Стратегии энтерального вскармливания, направленные на профилактику некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных

Костерина Е.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Назначение энтерального питания глубоконедоношенным новорожденным остается чрезвычайно сложной задачей для неонатолога. Выбор безопасной тактики энтерального питания может иметь решающее значение для профилактики некротизирующего энтероколита, оптимального роста и нервно-психического развития детей с экстремальной и очень низкой массой тела. В настоящем обзоре представлены современные тенденции и принципы в области энтерального питания недоношенных новорожденных.

Финансирование. Работа не имела финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Костерина Е.Е. Стратегии энтерального вскармливания, направленные на профилактику некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 4. С. 42–48. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-42-48>

Статья поступила в редакцию 03.10.2021. **Принята в печать** 15.11.2021.

Ключевые слова:

недоношенный новорожденный, энтеральное питание, вскармливание, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, некротизирующий энтероколит

Nutritional strategies to prevent necrotizing enterocolitis in preterm neonates

Kosterina E.E. National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

Management of enteral feeding in very preterm infants is extremely challenging for neonatologists. Feeding strategies are fundamental for preventing necrotizing enterocolitis, normal growth and development of preterm infants, including neurodevelopmental outcomes. This review presents current trends and principles of enteral nutrition of preterm infants.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Kosterina E.E. Nutritional strategies to prevent necrotizing enterocolitis in preterm neonates. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 (4): 42–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-42-48> (in Russian)

Received 03.10.2021. **Accepted** 15.11.2021.

Keywords:

premature newborn, enteral feeding, nutrition, very low birth weight, extremely low birth weight, necrotizing enterocolitis

Энтеральное питание (ЭП) – вид нутритивной поддержки, при котором питательный субстрат (грудное молоко, специализированная смесь для искусственного вскармливания) поступает в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в полном или частичном объеме перорально, через зонд, либо через гастро- или еюностому. Нутритивные потреб-

ности недоношенного ребенка определяются фактической массой тела, постконцептуальным возрастом, наличием и тяжестью течения фонового заболевания [1].

Многие работы последних десятилетий посвящены разработке тактики энтерального вскармливания недоношенных детей с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой

массой тела (ОНМТ), которая смогла бы, с одной стороны, соответствовать темпам развития тканей и систем организма этой категории новорожденных, а с другой стороны, была безопасна для анатомически и функционально незрелого ЖКТ глубоконедоношенного новорожденного [2, 3].

У недоношенных новорожденных готовность к энтеральному питанию зависит от степени созревания функций ЖКТ (моторики, ферментативного пищеварения, гормональных реакций, бактериальной колонизации и местного иммунитета). Анатомическое развитие ЖКТ в основном завершается на 20-й неделе гестации, хотя созревание и увеличение абсорбирующей поверхности микроворсинок продолжают в течение последнего триместра беременности и в последующий период [4], находятся под влиянием различных взаимодействующих факторов: гестационного и постконцептуального возраста, приема лекарственных препаратов, субстрата и объема ЭП, микрофлоры кишечника [5].

Внутриутробно плод проглатывает около 250 мл/кг в день околоплодных вод [6], что составляет 10–14% его потребностей в питании. Таким образом, ЖКТ недоношенных детей может усваивать значительно больший объем, чем тот, который неонатологи назначают в первые несколько дней жизни [7]. Более того, осмолярность грудного молока (290–300 мОсм/л) лишь немного выше, чем осмолярность амниотической жидкости (250–260 мОсм/л), в то время как современные смеси имеют осмолярность до 450 мОсм/кг, что является безопасным уровнем для питания недоношенных детей [8].

Моторные функции, такие как координация сосания и глотания, тонус желудочно-пищеводного сфинктера, опорожнение желудка и перистальтика кишечника, могут быть глубоко незрелыми у недоношенных детей [9]. Как следствие, у детей, рожденных на сроке гестации <34 нед, часто наблюдаются гастроэзофагеальный рефлюкс, большой объем остаточного содержимого в желудке, задержка прохождения мекония и повышенное газообразование [4].

Пищеварительная функция также нарушена у глубоконедоношенных детей. Секреция желудочного сока снижена, особенно в первые дни жизни, но постепенно нормализуется в течение 1-го месяца [4]. Как следствие, активность энтерокиназы, катализирующих активацию протеаз поджелудочной железы, снижена [10]. Активность лактазы проявляет специфический паттерн созревания, поскольку она коррелирует не только с гестационным возрастом, но и с потреблением лактозы [11]. Хотя активность лактазы увеличивается в 4 раза в течение III триместра, на 34-й неделе гестации она может составлять всего 30% активности лактазы доношенного ребенка [12]. Активность других ферментов, переваривающих углеводы, таких как сахараза, мальтаза и изомальтаза, находится в пределах нормы даже у недоношенных детей [4]. Несмотря на снижение активности липазы поджелудочной железы, у глубоконедоношенных детей переваривание липидов нарушено незначительно, так как их функция в значительной степени замещается липазами языка и желудка, активность которых можно определить уже на 26-й неделе гестации [11]. Однако абсорбция липидов, особенно длинноцепочечных жирных кислот, может быть снижена из-за низкой концентрации желчных кислот в двенадцатиперстной кишке [7].

Роль кишечной микрофлоры в стимулировании и поддержании функций кишечника (трофика слизистой оболочки, кишечный барьер, моторная функция, секреция гормонов, ангиогенез) и иммунной защиты хорошо известна [13]. У недоношенных детей наблюдается патология микробной колонизации в силу ряда причин, таких как родоразрешение путем операции кесарева сечения, пребывания в отделении интенсивной терапии, отсутствие энтерального кормления и использования антибиотиков, поэтому они могут быть особенно уязвимы к воздействию несбалансированного состава микрофлоры, непереносимости кормления и возникновению некротизирующего энтероколита (НЭК) [4].

НЭК – наиболее серьезное приобретенное заболевание ЖКТ новорожденных, которое характеризуется поражением кишечника, системным воспалением и мультисистемной органной недостаточностью [14]. В патогенезе данного многофакторного заболевания наиболее важную роль играют структурная и функциональная незрелость кишечника, гипоксически-ишемическое повреждение, аномальная микробная колонизация [15]. НЭК встречается у 5–7% всех недоношенных детей, примерно у 10% детей с массой тела <1500 г [16] и является одной из ведущих причин смертности среди глубоконедоношенных новорожденных [17]. Несмотря на достижения интенсивной терапии недоношенных детей, частота НЭК в последние годы не имеет тенденции к снижению [14].

Низкая масса тела при рождении и недоношенность являются наиболее значимыми и наиболее часто описанными в литературе факторами риска НЭК [18]. Другим важным фактором риска является задержка внутриутробного развития, особенно если она ассоциирована с нулевым или реверсивным диастолическим кровотоком в доплеровских исследованиях пупочной артерии плода [19].

Среди материнских факторов, ассоциированных с развитием НЭК, наибольшее значение имеют хориоамнионит и разрыв плодных оболочек [20], отсутствие или незавершенный курс антенатальных глюкокортикоидов [21], способ родоразрешения, отслойка плаценты, презклампсия [19], артериальная гипертензия [22], курение матери [23].

Влияние отсроченного пережатия пуповины на частоту развития НЭК в настоящее время является дискуссионным. Последний метаанализ, проведенный M. Tarnow-Mordi и соавт., не выявил значимой взаимосвязи [24], в то время как предыдущий кохрановский метаанализ показал сокращение частоты НЭК на 40% при использовании технологии отсроченного пережатия пуповины [25].

Ряд обсервационных исследований сообщают о взаимосвязи НЭК с такими факторами, как асфиксия, артериальная гипотензия, низкие значения pH пуповинной крови [26, 27]. Кроме того, имеются данные о других факторах риска развития НЭК: применении у новорожденных препаратов, подавляющих кислотность желудочного сока, – H_2 -гистаминовых блокаторов [28], антибиотиков [17], перегрузке жидкостью [29], анемии и гемотрансфузии [30]. В то же время назначение кофеина [31], постанального курса глюкокортикоидов [32], катетеризация вены и артерии пуповины значимо не влияет на частоту развития НЭК [33]. Гемодинами-

чески значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП), особенно терапия его нестероидными противовоспалительными средствами, также являются факторами снижения толерантности к ЭП и развития НЭК [26].

Согласно систематическому обзору и метаанализу 12 рандомизированных исследований, проведенному M. Quigley [34], искусственное вскармливание почти вдвое увеличивает риск НЭК. Эти данные согласуются с результатами метаанализов E. Altobelli E. и соавт. [35], посвященного влиянию как материнского, так и донорского грудного молока, и B. Zhang и соавт. [36], показавших прямую зависимость частоты НЭК от доли искусственного вскармливания. Введение стандартизированного протокола ЭП, регламентирующего время введения питания и размер суточного объема кормления, может значимо снизить частоту НЭК [37].

Младенцы, у которых развился НЭК, чаще подвержены инфекционным заболеваниям, имеют более низкий уровень потребления питательных веществ, медленнее растут, имеют более длительный период наблюдения в отделении реанимации и госпитализации в целом, большую вероятность летального исхода и инвалидности, чем младенцы, сопоставимые по сроку гестации, которые не перенесли НЭК [14].

С целью ранней диагностики и выделения новорожденных высокого риска развития НЭК были разработаны шкалы GutCheck [38] и eNEC [39], определяющие вероятность возникновения непереносимости ЭП и НЭК в зависимости от наличия или отсутствия ante- и постнатальных факторов, таких как гестационный возраст, расовая принадлежность, частота НЭК в отделении интенсивной терапии, кормление исключительно грудным молоком, применение пробиотиков, антибиотикотерапия, артериальная гипотензия, потребовавшая назначения инотропных препаратов, метаболический ацидоз, гемотрансфузия, ГЗФАП, хориоамнионит, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) и др. Использование подобных шкал в рутинной практике позволило снизить частоту тяжелых НЭК в данных отделениях [38].

Предполагаемая непереносимость питания и потенциальный риск развития НЭК приводят к необоснованно отсроченному введению ЭП, медленному расширению его объема [40], что увеличивает потребность в парентеральном питании и частоту сопутствующих осложнений, таких как катетер-ассоциированные инфекции, поздний сепсис [41], тромбоз, метаболические нарушения, азотемия, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, холестаз, печеночная недостаточность [42], увеличивает продолжительность пребывания в стационаре [43]. Каждый день без ЭП увеличивает на 8% вероятность постнатальной гипотрофии [44].

Раннее введение интенсивной энтеральной поддержки может улучшить результаты роста и развития недоношенных новорожденных с низкой массой тела, привести к более высоким показателям интеллекта (IQ) [45]. Так, A. Choudhri и соавт. изучали влияние на развитие нервной системы 10-дневного парентерального питания в сравнении с 10-дневным ЭП у новорожденных недоношенных поросят [46]. Несмотря на аналогичный прирост массы

тела, у поросят, получавших исключительно парентеральное питание, мозг имел меньший размер, что соответствовало сниженной миелинизации нервных волокон. Аналогичные результаты были показаны в исследовании глубоко недоношенных новорожденных с массой тела при рождении <1500 г: более высокое энтеральное потребление белков, жиров и углеводов в первые 7 дней, а также больший объем потребления грудного молока в первые 14 дней были связаны с лучшими неврологическими исходами в 7-летнем возрасте [47]. А.В. Дегтярева и соавт. отмечают более быстрые темпы физического развития и большее соответствие психомоторного развития паспортному возрасту к 12 мес жизни у недоношенных новорожденных с более быстрыми темпами наращивания ЭП [48].

Исторически несколько парадигм в ЭП глубоко недоношенных новорожденных сменяли друг друга. Изначально опасения в развитии непереносимости ЭП и НЭК склоняли неонатологов к отложенному началу ЭП у данной категории пациентов. Но альтернативная тактика раннего введения минимального ЭП со временем доказала свою безопасность и эффективность по сравнению с «голодным» режимом (NPO regimen) [49]. Так, V. Tewari и соавт. в своем рандомизированном исследовании показали, что дети, родившиеся на сроке гестации ≤32 нед с диагнозом ЗВУР и нулевым или реверсивным диастолическим кровотоком в доплеровских исследованиях пупочной артерии плода, у которых кормление было начато в течение 12–48 ч после рождения, достигли полного объема ЭП быстрее, чем те, у которых кормление было начато в возрасте 120–144 ч жизни [50].

Раннее трофическое питание позволяет избежать нежелательных последствий длительного голодания у тяжелобольных новорожденных: атрофии и нарушения целостности слизистой оболочки ЖКТ, патологической микробной колонизации кишечника, снижения активности пищеварительных ферментов и секреции гормонов [7]. Также предполагалось преимущество минимального ЭП по сравнению с большим объемом ЭП в первые дни в виде предотвращения перегрузки объемом с последующим растяжением кишечника, которое, в свою очередь, может препятствовать мезентериальной циркуляции и снижению толерантности к пищевой нагрузке [51].

Кохрановский обзор показал, что раннее трофическое питание (12–24 мл/кг в день, начатое в течение 96 ч после рождения и продолжающееся не менее 1 нед после рождения) не оказывает значительного влияния на частоту возникновения непереносимости ЭП и НЭК [49]. Более того, удлинение периода минимального ЭП >4 дней не снижает риск развития НЭК, а вместо этого задерживает начало полноценного ЭП и может повысить риск инвазивных инфекций и метаболических осложнений из-за длительного использования парентерального питания [52].

A. Salas и соавт. сообщили, что более короткая продолжительность периода трофического питания (до 3 дней) по сравнению с длинной (≥5 дней) была связана с сокращением срока достижения полного ЭП без увеличения риска НЭК. Однако исследование имело ретроспективный дизайн, и 65% младенцев в группе с длительным периодом трофиче-

ского питания имели массу тела при рождении <750 г, тогда как в группе с более коротким трофическим кормлением этот показатель составлял лишь 29% [51].

В исследовании А. Armanian, посвященном изучению продолжительности периода трофического питания, в группе детей с массой тела при рождении <1500 г полное ЭП было достигнуто позже в группе с длительным периодом трофического питания, но при этом частота НЭК была достоверно ниже [53]. Необходимо отметить, что авторы учитывали все случаи НЭК, включая НЭК 1 по Bell. О. Bozkurt и соавт. также проводили сравнение длительного периода трофического питания (5 дней) с ранним прогрессирующим питанием в группе недоношенных новорожденных с массой тела при рождении <1250 г. Согласно их результатам, время достижения полного ЭП и частота непереносимости питания, НЭК не различались у недоношенных новорожденных обеих групп. Однако продление периода трофического питания было связано с более низким риском НЭК у младенцев с ЭНМТ [54]. Таким образом, минимальное ЭП безопасно для глубоконедоношенных новорожденных, тем не менее оптимальная продолжительность этого периода в настоящее время достоверно не определена.

Темпы увеличения энтеральной нагрузки в настоящее время остаются наиболее дискуссионным вопросом в области ЭП недоношенных новорожденных.

Согласно Кохрановскому обзору S. Oddie [55], обобщающему данные 14 клинических испытаний, ежедневное увеличение объемов ЭП от 15 до 24 мл/кг (по сравнению с 30–40 мл/кг) не снижает риск НЭК или смерти у глубоконедоношенных новорожденных, включая крайне недоношенных детей с ЭНМТ (около 30% исследуемых) и ЗВУР (около 15% исследуемых) с нулевым или реверсивным диастолическим кровотоком в доплеровских исследованиях пупочной артерии плода. Увеличение объема ЭП с медленной скоростью приводит к задержке на несколько дней в установлении полного ЭП и может увеличить риск инвазивной инфекции. Метаанализ показал более высокий риск поздних неонатальных инфекций в группе детей с медленным увеличением объема ЭП. О. Ионов и соавт. отметили уменьшение срока достижения полного ЭП и ассоциированное с этим сокращение времени функционирования периферического и центрального венозных катетеров, а также снижение использования антибиотиков резерва при прогрессивном наращивании ЭП у глубоконедоношенных новорожденных (30 мл/кг в сутки по сравнению с 10–20 мл/кг в сутки) [56].

Несмотря на оптимистичные выводы проведенных исследований, сохраняется определенная настороженность среди клиницистов относительно так называемого агрессивного подхода наращивания объема ЭП (30–40 мл/кг в сутки) в группе наиболее уязвимых недоношенных новорожденных, получающих кардиотоническую и респираторную терапию, особенно с ЭНМТ, так как большая часть вошедших в метаанализ S. Oddie исследований исключали подобных пациентов [55].

Наиболее масштабным исследованием, посвященным изучению темпов увеличения энтеральной нагрузки, явля-

ется SIFT [3]. В этом большом рандомизированном контролируемом исследовании с участием более 2800 младенцев со сроком гестации <32 нед или массой тела при рождении <1500 г ежедневное увеличение объемов кормления на 30 мл/кг по сравнению с 18 мл/кг не повлияло на выживаемость без умеренной или тяжелой инвалидности вследствие нарушения неврологического развития через 24 мес с поправкой на гестационный возраст. Скорость увеличения объемов ЭП также не повлияла на риск позднего сепсиса, НЭК или смерти во время госпитализации. Анализ вторичных результатов показал, что количество дней для достижения полного объема ЭП и количество дней парентерального питания были меньше при более быстром наращивании, чем при более медленном. Стоит отметить, что средний возраст начала увеличения объема ЭП, и соответственно, вступления ребенка в исследование был 4 дня, и поэтому данное исследование не дает информации об относительной безопасности такой тактики увеличения объема ЭП в первые несколько дней после рождения. Кроме того, исследование проведено на территории Великобритании, сами авторы обращают внимание на то, что подобное быстрое наращивание объемов ЭП может иметь другое экономическое и клиническое значение в условиях развивающихся стран.

В литературе также имеются данные о результатах введения еще более агрессивной тактики энтерального вскармливания, проведенного в странах с низким и средним уровнем дохода, где парентеральное питание и донорское грудное молоко не так широко доступны и не являются стандартом нутритивной помощи в первые дни жизни. Систематический обзор B. Alshaikh объединил результаты 4 исследований, посвященных тактике раннего полного энтерального питания (РПЭП) у стабильных новорожденных с массой тела при рождении >1000–1200 г, заключающегося в назначении стартового объема 80 мл/кг с последующим увеличением энтеральной нагрузки на 20–30 мл/кг в сутки до достижения полного объема ЭП [7]. Систематический обзор показал, что РПЭП ассоциировано с более низкой частотой позднего сепсиса, меньшим временем для достижения полного ЭП, более быстрым восстановлением массы тела при рождении и меньшей продолжительностью пребывания в стационаре без увеличения риска НЭК. Тем не менее более поздний метаанализ V. Walsh 6 индийских исследований не нашел убедительных данных для широкой рекомендации данной тактики ЭП [57].

В то же время D. Masoli и соавт. в своей работе, основанной на вторичном анализе проспективных исследований из 6 южноамериканских стран, включающих более 12 000 пациентов с массой тела при рождении <1500 г, показали, что медленное наращивание ЭП снижает риск НЭК [58]. Это согласуется с менее обширными исследованиями S. Meyer [59] и L. Martínez-Rodríguez [60], показавшими меньшую частоту НЭК у новорожденных с ЭНМТ при медленном темпе увеличения объема ЭП (10–20 мл/кг в сутки).

С учетом результатов научных исследований и клинического опыта в 2015 г. Российским обществом неонатологов были подготовлены и утверждены клинические рекомендации «Энтеральное вскармливание недоношен-

ных детей», основанные на приоритете грудного молока, раннем назначении молозива и более быстром увеличении объема ЭП. А именно расширение объема питания проводится дифференцированно в зависимости от массы тела, гестационного возраста и клинического состояния ребенка (10–20 мл/кг в сутки – для новорожденных с массой тела при рождении <1000 г, 20–30 мл/кг в сутки – с массой тела 1000–2000 г, 30 мл/кг в сутки – для новорожденных с массой тела >2000 г). После введения в клиническую практику данного протокола отмечены достоверно более быстрое достижение полного ЭП и снижение частоты НЭК в 1,7 раза, более высокие показатели физического развития новорожденных при достижении постконцептуального возраста 36 нед, что свидетельствует о существенном повышении эффективности вскармливания глубоконедоношенных новорожденных [61].

Заключение

За последние 20 лет произошли существенные изменения в стратегии ЭП глубоконедоношенных новорожденных. В настоящее время не вызывают сомнения приоритет грудного вскармливания, безопасность раннего начала энтерального кормления, необходимость наиболее быстрого достижения полного объема ЭП и сокращение длительности парентерального питания. Но несмотря на обилие и многообразие проведенных исследований, остаются нерешенными вопросы продолжительности трофического питания и темпа увеличения энтерального кормления, особенно в группе детей с ЭНМТ и ОНМТ как наиболее уязвимых к развитию непереносимости энтеральной нагрузки и НЭК. Оптимизация тактик ЭП может иметь решающее значение в улучшении результатов выхаживания глубоконедоношенных новорожденных.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костерина Екатерина Евгеньевна (Ekaterina E. Kosterina) – аспирант, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. А.Г. Антонова ФГБУ «НМИЦ им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: kosterinka@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2058-1864>

ЛИТЕРАТУРА

1. Грошева Е.В., Ионов О.В., Ленюшкина А.А., Нароган М.В., Юмина И.И. Энтеральное вскармливание недоношенных детей // Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2016. 252–270.
2. Parker L.A. et al. Feeding strategies in preterm very low birth-weight infants: state-of-the-science review // *Advances in Neonatal Care*. Lippincott Williams and Wilkins, 2021.
3. Dorling J. et al. Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381, N 15. P. 1434–1443.
4. Lenfestey M.W., Neu J. Gastrointestinal development: implications for management of preterm and term infants // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2018. Vol. 47, N 4. P. 773–791.
5. Kwok T.C., Dorling J., Gale C. Early enteral feeding in preterm infants // *Semin. Perinatol.* 2019. Vol. 43, N 7. P. 151–159.
6. Bagci S. et al. More than fetal urine: enteral uptake of amniotic fluid as a major predictor for fetal growth during late gestation // *Eur. J. Pediatr.* 2016. Vol. 175, N 6. P. 825–831.
7. Alshaikh B. et al. Early total enteral feeding in stable preterm infants: a systematic review and meta-analysis // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021. Vol. 34, N 9. P. 1479–1486.
8. Грошева Е.В., Лаврова Т.Е., Талызина М.Ф., Зубков В.В. Осмоляльность энтерального питания для недоношенных: от мифов к доказательной медицине // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018. № 4. С. 62–69.
9. Горелик С.К., Ульяничева Е.С. Особенности кишечного переваривания и всасывания у детей с экстремально низкой массой тела // *Медицина: теория и практика*. 2019. Т. 4, № 1. С. 125–131.
10. Хасанова С.С., Камилова А.Т., Ахмедова Д.И. Фекальная эластазная активность у недоношенных детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019. Т. 64, № 5. С. 44–48.
11. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant // *Early Hum. Dev.* 2013. Vol. 89, suppl. 2. P. S13–S20.
12. Ипатова М.Г., Дубровская М.И., Корнева Т.И., Кургашева Е.К., Мухина Ю.Г. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста и особенности питания при патологии. // *Вопросы современной педиатрии*. 2012. № 1. С. 119–121.
13. Turrone F. et al. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being // *Ital. J. Pediatr.* 2020. Vol. 46, N 1. P. 16.
14. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the future // *Neonatology*. 2020. Vol. 117, N 2. P. 240–244.
15. Duchon J., Barbican M.E., Denning P.W. Necrotizing enterocolitis // *Clin. Perinatol.* 2021. Vol. 48, N 2. P. 229–250.
16. Alganabi M. et al. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis [version 1; referees: 2 approved] // *F1000Research*. 2019. Vol. 8.
17. Cotten C.M. Modifiable risk factors in necrotizing enterocolitis // *Clin. Perinatol.* 2019. Vol. 46, N 1. P. 129–143.
18. Battersby C. et al. Incidence of neonatal necrotizing enterocolitis in high-income countries: a systematic review // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2018. Vol. 103, N 2. P. F182–F189.
19. Duci M. et al. Maternal and placental risk factors associated with the development of necrotizing enterocolitis (NEC) and its severity // *J. Pediatr. Surg.* 2019. Vol. 54, N 10. P. 2099–2102.
20. Ahle M. et al. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 3. Article ID e0194352.
21. McGoldrick E. et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 12. CD004454.
22. Razak A. et al. Pregnancy-induced hypertension and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis // *J. Perinatol.* 2018. Vol. 38, N 1. P. 46–53.
23. Ding G. et al. Maternal smoking during pregnancy and necrotizing enterocolitis-associated infant mortality in preterm babies // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article ID 45784.
24. Tarnow-Mordi W. et al. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377, N 25. P. 2445–2455.
25. Rabe H. et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 8. CD003248.
26. Ongun H., Demirezen S., Demir M. Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal

intensive care unit over a four years period // Arch. Arg. Pediatr. 2020. Vol. 118. P. 405–410.

27. Lee J.H., Youn Y., Chang Y.S. Short-and long-term outcomes of very low birth weight infants in Korea: Korean neonatal network update in 2019 // Clin. Exp. Pediatr. 2020. Vol. 63, N 8. P. 284–290.

28. Meister A.L., Doheny K.K., Travagli R.A. Necrotizing enterocolitis: it's not all in the gut // Exp. Biol. Med. 2020. Vol. 245, N 2. P. 85–95.

29. Bell E.F., Acarregui M.J. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 12. CD000503.

30. Jasani B., Rao S., Patole S. Withholding feeds and transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review // Adv. Nutr. 2017. Vol. 8, N 5. P. 764–769.

31. Park H.W. et al. Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis // J. Korean Med. Sci. 2015. Vol. 30, N 12. P. 1828–1835.

32. Onland W. et al. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 1. CD010941.

33. Rose A.T., Patel R.M. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis // Semin. Fetal Neonatal Med. 2018. Vol. 23, N 6. P. 374–379.

34. Quigley M., Embleton N.D., McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol. 6. CD002971.

35. Altobelli E. et al. The impact of human milk on necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis // Nutrients. 2020. Vol. 12, N 5. P. 1–13.

36. Zhang B. et al. Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis // Medicine (Baltimore). 2020. Vol. 99, N 37. Article ID e22166.

37. Jasani B., Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review // J. Perinatol. 2017. Vol. 37, N 7. P. 827–833.

38. Gephart S.M. et al. Discrimination of GutCheck NEC: a clinical risk index for necrotizing enterocolitis // J. Perinatol. 2014. Vol. 34, N 6. P. 468–475.

39. Naberhuis J., Wetzel C., Tappenden K.A. A novel neonatal feeding intolerance and necrotizing enterocolitis risk-scoring tool is easy to use and valued by nursing staff // Adv. Neonatal Care. 2016. Vol. 16, N 3. P. 239–244.

40. Нароган М.В., Рюмина И.И., Грошева Е.В. Базовые принципы энтерального питания недоношенных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. № 3. С. 120–128.

41. el Manouni El Hassani S. et al. Risk factors for late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter case-control study // Neonatology. 2019. Vol. 116, N 1. P. 42–51.

42. Patel P., Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant // Semin. Fetal Neonatal Med. 2017. Vol. 22, N 1. P. 2–7.

43. de Waard M. et al. Time to full enteral feeding for very low-birth-weight infants varies markedly among hospitals worldwide but may not be associated with incidence of necrotizing enterocolitis: the NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study // JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. 2019. Vol. 43, N 5. P. 658–667.

44. de Freitas B.A.C. et al. Extrauterine growth restriction: universal problem among premature infants // Rev. Nutr. 2016. Vol. 29, N 1. P. 53–64.

45. Cormack B.E. et al. The influence of early nutrition on brain growth and neurodevelopment in extremely preterm babies: a narrative review // Nutrients. 2019. Vol. 11, N 9. P. 2029.

46. Choudhri A.F. et al. Parenteral nutrition compromises neurodevelopment of preterm pigs // J. Nutr. 2014. Vol. 144, N 12. P. 1920–1927.

47. Tottman A.C. et al. Relationships between early neonatal nutrition and neurodevelopment at school age in children born very preterm // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2020. Vol. 70, N 1. P. 72–78.

48. Детьрева А.В., Тальвирская В.М., Амиханова Д.Ю., Нароган М.В., Ионов О.В., Кухарцева М.В. Особенности развития глубоководноношенных детей к 12 месяцам скорректированного возраста в зависимости от темпов наращивания энтерального питания в раннем неонатальном периоде // Акушерство и гинекология. 2018. № 8. С. 152–159.

49. Morgan J., Bombell S., McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 3. CD000504.

50. Tewari V.V. et al. Early versus late enteral feeding in preterm intra-uterine growth restricted neonates with antenatal Doppler abnormalities: an open-label randomized trial // J. Trop. Pediatr. 2018. Vol. 64, N 1. P. 4–14.

51. Salas A.A. et al. Short versus extended duration of trophic feeding to reduce time to achieve full enteral feeding in extremely preterm infants: an observational study // Neonatology. 2017. Vol. 112, N 3. P. 211–216.

52. Morgan J., Young L., McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 10.

53. Armanian A.M. et al. Comparison of prolonged low volume milk and routine volume milk on incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates // Pakistan J. Med. Sci. 2013. Vol. 29, N 1. Suppl. P. 312–316.

54. Bozkurt O. et al. Prolonged minimal enteral nutrition versus early feeding advancements in preterm infants with birth weight ≤ 1250 g: a prospective randomized trial // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2020. Jan. 29. P. 1–7.

55. Oddie S.J., Young L., McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2021. Vol. 8. CD001241.

56. Ионов О.В., Балашова Е.Н., Ленишккина А.А., Киртбая А.Р., Кухарцева М.В., Зубков В.В. Сравнение двух стартовых схем – быстрого и медленного увеличения объема энтерального питания у новорожденных с очень низкой массой тела в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015. № 4 (10).

57. Walsh V. et al. Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2020. Vol. 12. CD013542.

58. Masoli D. et al. Enteral feeding and necrotizing enterocolitis: does time of first feeds and rate of advancement matter? // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2021. Vol. 72, N 5. P. 763–768.

59. Meyer S. et al. Fast food versus slow food in very and extremely low-birth-weight infants: speed of feeds is a little more than a gut feeling // Acta Paediatr. 2016. Vol. 105, N 10. P. 1129–1131.

60. Martínez-Rodríguez L. et al. Influence of nutritional variables on the onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a case-control study // Early Hum. Dev. 2016. Vol. 103. P. 193–198.

61. Нароган М.В., Рюмина И.И., Кухарцева М.В., Грошева Е.В., Ионов О.В., Тальвирская В.М. и др. Практический опыт применения клинических рекомендаций «Энтеральное вскармливание недоношенных детей» // Акушерство и гинекология. 2018. № 9. С. 106–114.

REFERENCES

- Groshcheva E.V., Ionov O.V., Lenyushkina A.A., Narogan M.V., Ryumina I.I. Enteral feeding of premature babies. In: Clinical Guidelines for Neonatology. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2016: 252–70. (in Russian)
- Parker L.A., et al. Feeding strategies in preterm very low birth-weight infants: state-of-the-science review. In: Advances in Neonatal Care. Lippincott Williams and Wilkins, 2021.
- Dorling J., et al. Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants. N Engl J Med. 2019; 381 (15): 1434–43.
- Lenfestey M.W., Neu J. Gastrointestinal development: implications for management of preterm and term infants. Gastroenterol Clin North Am. 2018; 47 (4): 773–91.
- Kwok T.C., Dorling J., Gale C. Early enteral feeding in preterm infants. Semin Perinatol. 2019; 43 (7): 151–9.

- Bagci S., et al. More than fetal urine: enteral uptake of amniotic fluid as a major predictor for fetal growth during late gestation. Eur J Pediatr. 2016; 175 (6): 825–31.
- Alshaikh B., et al. Early total enteral feeding in stable preterm infants: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021; 34 (9): 1479–86.
- Groshcheva E.V., Lavrova T.E., Talyzina M.F., Zubkov V.V. The osmolality of enteral feeding for preterm infants: from myths toward evidence-based medicine. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2018; 6 (4): 63–9. (in Russian)
- Gorelik S.K., Ul'yanicheva E.S. Features of intestinal digestion and absorption in children with extremely low body weight. Meditsina: teoriya i praktika [Medicine: Theory and Practice]. 2019; 4 (1): 125–31. (in Russian)

10. Khasanova S.S., Kamilova A.T., Akhmedova D.I. Fecal elastase activity in premature children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2019; 64 (5): 44–8. (in Russian)
11. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev.* 2013; 89 (2): S13–20.
12. Ipatova M.G., Dubrovskaya M.I., Korneva T.I., Kurgasheva E.K., Mukhina Yu.G. Lactase deficiency in young children and dietary habits in pathology. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Problems of Modern Pediatrics]. 2016; (1): 119–21. (in Russian)
13. Turrone F., et al. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being. *Ital J Pediatr.* 2020; 46 (1): 16.
14. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the future. *Neonatology.* 2020; 117 (2): 240–4.
15. Duchon J., Barbican M.E., Denning P.W. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2021; 48 (2): 229–50.
16. Alganabi M., et al. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research.* 2019; 8.
17. Cotten C.M. Modifiable risk factors in necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2019; 46 (1): 129–43.
18. Battersby C., et al. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103 (2): F182–9.
19. Duci M., et al. Maternal and placental risk factors associated with the development of necrotizing enterocolitis (NEC) and its severity. *J Pediatr Surg.* 2019; 54 (10): 2099–102.
20. Ahle M., et al. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. *PLoS One.* 2018; 13 (3): e0194352.
21. McGoldrick E., et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 12: CD004454.
22. Razak A., et al. Pregnancy-induced hypertension and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2018; 38 (1): 46–53.
23. Ding G., et al. Maternal smoking during pregnancy and necrotizing enterocolitis-associated infant mortality in preterm babies. *Sci Rep.* 2017; 7: 45784.
24. Tarnow-Mordi W., et al. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *N Engl J Med.* 2017; 377 (25): 2445–55.
25. Rabe H., et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD003248.
26. Ongun H., Demirezen S., Demir M. Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period. *Arch Arg Pediatr.* 2020; 118: 405–10.
27. Lee J.H., Youn Y., Chang Y.S. Short-and long-term outcomes of very low birth weight infants in Korea: Korean neonatal network update in 2019. *Clin Exp Pediatr.* 2020; 63 (8): 284–90.
28. Meister A.L., Doherty K.K., Travagli R.A. Necrotizing enterocolitis: it's not all in the gut. *Exp Biol Med.* 2020; 245 (2): 85–95.
29. Bell E.F., Acarregui M.J. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 12: CD000503.
30. Jasani B., Rao S., Patole S. Withholding feeds and transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review. *Adv Nutr.* 2017; 8 (5): 764–9.
31. Park H.W., et al. Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci.* 2015; 30 (12): 1828–35.
32. Onland W., et al. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: CD010941.
33. Rose A.T., Patel R.M. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018; 23 (6): 374–9.
34. Quigley M., Embleton N.D., McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 6: CD002971.
35. Altobelli E., et al. The impact of human milk on necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020; 12 (5): 1–13.
36. Zhang B., et al. Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (37): e22166.
37. Jasani B., Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *J Perinatol.* 2017; 37 (7): 827–33.
38. Gephart S.M., et al. Discrimination of GutCheck NEC: a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2014; 34 (6): 468–75.
39. Naberhuis J., Wetzel C., Tappenden K.A. A novel neonatal feeding intolerance and necrotizing enterocolitis risk-scoring tool is easy to use and valued by nursing staff. *Adv Neonatal Care.* 2016; 16 (3): 239–44.
40. Narogan V.V., Ryumina I.I., Grosheva E.V. Basic principles of enteral nutrition of premature babies. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2014; (3): 120–8. (in Russian)
41. el Manouni El Hassani S., et al. Risk factors for late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter case-control study. *Neonatology.* 2019; 116 (1): 42–51.
42. Patel P., Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22 (1): 2–7.
43. de Waard M., et al. Time to full enteral feeding for very low-birth-weight infants varies markedly among hospitals worldwide but may not be associated with incidence of necrotizing enterocolitis: the NEOMUNE-Neonutrient Cohort Study. *J Pediatr Parenter Enteral Nutr.* 2019; 43 (5): 658–67.
44. de Freitas B.A.C., et al. Extrauterine growth restriction: universal problem among premature infants. *Rev Nutr.* 2016; 29 (1): 53–64.
45. Cormack B.E., et al. The influence of early nutrition on brain growth and neurodevelopment in extremely preterm babies: a narrative review. *Nutrients.* 2019; 11 (9): 2029.
46. Choudhri A.F., et al. Parenteral nutrition compromises neurodevelopment of preterm pigs. *J Nutr.* 2014; 144 (12): 1920–7.
47. Tottman A.C., et al. Relationships between early neonatal nutrition and neurodevelopment at school age in children born very preterm. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70 (1): 72–8.
48. Degtyareva A.V., Tal'vinskaya V.M., Amirkhanova D.Yu., Narogan M.V., Ionov O.V., Kukhartseva M.V. Features of the development of deeply premature infants by 12 months of age adjusted depending on the rate of increase in enteral nutrition in the early neonatal period. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2018; (8): 152–9. (in Russian)
49. Morgan J., Bombell S., McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 3: CD000504.
50. Tewari V.V., et al. Early versus late enteral feeding in preterm intra-uterine growth restricted neonates with antenatal Doppler abnormalities: an open-label randomized trial. *J Trop Pediatr.* 2018; 64 (1): 4–14.
51. Salas A.A., et al. Short versus extended duration of trophic feeding to reduce time to achieve full enteral feeding in extremely preterm infants: an observational study. *Neonatology.* 2017; 112 (3): 211–6.
52. Morgan J., Young L., McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 10.
53. Armanian A.M., et al. Comparison of prolonged low volume milk and routine volume milk on incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *Pakistan J Med Sci.* 2013; 29 (1 Suppl): 312–6.
54. Bozkurt O., et al. Prolonged minimal enteral nutrition versus early feeding advancements in preterm infants with birth weight ≤ 1250 g: a prospective randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; Jan. 29: 1–7.
55. Oddie S.J., Young L., McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 8: CD001241.
56. Ionov O.I., Balashova E.N., Lenyushkina A.A., Kirtbaya A.R., Kukhartseva M.V., Zubkov V.V. Slow vs fast advancement of enteral feeding in very low birth weight infants in neonatal intensive care unit. *Neonatologiya*: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2015; (10): 73–81. (in Russian)
57. Walsh V., et al. Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 12: CD013542.
58. Masoli D., et al. Enteral feeding and necrotizing enterocolitis: does time of first feeds and rate of advancement matter? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 72 (5): 763–8.
59. Meyer S., et al. Fast food versus slow food in very and extremely low-birth-weight infants: speed of feeds is a little more than a gut feeling. *Acta Paediatr.* 2016; 105 (10): 1129–31.
60. Martínez-Rodríguez L., et al. Influence of nutritional variables on the onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a case-control study. *Early Hum Dev.* 2016; 103: 193–8.
61. Narogan M.V., Ryumina I.I., Kukhartseva M.V., Grosheva E.V., Ionov O.V., Tal'vinskaya V.M., et al. Practical experience in the application of clinical guideline. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2018; (9): 106–14. (in Russian)