводов, витаминов и минеральных веществ и разработаны с учетом потребностей НД. При этом преследуется цель обеспечения темпов роста, близких к показателям внутриутробного роста плода [13, 14].

Современные исследования свидетельствуют о том, что от качества питания НД в первые недели жизни существенно зависит характер их последующего развития [15, 16]. В исследованиях Lucas и соавт. было показано, что индексы нервно-психического развития у НД, получавших стандартную молочную смесь для доношенных детей, в возрасте 18 мес существенно отставали от индексов развития детей, получавших специальную смесь для НД [17]. В дальнейшем те же авторы убедились в том, что эти различия сохранялись и в более старшем возрасте — в 7,5–8 лет [18]. Интеллектуальный коэффициент IQ у детей, которых в неонатальном периоде кормили ГМ, был в возрасте 7,5–8 лет на 8,3 пункта выше, чем у детей, не получавших ГМ, даже при внесении поправок на социальный статус и образовательные факторы. Еще в одном исследовании было показано, что, несмотря на более низкое содержание белка и энергии в ГМ, баллы психомоторного развития были выше, чем у детей, получавших стандартную смесь для доношенных детей [19].

Несмотря на то, что ГМ не вполне отвечает потребностям НД в ряде нутриентов, оно обладает рядом важных преимуществ, связанных как с нутритивной, так и биологической ценностью [20]. Например, по сравнению с молочными смесями ГМ обладает лучшей переносимостью, сокращает сроки необходимого парентерального питания (ПП), уменьшает риск развития некротического энтероколита (НЭК) [21].

Все эти данные позволили прийти к выводу, что использование обогащенного ГМ в отделениях 2-го этапа позволяет оптимизировать результаты выхаживания НД благодаря сочетанию тех преимуществ, которые обеспечивает вскармливание

материнским молоком, и тех, которые достигаются за счет более полноценной нутритивной поддержки.

Многочисленные исследования подтверждают, что обогащенное белком, энергией, витаминами и микроэлементами ГМ позволяет добиться целого ряда преимуществ, а именно:

- улучшение антропометрических показателей [22];
- повышение степени ретенции пищевых веществ [23];
- повышение минеральной плотности костей [24, 25];
- более благоприятный аминокислотный профиль сыворотки крови [26];
- повышение содержания протеинов плазмы, являющихся маркерами белкового обмена [27].

Использование обогащенного ГМ (ОГМ) в современных условиях борьбы за грудное вскармливание является чрезвычайно актуальным, поскольку способствует сохранению и стимуляции лактации у матери. В недавно опубликованном научном обзоре рассмотрены различные аспекты использования ОГМ [28].

Следует отметить, что в США и во многих европейских странах использование ОГМ является стандартом нутритивной поддержки детей с малой МТ при рождении [29].

### Специальные смеси для недоношенных детей

Как показывает клинический опыт, у большинства матерей после преждевременных родов отмечается гипогалактия, и эта ситуация усугубляется тем, что у детей снижен или отсутствует сосательный рефлекс, что еще в большей мере способствует угасанию лактации. В связи с этим возникла необходимость использования специальных смесей для НД. Начиная с 1980-х годов, во всем мире налажен промышленный выпуск специальных смесей для НД с очень низкой и экстремально низкой МТ. По сравнению со стандартными молочными смесями они имеют более высокое содержание белка (2,2 г/100 мл), натрия (1,5 мэкв/100 мл), кальция (150 мг/100 мл), фосфора (80 мг/100 мл) и витаминов, что наиболее адекватно соответствует потребностям НД. Иными словами, в меньшем объеме таких специальных продуктов содержится более высокая концентрация легко усваиваемых нутриентов. За счет такого состава удается обеспечить при объеме питания 150 мл/кг/сут примерно 3 г/кг/сут белка и 6,5 г/кг/сут жиров. В 1980-е годы был проведен целый ряд исследований, показавших благоприятное влияние смесей для НД на показатели роста и метаболический статус [30].

При их разработке были учтены особые потребности таких младенцев в энергии и пищевых веществах и, безусловно, принималась во внимание недостаточная зрелость пищеварительной системы, которая является лимитирующим фактором усвоения ряда важнейших нутриентов (лактозы, жиров, жирорастворимых витаминов и др.) [31].

*Таблица*

**Содержание нуклеотидов в грудном молоке, коровьем молоке и рекомендации ЕЭС***

| Нуклеотиды | Коровье молоко, мг/100 ккал | Грудное молоко, мг/100 ккал | Рекомендации ЕЭС, 1996 |
|---|---|---|---|
| АМФ | 0,4 | 1,1 | 1,5 |
| ЦМФ | 6,7 | 1,0 | 2,5 |
| ГМФ | | 0,2 | 0,5 |
| ИМФ | 0,3 | 0,5 | 1,0 |
| УМФ | | 0,7 | 1,8 |

* по данным [32].

Белковый компонент современных смесей для НД содержит преобладающее количество сывороточного белка (не менее 60%).

В состав наиболее современных специальных смесей включены нуклеотиды, что способствует более быстрому соматическому росту и укрепляет иммунную систему. Сведения о содержании нуклеотидов в ГМ и КМ, а также европейские рекомендации по их содержанию в детских молочных смесях, принятые в 1996 г., представлены в таблице.

В организме нуклеотиды выполняют роль регуляторов различных процессов биосинтеза. Несмотря на то, что в определенных количествах они могут синтезироваться в тканях организма и в обычных условиях не относятся к незаменимым нутриентам, следует принимать во внимание, что этот синтез является энергоемким и его объем ограничен, примером чего является напряженный синтез нуклеотидов в слизистой оболочке кишечника у новорожденных. Поэтому при определенных условиях, особенно при интенсивном росте, характерном для преждевременно родившихся детей, большое значение приобретают свободные нуклеотиды, получаемые с пищей [33].

Нуклеотиды положительно влияют на созревание клеток кишечного эпителия и способствуют лучшему формированию кишечных ворсинок, тем самым стимулируя процессы усвоения пищевых веществ. Подавляя развитие условно-патогенной микрофлоры, нуклеотиды оказывают позитивное влияние на формирование кишечного биоценоза. Введение нуклеотидов в детские смеси снижает частоту развития инфекционных диарей у детей первых месяцев жизни [34].

Исключительно важное значение имеет и жирнокислотный состав смесей для НД, прежде всего в связи с тем, что у них ограничен эндогенный синтез важнейших длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) — арахидоновой и докозагексаеновой [35]. Последние играют существенную роль в формировании структуры и

функций биологических мембран, являются эссенциальными компонентами фосфолипидов головного мозга, фоторецепторов сетчатки глаза.

Обязательным компонентом молочных смесей для НД является витаминоподобное вещество L-карнитин, участвующее в метаболизме жирных кислот.

Новые возможности открывает модуляция аминокислотного состава смесей для НД. Включение в состав смеси глутаминовой кислоты и аргинина активизирует процессы созревания слизистой оболочки кишечника и повышает эффективность усвоения пищевых веществ [36]. Аргинин вводится в состав смеси также в целях повышения биологической ценности белка и дополнительно способствует созреванию иммунной системы [37].

Аминокислота триптофан стимулирует продукцию серотонина, который в свою очередь необходим для развития головного мозга и является предшественником синтеза мелатонина, регулирующего смену суточных ритмов сна и бодрствования [38].

Свободная аминокислота таурин играет важную роль в развитии нервной ткани и головного мозга. Таурин необходим для синтеза новых тканей и способствует активной клеточной пролиферации, что особенно важно в перинатальном периоде. Таурин принимает участие в защите клеточных мембран против экзогенных токсинов, участвует в формировании зрительных элементов сетчатки глаза и в синтезе желчных кислот.

В углеводном компоненте, учитывая низкие показатели активности тонкокишечной лактазы у преждевременно родившихся детей, содержание лактозы несколько снижено во избежание избыточной нагрузки на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [39]. Помимо лактозы, в смеси для НД обычно вводится полимер глюкозы — декстринмальтоза.

Введение в состав смеси пищевых волокон — галактоолигосахаридов (ГОС) обеспечивает хорошие бифидогенные свойства специальных продуктов, способствуя росту собственных бифидобактерий в кишечнике ребенка, что особенно важно для незрелых детей, учитывая высокую частоту дисбиотических нарушений.

В качестве примера постоянной работы по совершенствованию состава продукта можно привести изменение состава смеси Фрисопре производства голландской компании «Фризленд Фудс» на протяжении одного десятилетия. Уже к середине 90-х годов этот продукт содержал ДЦПНЖК (арахидоновую и докозагексаеновую), что было весьма инновационным для того времени. С начала XXI века производитель одним из первых в Европе обогатил нуклеотидами смесь для НД. В настоящий момент смесь Фрисопре имеет уникальный аминокислотный состав с повышенным содержанием глутамина, аргинина, триптофана, содержит ДЦПНЖК и среднецепочечные триглицериды, а также нуклеотиды и пребиотики.

Введение специализированного продукта в рацион ребенка следует осуществлять постепенно с учетом индивидуальной переносимости в течение 5–7 дней. Искусственное вскармливание такой смесью следует продолжать до достижения ребенком МТ около 3000 г с последующим постепенным переходом (в течение 1 месяца) на стандартную смесь [40]. В дальнейшем при необходимости (глубокая недоношенность, малая прибавка МТ), смеси для НД могут оставаться в рационе малыша на протяжении нескольких месяцев в небольшом объеме (1–2 кормления). При этом обязательным является расчет рационов питания не только по калорийности, но и по содержанию в нем основных пищевых веществ (особенно белка).

### Алгоритм вскармливания недоношенных детей

Большой вклад в разработку вопросов отечественной неонатальной нутрициологии внесли работы Г.В. Яцык и сотрудников, посвященные совершенствованию методов энтерального питания, организационным основам банков ГМ, опыту применения специальных смесей для НД, диетотерапии детей с дисфункциями ЖКТ [41, 42].

Современный алгоритм вскармливания НД предложен В.А. Скворцовой и соавт. [43]. В нем предусматривается при наличии достаточного объема лактации у матери использование ГМ — либо с добавлением ОГМ, либо с добавлением смесей-гидролизатов на основе сывороточных белков. Несмотря на очевидную практическую пользу от применения смесей-гидролизатов, не следует забывать, что изначально они разрабатывались для других показаний и по ряду параметров не вполне соответствуют потребностям НД, поэтому не рассчитаны на длительное применение.

При невозможности использования женского молока продуктом выбора является специализированная смесь для НД. Ассортимент таких смесей в настоящее время достаточно широк. Наиболее современные смеси для НД выполняют не только функцию источника всего комплекса макро- и микронутриентов, но и обладают рядом важных биологических свойств, поскольку содержат нуклеотиды, арахидоновую и докозагексаеновую жирные кислоты, пребиотики, что вполне соответствует понятию «биологическая адаптация» [44 ].

### Минимальное энтеральное питание (трофическое питание)

Регуляция согласованной секреторной и моторной деятельности ЖКТ представляет собой сложнейший процесс и осуществляется благодаря собственной нервной и эндокринной системам пи-

щеварительного тракта [45]. Бездействие этой системы регуляции быстро приводит к серьезным последствиям. С учетом этого Bauman в 1960 г. была предложена концепция «трофического питания» (ТП), под которым понимают небольшие объемы пищи (от 1 до 20 мл/кг/сут), которые начинают вводить находящемуся в тяжелом состоянии недоношенному младенцу, не имеющему противопоказаний для энтерального питания, в первые сутки жизни. Поскольку объем ТП невелик, то основная потребность в нутриентах и жидкости покрывается за счет ПП.

Благодаря осуществлению ТП удается:

- добиться улучшения переносимости кормлений;
- стимулировать перистальтику кишечника;
- повысить объем потребления питательных веществ.

Согласно данным Berseth et al. [46], ТП в небольших объемах способствует снижению риска НЭК у детей с экстремально низкой МТ благодаря улучшению трофики и перистальтики кишки. Между тем, до сих пор не существует общепринятых рекомендаций по увеличению объема ТП, и нужны дальнейшие исследования по определению безопасной скорости расширения объема питания [47]. Как отмечает М.Е. Пруткин, «начало и продолжение раннего ТП зачастую сдерживается появлением примеси зелени в желудочном аспирате или наличием остаточного объема в желудке перед очередным кормлением». Согласно Michatsch et al. [48] , наличие остаточного объема менее 5 мл/кг и примеси зелени при отсутствии прочих симптомов НЭК (вздутие живота, отсутствие перистальтики кишечника, пневматоз на рентгенограмме) не должно служить поводом к отмене ТП.

### Парентеральное питание недоношенных детей

История вскармливания НД в XX веке была бы неполной без упоминания такого важного и сложного компонента нутритивной поддержки, как полное ПП (ППП). Это стало возможным после того, как в 1960-е годы научились катетеризировать центральные вены, а несколько позже — устанавливать тонкий центральный катетер в периферические вены. В классической работе Dudrick и соавт. описан случай ППП у ребенка с атрезией тонкой кишки в течение 44 дней. С появлением жировых эмульсий в конце 1970-х годов ПП приобрело завершенный вид и позволило обеспечить адекватный рост глубоко НД.

В настоящее время ППП стало неотъемлемой частью нутритивной поддержки глубоко НД [49, 50]. Только благодаря ПП удается обеспечить доставку в организм питательных веществ в тех случаях, когда проведение энтерального питания невозможно (НЭК, атрофия пищевода, кишечная непроходимость и др.). Большинство детей с очень низкой МТ и все дети с экстремально низкой МТ нуждаются в ПП. Не имея возможности подробно остановиться на этом важнейшем и сложнейшем виде нутритивной поддержки НД, можем сослаться на работы Е.Н. Байбариной, А.Г. Антонова, М.Е. Пруткина и других экспертов по этой проблеме.

### Заключение

При назначении питания недоношенному ребенку перед врачом стоят три непростых вопроса: чем, когда и как кормить такого незрелого младенца? История неонатальной нутрициологии насчитывает около 100 лет. За это время кардинально изменились подходы и возможности вскармливания преждевременно родившихся детей. Для детей, находящихся в критическом состоянии, разработаны принципы парентерального и зондового питания. В тех случаях, когда у матери после преждевременных родов удается сохранить лактацию, оправданным подходом является использование так называемых обогатителей ГМ. В тех же случаях, когда вскармливание ГМ не представляется возможным, важную роль играют «наукоемкие» продукты детского питания — специальные смеси для НД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Grulee CG.* Infant feeding. W.B.Saunders, Philadelphia, 1912.

2. *Budin P.* The nursling: the feeding and hygiene of premature and full-term infants (translated by WJ Maloney). London, UK: Caxton Publishing Co., 1907.

3. *Berthod P.* La couveuse et le gavage a la Maternite de Paris. Ed. G. Rougier. Paris, France: Doctoral thesis, 1887.

4. *Nichols BL.* The evolution of research techniques in premature infant nutrition. In: Nutrition of the low birthweight infant. Eds. Salle BI, Swyer PR. New York: Vevy/Raven Press, 1993: 31–41.

5. *Gordon HH, Levine SZ, Deamer WC et al.* Respiratory metabolism in infancy and childhood. Daily energy requirements of premature infants. Am. J. Dis. Child. 1940; 59:1185–1202.

6. *Hess JH.* Premature and congenitally diseased infants. Lea & Febiger, Philadelphia, 1922: 107–204.

7. *Gordon HH, Levine SZ, McNamara H.* Feeding of premature infants. A comparison of human and cow s milk. Am. J. Dis. Child. 1947; 73:442–452.

8. *Benjamin MH, Gordon HH, Marples E.* Calcium and phosphorus requirements of premature infants. Am. J. Dis. Child. 1943; 65: 412–425.

9. *Raiha N, Heinonen K, Rassin DK et al.* Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants: Metabolic responses and effect on growth. Pediatrics. 1976; 57: 659–684.

10. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional Needs of Low-Birth-Weight Infants. Pediatrics. 1977; 60: 519.

11. *Modanlou HD, Lim MO, Hansen J et al.* Growth, biochemical status and mineral metabolism in very-low-birth-weight infants receiving fortified preterm human milk. J. Pediatr. Gastrenterol. Nutr. 1986; 5:762–767.

12. *Greer FR, McCormick A.* Improved bone mineralisation and growth in premature infants fed fortified own mother·s milk.

J Pediatr. 1988; 112: 961–969.

13. *Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M et al.* Growth, nutrient retention, and metabolic response of low-birth-weight infants fed supplemented and unsupplemented preterm human milk. Am. J. Clin. Nutr. 1990; 52: 254–262.

14. *Schanler RJ. Abrams SA.* Postnatal attainment of intrauterine accretion rates in low birth weight infants fed fortified human milk. J. Pediatr. 1995; 126: 441–447.

15. *Lucas A, Morley R, Cole TJ et al.* Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. Lancet. 1992; 339: 261–264.

16. *Lucas A, Fewtrell MS, Morley R et al.* Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. Am. J. Clin. Nutr. 1996; 64:142–151.

17. *Lucas A, Morley R, Cole TJ et al.* Early diet in preterm babies and developmental status in 18 months. Lancet. 1990; 335: 1477–1481.

18. *Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM.* A randomised multicentre study on human milk versus formula and later development in preterm infants. Arch. Dis. Child. 1994; 70: 141–146.

19. *Horwood LJ, Darlow BA, Mogridge N.* Breast milk feeding and cognitive ability at 7–8 years. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. 2001; 84: 23–27.

20. *Schanler RJ.* Human milk fortification for premature infants. Am. J. Clin. Nutr. 1996; 64:249–250.

21. *Moro G, Minoli I.* Fortification of human milk. In: Nutrition of the very low birth weight infant. Eds. Ziegler E, Lucas A, Moro G. Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999; 43: 81–89.

22. *Ronnholm KA, Perheentupa J, Siimes MA.* Supplementation with human milk protein improves growth of small premature infants fed human milk. J. Pediatr. 1986; 77:649-653.

23. *Schanler RJ.* Human milk feeding and fortification of human milk for premature infants. Semin Perinatol. 2007; 31 (2): 43–48.

24. *Schanler RJ, Garza C.* Improved mineral balance in very low birth weight infants fed fortified human milk. J. Pediatr. 1988; 112:452–456.

25. *Greer FR, McCormick A.* Improved bone mineralization and growth in premature infants fed fortified own mother·s milk. J. Pediatr. 1988; 112(6): 961-969.

26. *Polberger SK, Axelsson I, Raiha N.* Amino acid concentrations in plasma and urine in very low birth weight infants fed protein-unenriched and enriched human milk. J. Pediatr.1990; 86: 909–915.

27. Pollberger S, Raiha N, Juvonen P et al. Individualized protein fortification of human milk for preterm infants: comparison of ultrafiltrated human milk, protein and bovine milk fortifier. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1999; 29: 332-338.

28. *Дуленков А.Б., Мухина Ю.Г., Гераськина В.П., Потапова О.В.* Новые возможности использования обогатителей грудного молока в практике выхаживания маловесных детей. Вопр. практ. педиатрии. 2008; 4: 38-46.

29. *Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, et al.* ESPGHAN Committee on Nutrition. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2006; 42 (5): 596–603.

30. *Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Лукоянова О.Л. и др.* Современные тенденции проблемы вскармливания недоношенных детей. Вопр. совр. педиатрии. 2005; 2: 80-86.

31. *Mihatsch WA, von Schoenach P, Dehne N et al.* Randomized multicenter trial of two different formulas for very early enteral feeding advanced in extremely-low-birth-weight infants. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2001; 33 (2): 155–159.

32. *Грибакин С.Г., Казакова С.Н., Андреева А.В.* Значение нуклеотидов в питании детей грудного возраста. Вопр. практ. педиатрии. 2006; 1: 70–74.

33. *Leach JL, Baxter JH, Molitor BE et al.* Total potentially available nucleosides of humans milk by stage of lactation. Am. J. Clin. Nutr. 1995; 61: 1224–1230.

34. *Carver JD, Walker WA.* The role of nucleotides in human nutrition. Nutr. Biochem. 1995; 6: 58–72.

35. *Sellmayer A, Kolezko B.* Long-chain polyunsaturated fatty acids and eicosanoids in infants — physiological and pathophysiological aspects and open questions. Lipids. 1999; 34 (2): 199–205.

36. *Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B et al.* Intestinal glutamate metabolism. J. Nutr. 2000; 130: 978–982.

37. Enzymes of arginine metabolism. J. Nutr. 2003; 134 (10): 2743–2747.

38. *Schaechter J, Wurtman R.* Serotonin release varies with tryptophan levels. Brain Res. 1990; 532: 203–210.

39. *Auricchio S, Rubino A, Murset G.* Intestinal Glycosidase Activities in the Human Embryo, Fetus and Newborn. Pediatrics. 1965; 35: 944.

40. *Чабаидзе Ж.Л., Большакова А.М., Дуленков А.Б., Дементьев А.А.* Применение адаптированной смеси Фрисопре при выхаживании недоношенных детей. Вопр. гинекол., акушерства перинатол. 2005; 5–6: 64–68.

41. *Грибакин С.Г., Нетребенко О.К., Студеникин В.М., Скворцова В.А.* Принципы вскармливания недоношенных и новорожденных детей. НПО Союзмединформ, Обзорная информация. М., 1989.

42. *Беляева И.А., Яцык Г.В., Боровик Т.Э., Скворцова В.А.* Комплексные подходы к лечению и реабилитации детей с дисфункциями желудочно-кишечного тракта. Вопр. совр. педиатрии. 2006; 3: 78–82.

43. *Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Яцык Г.В. и др.* Вскармливание недоношенных детей. Леч. врач. 2006; 2: 64–68.

44. Грибакин С.Г. Пути биологической адаптации заменителей женского молока. Вопр. практ. педиатрии. 2008; 2: 39–45.

45. *Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Грибакин С.Г. и др.* Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся синдромом рвоты и срыгиваний у детей грудного возраста. Вопр. совр. педиатрии. 2003; 1: 62–66.

46. *Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU.* Prolonging Small Feeding Volumes Early in Life Decreases the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics. 2003; 111 (3): 671–672.

47. *Пруткин М.Е.* Роль смесей на основе гидролизата белка для профилактики и лечения язвенно-некротического энтероколита у недоношенных новорожденных. РМЖ. 2005; 3: 170–172.

48. *Mihatsch WA, Hogel J, Pohlandt F.* Hydrolysed protein accelerates the dastrointestinal transport of formula in preterm infants. Acta Paediatr. 2001; 90 (2): 196–198.

49. *Лазарев В.В., Цыпин Л.Е., Корсунский А.А., Байбарина Е.Н.* Современные подходы к парентеральному питанию у детей. Детская больница. 2007; 2: 36–47.

50. *Пруткин М.Е.* Протокол парентерального питания в практике отделения интенсивной терапии новорожденных. Вестн. интенсивной терапии. 2004; 3: 56–61.