

ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОГО ПЕРЕВАРИВАНИЯ И ВСАСЫВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

© *Софья Константиновна Горелик, Елена Сергеевна Ульяничева*

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация: Елена Сергеевна Ульяничева — ассистент кафедры детских болезней с курсом неонатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, заведующая педиатрическим отделением СПб ГКУЗ СДР 3, врач-педиатр высшей категории. E-mail: uliynicheva@gmail.com

Резюме. Благодаря развитию современных медицинских технологий, высокой квалификации врачей реаниматологов — неонатологов на сегодняшний день удается добиться высоких цифр выживаемости детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, менее 1000 г. В то же время используя данные многочисленных исследований и метаанализов об физиологических особенностях желудочно-кишечного тракта этой группы детей, данные о переваривании и всасывании, мы можем назначить своевременное и адекватное энтеральное и парентеральное питание, что позволит говорить нам не только о самой жизни, а об улучшении качества жизни ребенка. Цель данного обзора: изучение анатомических особенностей строения желудочно-кишечного тракта у детей с ЭНМТ, а также в исследовании грамотного подхода применения энтерального и парентерального питания у детей с экстремально низкой массой тела, в том числе исследования Patti J. Thureen о применении препаратов аминокислот внутривенно, а также систематические обзоры Кокрейна о рациональном энтеральном питании. Результаты исследований показали, что раннее внутривенное введение больших доз аминокислот сводит к минимуму частоту и тяжесть гипергликемии, а также уменьшает необходимость внутривенной инфузии инсулина, минимальное энтеральное питание уменьшает сроки достижения полного объема энтерального кормления и сокращает продолжительность госпитализации, также быстрое расширение питания приводит к лучшим прибавкам массы тела. При изучении особенностей строения желудочно-кишечного тракта у данной группы детей выявлена сниженная перистальтика кишечника, ее нерегулярность, снижение тонуса нижних отделов пищевода, повышенная активность моторной функции желудка, что необходимо учитывать при назначении энтерального питания.

Ключевые слова: кишечное переваривание, дети с ЭНМТ, энтеральное и парентеральное питание

SPECIFICITIES OF THE INTESTINAL DIGESTION AND ABSORPTION OF EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS

© *Sophia K. Gorelik, Elena S. Ulyanicheva*

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact Information: Elena S. Ulyanicheva — assistant of the Department of children's diseases with a course of neonatology Of the first St. Petersburg state medical University named after academician I. p. Pavlov, head of the pediatric Department of St. Petersburg state UNIVERSITY SDR3, pediatrician of the highest category. E-mail: uliynicheva@gmail.com

Summary. Thanks to the development of modern medical technologies, high qualifications of resuscitations — neonatologists doctors, today it is possible to achieve high survival rates of extremely low birth weight (ECMT) children less than 1000 grams. At the same time, using records from nu-

merous studies and metanalysis of physiological features of the gastrointestinal tract of this group of children, records of digestion and absorption, we can prescribe timely and adequate enteral and parenteral nutrition, which will allow us to talk not only about life itself, but about improving the quality of life of the child. The purpose of this review: To study the anatomical features of the structure of the gastrointestinal tract of children with extremely low birth weight, as well as in the study of a competent approach to the use of enteral and parenteral nutrition of children with extremely low birth weight, including the study Patti J. Thureen about the use of intravenous amino acid preparations, as well as Cochrane's systematic reviews of rational enteral nutrition. Conclusion. The results have shown that early intravenous administration of large doses of amino acids minimizes the frequency and severity of hyperglycemia, as well as reduces the need for intravenous insulin infusion, minimal enteral nutrition reduces the time to reach the full volume of enteral feeding and reduces the length of hospitalization, and the rapid expansion of nutrition leads to better gains body mass. The characteristics of the structure of the gastrointestinal tract in this group of children shown the reduced intestinal peristalsis, its irregularity, reduced tone of the lower esophagus, increased activity of the motor function of the stomach, which must be considered when prescribing enteral nutrition.

Key words: intestinal digestion, extremely low birth weight infants, enteral and parenteral nutrition.

Современные стратегии выхаживания недоношенных детей обеспечивают выживаемость глубоко недоношенных со сроком гестации 23–26 недель и массой тела при рождении от 500 г [1–3].

Дети, рожденные с массой тела менее 1000, относятся к детям с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) [4]. Они особо нуждаются в питательных метаболитах для поддержания энергетического баланса и дальнейшего благополучного развития. Такие потребности в свою очередь обусловлены ускоренным обменом белка, высокой скоростью метаболизма и утилизации глюкозы [5, 6]. Ребенок с ЭНМТ обладает эндогенным запасом энергии 200 Ккал, которых хватает для поддержания энергетического баланса в течение 3–4 дней без поступления энергии из вне [7].

Для детей с экстремально низкой массой тела характерна незрелость пищеварительного тракта, степень которой ассоциирована со степенью недоношенности [8, 9]. Эти дети нуждаются в интенсивном поступлении энергии с пищей с одной стороны, однако толерантность к пище у них снижена по сравнению с доношенными детьми [10]. Основными особенностями желудочно-кишечного тракта являются сниженная перистальтика кишечника, ее нерегулярность, снижение тонуса нижних отделов пищевода, повышенная активность моторной функции желудка [10, 11]. Емкость желудка у недоношенных детей чрезвычайно мала, эвакуация содержимого замедлена, секреция желудочного сока понижена, барьерная функция эпителия и проницаемость кишечника у глубоко недоношенных повышена [13].

Количество ворсинок и эпителиальных клеток кишечника увеличивается с гестационным возрастом, у новорожденных, в особенности у недоношенных и глубоко недоношенных детей, площадь кишечной поверхности, участвующей в процессе всасывания пищи, гораздо меньше по сравнению с взрослыми или более старшими детьми [8, 9]. Активность лактазы в кишечнике у глубоконедоношенных детей снижена [14].

При этом потребность в метаболитах и питательных веществах у глубоко недоношенного ребенка превышает таковую у доношенного [15]. Если адекватное энтеральное питание, удовлетворяющее потребности в питательных веществах, остается невозможным через несколько часов после рождения, показано проведение парентерального питания [16]. Минимальное энтеральное питание, которое называется также первичным или трофическим, в основном заключается в ведении грудного молока и/или смеси в объеме 5–25 мл/кг/сут, такой объем считается безопасным с первого дня жизни у недоношенного ребенка в стабильном состоянии [16, 17]. В связи с этим особенно актуально сохранение грудного вскармливания у преждевременно родившей женщины [18]. Грудное молоко также обеспечивает стимуляцию роста и развития кишечника, не увеличивая риск развития язвенно-некротического энтероколита (ЯНЭК) [16, 19].

У глубоконедоношенных детей внутривенное питание начинают в первые часы после рождения ребенка. Оно проводится в сочетании с энтеральным питанием, которое необходимо проводить в небольших объемах, постепенно увеличивая их [20–22].

Роль внутривенного питания заключается в достижении необходимого калоража, в то время как раннее энтеральное питание преимущественно нацелено на развитие кишечника и стимуляцию нормального гормонального гомеостаза. На сегодняшний день основной проблемой питания новорожденных остается отсутствие четких критериев для определения исходов при различных изменениях нутритивной тактики [23].

В ряде исследований недоношенных новорожденных было показано, что раннее введение аминокислот и глюкозы снижает катаболизм белка [24]. Верхние границы потребления белка у детей с ЭНМТ составляет 3,8–4,0 г/кг/сут, такого количества достаточно для обеспечения новорожденного аминокислотами, необходимого для прироста белка [25]. Глубоко недоношенный ребенок имеет большую потребность в энергии, обусловленную в свою очередь наличием органов с очень активным метаболизмом, занимающим большую часть его тела (сердце, печень, почки, головной мозг) [26, 27].

Введение глюкозы должно быть ограниченным в первые дни жизни, так как высок риск развития гипергликемии, которая может приводить к снижению периферической утилизации глюкозы, а затем к неэффективному подавлению инсулином продукции глюкозы печенью. Также гипергликемия может провоцировать осмотический диурез, что повышает риск дегидратации ребенка [28]. Идеальной стратегией борьбы с гипергликемией у детей с ЭНМТ пока еще не выработано, но существуют принципиальные в клинической практике алгоритмы:

- 1) снижение дозы вводимой глюкозы до купирования гипергликемии;
- 2) допущение умеренной степени гипергликемии (до 8,3–11 ммоль/л);
- 3) начало терапии экзогенным инсулином со скоростью, позволяющей как контролировать гипергликемию, так и способствовать продукции и утилизации глюкозы. Первые два подхода препятствуют адекватному раннему питанию, последнее является сомнительным вследствие возможности развития лактат-ацидоза у глубоко недоношенных детей, получающих одновременно глюкозу с инсулином [29]. В исследованиях было показано, что используемый в качестве нутритивного адъюванта инсулин с большим успехом вызывает снижение уровня глюкозы и приводит к увеличению веса детей без риска гипергликемии [30].

В исследованиях Thureen [25] было отражено, что назначение препаратов аминокислот

внутривенно ведет к снижению концентрации глюкозы у детей с ЭНМТ преимущественно за счет стимуляции секреции эндогенного инсулина. Считается, что более «агрессивный» подход с ранним внутривенным введением относительно больших доз аминокислот может провоцировать эндогенную секрецию инсулина поджелудочной железой, что, в свою очередь, сводит к минимуму частоту и тяжесть гипергликемии и уменьшает необходимость внутривенной инфузии инсулина [31].

Минимальное внутривенное введение эссенциальных жирных кислот ЭЖК (линолевой и линоленовой кислот и их конечных продуктов) применяется с целью профилактики поражения головного мозга. Это необходимо, с учетом их критической роли в постнатальном развитии мозга [32, 33]. Дефицит ЭЖК развивается через 4–5 суток после рождения ребенка, если в организм не поступают новорожденного экзогенные липиды. Дефицит восполняют введением жиров в объеме 0,5 г/кг/сут. Поскольку большинство внутривенных препаратов липидов содержат сравнительно больше омега — 6, а не омега — 3 ЭЖК, при большей скорости внутривенной инфузии липидов существует потенциальный риск появления большого количества вазоактивных продуктов, являющихся производными простагландинов. Также, уменьшается количество соединений, имеющих важное значение для строительства мембран в ЦНС [34].

Ранний «агрессивный подход» энтерального питания заключается в обеспечении более подходящего сочетания питательных веществ, обеспечения стимуляции работы ЖКТ введением трофического питания, избежания длительного парентерального питания. Существующий риск развития ЯНЭК является наиболее частой причиной, ограничивающей начало и последующее расширение энтерального питания. В тоже время, раннее энтеральное питание предотвращает атрофию кишечника, стимулирует созревание ЖКТ, увеличивает толерантность к проводимому энтеральному питанию, снижает частоту возникновения ЯНЭК при использовании молока и грудного молока. На сегодняшний день в большинстве неонатальных центров отдается предпочтение грудному молоку. Известно, что к 24 недели гестации ЖКТ анатомически развит достаточно и обнаруживается большинство пищеварительных ферментов. У глубоко недоношенных детей сдерживающим фактором для успешного проведения энтерального кормления является ограниченная моторика ЖКТ [35]. У детей с ЭНМТ больше времени необходимо для опорожнения желудка и продвижения пищи

по кишечнику, так как стабильная моторика желудочно-кишечного тракта устанавливается только к 32–34 неделе гестации. Исследования, проведенные на новорожденных животных, показывают, что даже короткие периоды раннего энтерального кормления могут значительно увеличить объем слизи в кишечнике [36]. Как показали исследования, прямой контакт грудного молока с поверхностью кишечника приводит к увеличению его веса, а также наблюдается ускорение синтеза ДНК [37]. Впервые минимальное энтеральное питание (5–25 мл/кг/сут) стали применять с целью предупреждения нежелательных последствий, связанных с отсутствием стимуляции энтеральным питанием работы ЖКТ. Это позволяло избегать стрессового воздействия на незрелый кишечник. По сравнению со смесью, грудное молоко имеет значительное преимущество в плане профилактики различных инфекционных заболеваний, аллергии и развития ЯНЭК у недоношенных детей. Несмотря на то, что не во всех исследованиях отмечали одинаковые исходы, к положительным эффектам отнесли сокращение времени, необходимого для достижения полного объема энтерального кормления, лучшие прибавки массы тела, менее выраженную непереносимость энтерального питания, меньшую потребность в фототерапии, увеличение концентрации гастрина в сыворотке крови, улучшение работы тонкой кишки и уменьшение сроков госпитализации. В систематических обзорах Кокрановской о рациональном энтеральном питании выявлено, что минимальное энтеральное питание уменьшает сроки достижения полного объема энтерального кормления и сокращает продолжительность госпитализации, также быстрое расширение питания приводит к лучшим прибавкам массы тела, но на данный момент недостаточно данных для уточнения влияния скорости расширения на частоту возникновения ЯНЭК [36–38].

Необходимо в дальнейшем создавать стратегии по питанию глубоко недоношенных детей, которые должны в полной мере предоставлять информацию на основаниях доказательной медицины, необходимо ответить на такие вопросы: «Какие безопасные предельные дозы аминокислот для недоношенных детей?», «Какие точные маркеры протеиновой токсичности?», «Какие побочные эффекты и механизмы действия инсулина в аспекте нутритивной поддержки?», также «Какое действие будет от широко применяемых в неонатологии лекарственных препаратов на нутритивный метаболизм и частоту возникновения ЯНЭК при использова-

нии различных методик вскармливания детей?». Ответив на данные вопросы, можно будет говорить о дальнейшем улучшении качества жизни ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Мавропуло Т.К., Петренко Ю.В. Заболеваемость и смертность новорожденных, родившихся в сроке гестации 22–27 недель. *Детская медицина Северо-Запада*. 2012; Т. 3(3): 14–17.
2. Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболонский А.И., Капустина О.Г., Волков Д.Г., Петренко Ю.В. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей. *Детская медицина Северо-Запада*. 2012; Т. 3(1): 4–9.
3. Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболонский А.И., Капустина О.Г., Волков Д.Г., Петренко Ю.В. Минимальная инвазивность — основной перспективный вектор в современной стратегии выхаживания недоношенных новорожденных. *Вопросы практической педиатрии*. 2013; Т. 8(1): 32–39.
4. Громов К.Л., Досычев С.Е., Евтюков Г.М., Иванов Д.О., Любимова А.В., Муратова М.В., Паршина В.Л., Петренко Ю.В., Мурашко М.А., Смирнова Т.В., Сурков Д.Н. Современные аспекты организации неонатальной помощи. руководство для врачей. Под редакцией Д.О. Иванова, Ю.В. Петренко. Санкт-Петербург; 2011.
5. Гурова М.М., Ткаченко Е.И. Лечебное питание детей в критических состояниях: современные подходы. *Вопросы детской диетологии*. 2004; Т. 2(5): 28–45.
6. Хмелевская И.Г., Гурова М.М. Питание здорового и больного ребенка. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Курск; 2013.
7. Embelton N.E., Pang N. and Cooke P.J. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. 2001; 107: 270–327.
8. Гурова М.М., Новикова В.П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 1). *Вопросы детской диетологии*. 2017; Т. 15(4): 37–44.
9. Гурова М.М., Новикова В.П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 2): формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни. *Вопросы детской диетологии*. 2018; Т. 17(1): 34–41.
10. Дашичев В.В., Олендарь Н.В., Андреев А.А. Особенности развития пищеварительной системы и усвоения липидов у недоношенных детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; Т. 5(5): 51–56.
11. Аронскинд Е. В., Ковтун О.П. Некоторые аспекты вскармливания и физического развития недоношен-

- ных детей на первом году жизни. Вопросы современной педиатрии. 2006; Т. 5(5): 94–96.
12. Здоровье недоношенных детей раннего возраста. Монография для специалистов. Ковтун О.П., Аронскинд Е.В., Тузанкина И.А. Екатеринбург: УГМА; 2008.
 13. Симаходский А.С., Каган А.В., Горелик К.Д. Энтеральное питание детей с экстремально низкой массой тела. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии Сборник трудов. 2018: 51–66.
 14. Иванов Д.О., Новикова В.П. Диагностика лактазной недостаточности у новорожденных. Медицина: теория и практика. 2018; Т. 3(приложение): 124–130.
 15. Patti J. Thureen, William W. Hay, Jr. Потребности в питательных веществах у новорожденных с очень низкой массой тела. Гастроэнтерология и питание. Д. Нью; под ред. Р. Полина; пер. с англ.; под ред. Ю.Г. Мухиной. М.: Логосфера; 2014: глава 12(280) (Проблемы и противоречия в неонатологии). Перевод изд. Gastroenterology and Nutrition: Neonatology Questions and Controversies. Josef Neu.
 16. Ricardo Uauy, Berthold V Koletzko. Defining the Nutritional Needs of Preterm Infants. World review of nutrition and dietetics. April 2014; 110: 4–10. DOI: 10.1159/000358453.
 17. Гурова М.М. Современные подходы к питанию детей. М.; 2007.
 18. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А. Современные возможности поддержки грудного вскармливания. Детская медицина Северо-Запада. 2012; Т. 3(4): 36–42.
 19. Иванов Д.О., Федосеева Т.А., Островская И.М., Петрова Н., Воронцова Л.В. Некротический энтероколит (клиника, профилактика и лечение). Вопросы детской диетологии. 2017; Т. 15(5): 35–43.
 20. Hack M, Schlechter M and Cartar L, et al.: Growth of very low birth weight infants to age 20 years. Pediatrics. 112: 2003; e30 — e38.
 21. Lucas A., Morley R. and Cole TJ: Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. BMJ. 1998; 317: 1481–1487.
 22. Sigal A., Fewtrell M., Cole TJ and Lucas A: Low nutrient intake and early growth for later insulin in adolescents born preterm. Lancet. 2003; 361:1089–1097.
 23. Lucas A., Morley R. and Cole TJ: Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. BMJ. 1998; 317: 1481–1487.
 24. Rivera A., Bell EF and Bier DM: Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. Pediatr Res. 1993; 33: 106–111.
 25. Thureen P.J., Melara D., Fennessey P.V. and hay WW: Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. Pediatr Res. 2003; 53: 24–32.
 26. Battaglia F.C. and Meschia G: An Introduction to fetal physiology. Orlando: academic Press; 1986: 100–135.
 27. Battaglia F.C. and Meschia G: Fetal nutrition. Annu Rev nutr. 1988; 8: 43–61.
 28. Cowett R.M. and Farrag HM: Selected principles of perinatal — neonatal glucose metabolism. Semin Neonatol. 2004; 9: 37–47.
 29. Poindexter B.B., Karn C.A. and Denne S.C: Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants. J Pediatr. 132: 1998; 948–953.
 30. Binder N.D. Raschko P.K. and Benda GI, et al.: Insulin infusion with parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with hyperglycemia. J Pediatr 114: 1989; 273–280.
 31. Carlson S.E: Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. Semin Neonatal. 6: 2001; 437–444.
 32. Carlson S.E., Werkman S.H., Rhodes P.G. and Tolley EA: Visual acuity development in healthy preterm infants: effect of marine oil supplementation. Am J Clin Nutr. 1993; 58: 35–42.
 33. Sellmayer A and Koletzko B: Long — chain polyunsaturated fatty acids and eicosanoids in infants. Physiological and pathophysiological aspects and open questions. Lipids. 34: 1999; 199–205.
 34. Newell S.J. Gastrointestinal function and its ontogeny: how should we feed the preterm infants? Semin Neonatal. 1996; 1: 59–66.
 35. Widdowson E., Colombo V. and Artavanis C. Changes in the organs of pigs in response to feeding for the first 24 hours after birth. II. The digestive Tract. Biol neonate. 1976; 28: 272–281.
 36. Heird W.C., Schwarz S.M. and Hansen T.H. Colostrum — induced enteric mucosal growth in beagle puppies. Pediatr Res. 1984; 18(6): 512–515.
 37. Kennedy K.A., Tyson J.E., Chamnanvanakij S. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4): CD001970.
 38. Chauhan M., Henderson G., McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: Arch. Dis. Child. Nov 2008; 93; 162–166. DOI:10.1136/adc.

REFERENCES

1. Surkov D.N., Ivanov D.O., Mavropulo T.K., Petrenko YU.V. Zaboлевayemost' i smertnost' novorozhdennykh, rodivshikhsya v sroke gestatsii 22–27 nedel'. [Morbidity and mortality of newborns born in gestational age 22–27 weeks]. Detskaya meditsina Severo-Zapada. 2012; Т. 3(3): 14–17. (in Russian).
2. Surkov D.N., Ivanov D.O., Obolonskiy A.I., Kapustina O.G., Volkov D.G., Petrenko YU.V. Sovremennyye strategii vykhazhivaniya nedonoshennykh detey. [Modern strategies for caring for premature babies]. Detskaya meditsina Severo-Zapada. 2012; Т. 3(1): 4–9. (in Russian).

3. Surkov D.N., Ivanov D.O., Obolonskiy A.I., Kapustina O.G., Volkov D.G., Petrenko YU.V. Minimal'naya invazivnost' — osnovnoy perspektivnyy vektor v sovremennoy strategii vykhazhivaniya nedonoshennykh novorozhdennykh. [Minimal invasiveness is the main promising vector in the modern strategy of nursing premature infants]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2013; T. 8(1): 32–39. (in Russian).
4. Gromov K.L., Dosychev S. Ye., Yevtyukov G.M., Ivanov D.O., Lyubimova A.V., Muratova M.V., Parshina V.L., Petrenko YU.V., Murashko M.A., Smirnova T.V., Surkov D.N. Sovremennyye aspekty organizatsii neonatal'noy pomoshchi. rukovodstvo dlya vrachey. [Modern aspects of the organization of neonatal care. a guide for doctors]. Pod redaktsiyey D.O. Ivanova, YU. V. Petrenko. Sankt-Peterburg; 2011. (in Russian).
5. Gurova M.M., Tkachenko Ye.I. Lechebnoye pitaniye detey v kriticheskikh sostoyaniyakh: sovremennyye podkhody. [Therapeutic nutrition of children in critical conditions: modern approaches]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2004; T. 2(5): 28–45. (in Russian).
6. Khmelevskaya I.G., Gurova M.M. Pitaniye zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition healthy and sick child]. Gosudarstvennoye byudzhethnoye obrazovatel'noye uchrezhdeniye vysshego professional'nogo obrazovaniya «Kurskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet» Ministerstva zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Kursk; 2013. (in Russian).
7. Embelton N.E., Pang N. and Cooke P.J. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. 2001; 107: 270–327.
8. Gurova M.M., Novikova V.P. Evolyutsionnyye aspekty neonatal'noy gastroenterologii (chast' 1). [Evolutionary aspects of neonatal gastroenterology (part 1)]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2017; T. 15(4): 37–44. (in Russian).
9. Gurova M.M., Novikova V.P. Evolyutsionnyye aspekty neonatal'noy gastroenterologii (chast' 2): formirovaniye kischechnogo mikrobioma i znacheneye faktora pitaniya v pervyye mesyatsy zhizni. [Evolutionary aspects of neonatal gastroenterology (part 2): the formation of the intestinal microbiome and the importance of the nutritional factor in the first months of life]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2018; T. 17(1): 34–41. (in Russian).
10. Dashichev V.V., Olendar' N.V., Andreyev A.A. Osobennosti razvitiya pishchevaritel'noy sistemy i usvoyeniya lipidov u nedonoshennykh detey. [Features of the development of the digestive system and lipid absorption in premature babies]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2006; T. 5(5): 51–56. (in Russian).
11. Aronskind Ye. V., Kovtun O.P. Nekotoryye aspekty vskarmlivaniya i fizicheskogo razvitiya nedonoshennykh detey na pervom godu zhizni. [Some aspects of feeding and physical development of premature babies in the first year of life]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2006; T. 5(5): 94–96. (in Russian).
12. Zdorov'ye nedonoshennykh detey rannego vozrasta. [Health of premature infants of young age]. Monografiya dlya spetsialistov. Kovtun O.P., Aronskind Ye. V., Tuzankina I.A. Yekaterinburg. UGMA; 2008. (in Russian).
13. Simakhodskiy A.S., Kagan A.V., Gorelik K.D. Enteral'noye pitaniye detey s ekstremal'no nizkoy massoy tela. [Enteral nutrition of children with extremely low body mass]. V sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii Sbornik trudov. 2018: 51–66. (in Russian).
14. Ivanov D.O., Novikova V.P. Diagnostika laktaznoy nedostatochnosti u novorozhdennykh. [Diagnosis of lactase deficiency in newborns]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018; T. 3(prilozheniye): 124–130. (in Russian).
15. Patti J. Thureen, William W. Hay, Jr. Potrebnosti v pitatel'nykh veshchestvakh u novorozhdennykh s ochen' nizkoy massoy tela. [Nutrient requirements in very low birth weight infants]. *Gastroenterologiya i pitaniye*. D. N'yu; pod red. R. Polina; per. s angl.; pod red. YU.G. Mukhinoy. M.: Logosfera; 2014: glava 12(280) (Problemy i protivorechiya v neonatologii). Perevod izd. Gastroenterology and Nutrition: Neonatology Questions and Controversies. Josef Neu. (in Russian).
16. Ricardo Uauy, Berthold V Koletzko. Defining the Nutritional Needs of Preterm Infants. World review of nutrition and dietetics. April 2014; 110: 4–10. DOI: 10.1159/000358453.
17. Gurova M.M. Sovremennyye podkhody k pitaniyu detey. [Modern approaches to nutrition of children]. M.; 2007. (in Russian).
18. Ivanov D.O., Petrenko YU.V., Fedoseyeva T.A. Sovremennyye vozmozhnosti podderzhki grudnogo vskarmlivaniya. [Modern breastfeeding support options]. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2012; T. 3(4): 36–42. (in Russian).
19. Ivanov D.O., Fedoseyeva T.A., Ostrovskaya I.M., Petrova N., Vorontsova L.V. Nekroticheskiy enterokolit (klinika, profilaktika i lecheniye). [Necrotizing enterocolitis (clinic, prevention and treatment)]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2017; T. 15(5): 35–43. (in Russian).
20. Hack M, Schlechter M and Cartar L, et al.: Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics*. 112: 2003; e30 — e38.
21. Lucas A., Morley R. and Cole TJ: Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ*. 1998; 317: 1481–1487.
22. Sigal A., Fewtrell M., Cole TJ and Lucas A: Low nutrient intake and early growth for later insulin in adolescents born preterm. *Lancet*. 2003; 361:1089–1097.
23. Lucas A., Morley R. and Cole TJ: Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ*. 1998; 317: 1481–1487.
24. Rivera A., Bell EF and Bier DM: Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res*. 1993; 33: 106–111.

25. Thureen P.J., Melara D., Fennessey P.V. and hay WW: Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res.* 2003; 53: 24–32.
26. Battaglia F.C. and Meschia G: An Introduction to fetal physiology. Orlando: academic Press; 1986: 100–135.
27. Battaglia F.C. and Meschia G: Fetal nutrition. *Annu Rev nutr.* 1988; 8: 43–61.
28. Cowett R.M. and Farrag HM: Selected principles of perinatal — neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol.* 2004; 9: 37–47.
29. Poindexter B.B., Karn C.A. and Denne S.C: Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 132: 1998; 948–953.
30. Binder N.D. Raschko P.K. and Benda GI, et al.: Insulin infusion with parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with hyperglycemia. *J Pediatr* 114: 1989; 273–280.
31. Carlson S.E: Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Semin Neonatal.* 6: 2001; 437–444.
32. Carlson S.E., Werkman S.H., Rhodes P.G. and Tolley EA: Visual acuity development in healthy preterm infants: effect of marine oil supplementation. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58: 35–42.
33. Sellmayer A and Koletzko B: Long — chain polyunsaturated fatty acids and eicosanoids in infants. Physiological and pathophysiological aspects and open questions. *Lipids.* 34: 1999; 199–205.
34. Newell S.J. Gastrointestinal function and its ontogeny: how should we feed the preterm infants? *Semin Neonatal.* 1996; 1: 59–66.
35. Widdowson E., Colombo V. and Artavanis C. Changes in the organs of pigs in response to feeding for the first 24 hours after birth. II.The digestive Tract. *Biol neonate.* 1976; 28: 272–281.
36. Heird W.C., Schwarz S.M. and Hansen T.H. Colostrum — induced enteric mucosal growth in beagle puppies. *Pediatr Res.* 1984; 18(6): 512–515.
37. Kennedy K.A., Tyson J.E., Chamnanvanakij S. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD001970.
38. Chauhan M., Henderson G., McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: *Arch. Dis. Child.* Nov 2008; 93; 162–166. DOI:10.1136/ad.