Обзор дискуссионных вопросов фортификации грудного молока у недоношенных детей

Грошева Е.В.¹,
Зубков В.В.^{1,2}

¹ 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

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Внедрение и использование методики обогащения грудного молока в практике неонатолога – один из основных аспектов успешного выхаживания глубоконедоношенных детей. В настоящее время предметом дискуссии является выяснение, какой способ фортификации наиболее эффективный и безопасный, есть ли необходимость обогащения грудного молока после выписки недоношенного ребенка и что предпринимать в случае постнатального нарушения роста у недоношенного ребенка, получающего дотацию нутриентов стандартным методом обогащения. Данные вопросы представляют предмет обсуждения представленного обзора.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Грошева Е.В., Зубков В.В. Обзор дискуссионных вопросов фортификации грудного молока у недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 4. С. 49–57. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-49-57>

Статья поступила в редакцию 18.10.2021. **Принята в печать** 19.11.2021.

Ключевые слова:

постнатальное нарушение роста, грудное молоко, фортификация, недоношенные новорожденные

Review of the most contentious issues of breast milk fortification in preterm infants

Grosheva E.V.¹,
Zubkov V.V.^{1,2}

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

The introduction and use of breast milk enrichment techniques in the practice of a neonatologist is one of the main aspects of successful nursing of deeply premature infants. Currently, the subject of discussion is which method of fortification is the most effective and safe, whether there is a need to enrich breast milk after discharge of a premature baby and what to do in case of postnatal growth disorder in a premature baby receiving a nutrient subsidy by the standard method of enrichment. These issues are the subject of discussion of the presented review.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Grosheva E.V., Zubkov V.V. Review of the most contentious issues of breast milk fortification in preterm infants. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 (4): 49–57. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-49-57> (in Russian)

Received 18.10.2021. **Accepted** 19.11.2021.

Keywords:

postnatal growth disorder, breast milk, fortification, premature infants

В настоящее время залогом успешного выхаживания недоношенных детей является внедрение комплекса лечебных и профилактических мероприятий с обеспечением адекватной реанимационной помощи в родильном зале, респираторной поддержки, таргетной антибактериальной терапии, условий выхаживания, приближенных к внутриутробным, а также нутритивной поддержки, направленной на сохранение витальных функций и коррекцию метаболических нарушений путем дотации пластических, энергетических субстратов, макро- и микронутриентов энтеральным и парентеральным способами введения. За последние десятилетия нутритивные практики, применяемые в неонатальном периоде для недоношенных детей, претерпели существенные изменения, включая оптимизацию парентерального питания с форсированной и ранней дотацией аминокислот и жировых эмульсий, дифференцированное назначение энтеральных субстратов с учетом физиологических потребностей и антропометрического статуса новорожденного, активное внедрение грудного вскармливания. Это позволило значительно сократить распространенность постнатального нарушения роста к окончанию госпитализации и соответственно уменьшить сроки пребывания в стационаре и расходы на выхаживание, особенно в группе глубоконедоношенных новорожденных, и увеличить их когнитивный потенциал [1]. В ретроспективном исследовании J.D. Horbar и соавт., оценивая с 2000 по 2013 г. динамику массы тела во время госпитализации 362 833 недоношенных детей, рожденных на 22–29-й неделе гестации, с показателями массы тела при рождении от 501 до 1500 г, продемонстрировали, что ежедневный набор массы тела к окончанию исследования возрос в среднем у каждого пациента на 1,1 г/кг, в 2013 г. составил 12,9 г/кг в сутки и отразился на распространенности постнатального нарушения роста [2]. Критерием определения данного показателя стала масса тела <10-го перцентиля, оцененная по шкале Fenton 2013, а тяжелая постнатальная недостаточность роста верифицировалась при показателе массы тела <3-го перцентиля. На момент начала исследования распространенность постнатального нарушения роста составила 64,5%, а тяжелой недостаточности питания – 39,8%. На фоне модернизации нутритивных подходов частота постнатального нарушения роста к 2013 г. сократилась на 14,2%, а тяжелой постнатальной недостаточности питания – на 12% и составила в 2013 г. 50,3 и 27,5% соответственно.

Немаловажный вклад в усовершенствование и оптимизацию нутритивных технологий, а также в профилактику постнатальной недостаточности питания у недоношенных детей в середине 1980-х гг. внесло внедрение обогатителей или фортификаторов грудного молока (Breast milk fortifiers). Поводом для разработки данных продуктов стали результаты исследований, которые доказали, что низкая концентрация пластических и энергетических нутриентов, а также макроэлементов, особенно кальция и фосфора, в грудном молоке не обеспечивает физиологические потребности недоношенных детей и, как результат, обуславливает субоптимальные показатели физического развития и высокую распространенность остеопении недоношенных [3].

Так, исследование Schanler 1985 г. одним из первых подтвердило необходимость создания обогатителей грудного

молока в промышленных масштабах, включая в их состав не только белково-энергетический компонент, но и микронутриенты [4]. Данная работа продемонстрировала, что 18 недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении и гестационным возрастом 29 нед, получающие в течение первых 2 мес жизни нативное грудное молоко, обогащенное сливками и обезжиренным компонентом донорского молока от женщин, родивших своевременно, до достижения массы тела 1800 г демонстрировали показатели физического развития, не отличающиеся от 16 новорожденных контрольной группы, которых вскармливали заменителем грудного молока с аналогичным энергообеспечением, но имели более низкие значения фосфоро-кальциевого обмена, чем новорожденные контрольной группы.

В настоящее время обогатители большинства производителей представляют собой мультикомпонентные продукты, увеличивающие питательную ценность грудного молока в зависимости от потребности новорожденных и детей грудного возраста за счет дополнительного введения белков, углеводов, витаминов и минералов, где источником энергии являются исключительно углеводы [5]. Состав обогатителей постоянно совершенствуется, и за последние годы произошли существенные изменения, а именно начали вводить жировой компонент, который ознаменовал появление нового фортификатора грудного молока (New powdered human milk fortifier). В 2018 г. были опубликованы результаты исследования, в котором группа авторов из Франции и Швейцарии, изучающая метаболизм эссенциальных жирных кислот у 47 недоношенных детей с массой тела <1500 г при рождении или <32 нед гестации, продемонстрировала, что в основной группе, которая получала грудное молоко с добавлением фортификатора, содержащего среднецепочечные триглицериды, а также линолевую, линоленовую и докозагексаеновую кислоты, фосфолипидный профиль в сыворотке крови значимо отличался от контрольной группы, получающей обогатитель без жирового компонента, был с более высоким содержанием мононенасыщенных жирных кислот и эссенциальной α -линоленовой кислоты и имел тенденцию к внутриутробным показателям [6, 7]. Улучшение липидного профиля сыворотки крови у глубоконедоношенных новорожденных за счет добавления жирового компонента в обогатитель грудного молока, по мнению авторов, может отразиться на более благоприятном исходе когнитивного развития в будущем. Также усовершенствование обогатителей грудного молока за счет введения жирового компонента и, соответственно, уменьшения углеводного обуславливает снижение осмоляльности фортифицированного молока. Исследование J. Rigo и соавт. продемонстрировало, что осмоляльность обогащенного донорского и зрелого нативного молока новым фортификатором составляет 390 мОсм/кг по сравнению с обогащением без жирового компонента, где данный биомаркер составил 441 мОсм/кг [8].

Осмоляльность как индикатор безопасности все чаще привлекает внимание исследователей при оценке использования обогатителей грудного молока [9]. В настоящее время верхняя граница допустимой осмоляльности энтеральных продуктов питания для недоношенных детей четко

не установлена, и основным стандартом, определяющим норму осмоляльности, являются рекомендации Американской академии педиатров (ААП) 1976 г. [10]. Верхний порог осмоляльности для недоношенных новорожденных был заимствован из стандартов, разработанных для здоровых доношенных детей, где допускается использование стартовых смесей с максимальным значением осмоляльности 450 мОсм/кг, что соответствует показателю осмолярности в 400 мОсм/л. Использование энтеральных продуктов питания с превышающим уровнем осмоляльности, по заключению экспертов ААП, может способствовать развитию некротизирующего энтероколита (НЭК).

На момент выхода данных рекомендаций соответствующее заявление основывалось на 2 исследованиях 1970-х гг., где рассматривались исходы от энтеральных субстратов с осмоляльностью, превышающей 500 мОсм/кг [11, 12]. Ни в одном из современных исследований добавление обогащенных различных модификаций в нативное или пастеризованное донорское молоко не сопровождалось такими высокими показателями осмоляльности, и доказательств причинно-следственной связи между осмоляльностью питания и прямым повреждением слизистой оболочки кишечника не получено [13–18].

В своей работе J. Kim и соавт. продемонстрировали, что в группе глубоко недоношенных детей, получающих обогащенное нативное молоко с осмоляльностью 450 мОсм/кг, доля пациентов, которым отменили обоганитель в связи с проявлениями интолерантности энтерального питания, была значимо меньше по сравнению с группой, получающей питание с осмоляльностью 385 мОсм/кг, – составила 2 и 10% соответственно. Частота подтвержденного НЭК была низкой в обеих группах, при этом доля детей с НЭК была ниже в группе обогапитателя с более высокой осмоляльностью и составила 1,5 против 3,2% соответственно [16]. Согласно заключению Кохрановского обзора 2016 г., включившего 11 рандомизированных контролируемых исследований, несмотря на низкий уровень доказательности в силу применяемых методов рандомизации, обогащение грудного молока не повышает частоту развития НЭК [19]. Также ряд работ доказывает, что умеренное превышение порога осмоляльности в 450 мОсм/л безопасно. Проспективное исследование канадских авторов показало, что из 650 проб обогащенного грудного молока в 14% случаев осмоляльность составляла от 450 до 480 мОсм/кг, и случаев непереносимости питания, оцениваемых как увеличение остаточного объема желудка более чем 50% предыдущего объема кормления, срыгивание, вздутие живота, а также уменьшение, задержка или прекращение энтерального кормления, ни у одного из 10 исследуемых новорожденных с очень низкой массой тела при рождении и гестационным возрастом <32 нед не наблюдалась на протяжении всех 3 нед исследования [20].

Схожие результаты были получены в работе P. Singh, где проводился анализ 3 обогапитателей с различной финальной осмоляльностью фортифицированного нативного молока [17]. В группе новорожденных <33 нед гестации при рождении, получающих обогащенное нативное молоко с осмоляльностью 451,20±39,18 мОсм/кг, не выявлено различий по частоте развития непереносимости питания по

сравнению с группами, получающими обогапитатели с итоговой осмоляльностью нативного молока 378,40±34,4 и 419,73±30,65 мОсм/кг. Случаев НЭК не было зарегистрировано ни в одной группе. Таким образом, заявление ААП представляет в настоящее время скорее исторически сложившееся мнение, нежели рекомендацию, базирующуюся на убедительной доказательной базе. Тем не менее верхний порог осмоляльности 450 мОсм/кг является ориентиром для неонатологов и производителей детских смесей во всем мире.

Повышение осмоляльности нативного или пастеризованного молока в процессе его обогащения – неизбежное явление, и в 1999 г. M. De Curtis и соавт. впервые это отметили в своем исследовании [21]. По мнению авторов, прогрессирующее увеличение осмоляльности обогащенного молока, вероятно, связано с действием амилазы грудного молока, которая индуцирует гидролиз полисахаридов, содержащихся в обогапителе, что сопровождается образованием осмотически активных моно- и дисахаридов и обуславливает финальные значения осмоляльности достоверно выше предполагаемых, что влияет на целостность слизистой оболочки кишечника у животных и, возможно, увеличивает риск непереносимости пищеварительной системы и НЭК у новорожденных [22–24].

Учитывая этот факт, с целью предотвращения повышения осмоляльности и побочных эффектов, таких как срыгивание, вздутие живота, были предложены способы форсированной дотации обогащенного молока энтерально в течение 5 мин, так называемый прикроватный метод [25]. В процессе дальнейших исследований было отмечено, что данный способ дотации нецелесообразен, так как наибольший прирост осмоляльности отмечается в течение 10 мин после фортификации грудного молока, а в дальнейшем в течение 24 ч осмоляльность значимо не меняется [26]. В процессе усовершенствования обогапитателей грудного молока и в связи с этим возможным изменением кинетики осмоляльности за последние годы был проведен ряд исследований, которые подтвердили результаты, полученные ранее. В совместном исследовании авторы Германии и Нидерландов оценивали осмоляльность обогащенного грудного молока на 0, 1, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120-й минуте и через 24 ч после добавления различных модификаций фортификатора и белковой добавки [27]. Значительное увеличение осмоляльности отмечалось в течение 1-й минуты после добавления обогапитателя и составило >70% исходных показателей. Максимальное значение осмоляльности составило 484 мОсм/кг и отмечалось через 24 ч после начала обогащения. Увеличение показателей осмоляльности между 2 и 24 ч находилось в диапазоне 0,2–10,8% и в среднем составило 3,1% ($p<0,01$).

Следовательно, по мнению авторов данного исследования, прикроватная фортификация бесполезна, поскольку максимальный рост осмоляльности происходит в первые минуты после добавления обогапитателя, а для предотвращения превышения максимально допустимого порога осмоляльности необходима дальнейшая модернизация фортификаторов, например добавление жирового с последующей коррекцией углеводного компонента или смена источника обогапитателя. Обзор J. Bałowska и соавт., представляющий

физико-химические свойства ослиного молока, приближенные к женскому молоку, дал возможность высказать предположение, что ослиное молоко является более подходящим для разработки обогащателей, чем коровье, которое в настоящее время является самым распространенным источником для производства фортификаторов [28]. Ослиное молоко характеризуется наиболее сопоставимым с женским молоком белковым составом, включая низкое содержание казеина, отсутствие фракции α s1-казеина и β -лактоглобулина, высокое содержание лизоцима, аналогичное содержание магния, кальция, фосфора и приближенный профиль жирных кислот, отличающийся от молока других видов животных. Ряд работ, выполненных на моделях животных, демонстрирует, что биологическая эффективность ослиного молока сравнима с женским [29, 30]. Биологически активные вещества ослиного молока аналогично женскому, модулируя функцию митохондрий, улучшают антиоксидантный, противовоспалительный и детоксикационный защитный эффекты, сопровождающиеся увеличением общих тиолов, глутатион-S-трансферазы, хинон-оксидоредуктазы и снижением фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и липополисахаридов.

На основании имеющихся данных, E. Bertino и соавт. выдвинули гипотезу, что кормление недоношенных детей женским молоком, дополненным фортификаторами, полученными из ослиного молока, улучшит переносимость кормления, в отличие от обогащателя на основе коровьего молока [31, 32]. В исследование были включены 156 недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении и гестационным возрастом <32 нед. Результаты исследования подтвердили предположение авторов: в группе новорожденных, получающих обогащатель на основе ослиного молока, число эпизодов непереносимости питания, включая остаточное содержимое и срыгивания, перерывы в кормлении любой продолжительности, а также частоту клинических проявлений гастроэзофагеального рефлюкса, были достоверно меньше по сравнению с контрольной группой, получающей обогащатель на основе коровьего молока.

Одним из инновационных подходов в нутрициологической практике является разработка и использование обогащателей на основе женского молока. В 2018 г. D.L. O'Connor и соавт. представили результаты исследования, где впервые сравнивали эффективность и безопасность обогащателей на основе женского и коровьего молока [33]. В проспективном исследовании участвовали 232 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении <1250 г, которые были рандомизированы на 2 группы в зависимости от вида обогащателя. Обогащение донорского или нативного молока начинали с объема 100 мл/кг. Первичным результатом исследования была оценка переносимости кормления, а именно частота перерывов на кормление >12 ч или уменьшение объема кормления более чем на 50%. Оценка вторичных результатов включала показатели смертности, заболеваемости (сепсис с поздним началом, НЭК, бронхолегочную дисплазию, тяжелую ретинопатию недоношенных), а также оценку роста и уровень фекального кальпротектина как маркер воспаления кишечника. На основании проведенного анализа статистически значимых различий ни по одному оцениваемому

показателю выявлено не было. Авторы делают вывод, что использование обогащателя на основе женского молока не улучшает переносимость кормления и не снижает смертность и заболеваемость недоношенных новорожденных, вскармливаемых исключительно женским молоком и родившихся с массой тела <1250 г. Ввиду ограниченных данных по эффективности и безопасности данного продукта, очень высокой себестоимости требуется дальнейшее проведение исследований с учетом оценки соотношения пользы, рисков и экономической составляющей [8].

В настоящее время основной предмет дискуссии – какой из способов обогащения грудного молока считается наиболее эффективным, стандартный или индивидуальный. Впервые финализированные сведения о соответствующих способах фортификации были представлены в 2010 г. S. Arslanoglu и соавт. и рабочей группой Всемирной ассоциации перинатальной медицины (WAPM) [34]. В данном обзоре указывается, что стандартный способ обогащения основывается на предполагаемых показателях нутритивного состава грудного молока, и режим дозирования устанавливается инструкцией производителя. К индивидуальным методам обогащения относится регулируемый и целевой. При целевом или таргетном способе обогащения ориентируются не на предполагаемый, а на фактический состав грудного молока. В этом случае для достижения цели, а именно обеспечения физиологической потребности в макро- и микронутриентах для недоношенного ребенка к грудному молоку добавляются белковые, углеводные и жировые компоненты в различных комбинациях в зависимости от выявленного дефицита этих нутриентов в молоке. При регулируемом методе фортификации ориентиром для «усиления» стандартного метода обогащения грудного молока за счет добавления белкового компонента является метаболический отклик новорожденного, а именно показатели азота мочевины сыворотки крови (BUN), которые необходимо достичь и поддерживать на протяжении всего периода фортификации.

Согласно мнению большинства исследователей, индивидуальные способы обогащения в последнее время являются наиболее предпочтительными ввиду лучших показателей физического и когнитивного развития у глубоко недоношенных новорожденных по сравнению с результатами, полученными при стандартном обогащении [35–37]. О регулируемом методе обогащения и его эффективности впервые было заявлено в 2006 г. [38]. Авторы данного проспективного контролируемого исследования предположили, что недоношенные новорожденные, которым корректируют дотацию энтерального белка в зависимости от показателей азота мочевины крови, получают больше пластического субстрата и соответственно дети будут отличаться более высоким темпом набора массы по сравнению с детьми на стандартном способе обогащения. Прототипом данной работы стало исследование 1995 г. итальянских авторов, продемонстрировавших эффективность усовершенствованного фортификатора на основании показателей метаболического статуса недоношенного пациента [39]. В вышезаявленной работе 2006 г. S. Arslanoglu и соавт. представили показатели физического развития 32 недоношенных детей с гестационным возрастом 26–34 нед и массой тела при рождении от 600

до 1750 г, которые получали обогащенное нативное или донорское молоко стандартным и регулируемым способами. В группе регулируемого обогащения, руководствуясь показателями азота мочевины сыворотки крови и производя забор 2 раза в неделю, дотация белка в среднем составила 2,9; 3,2 и 3,4 г/кг в сутки в течение 1, 2 и 3-й недели исследования соответственно, в отличие от новорожденных контрольной группы стандартного обогащения, где дотация белка была значительно меньше и составила 2,9; 2,9 и 2,8 г/кг в сутки. Обогащение по стандартной или регулируемой методике начиналось с момента достижения энтерального объема питания 90 мл/кг в сутки. В ходе исследования не выявлено существенных отличий между дотацией жирового компонента и энергообеспечением. В группе регулируемого обогащения показатели набора массы были достоверно выше и составили $17,5 \pm 3,0$ против $14,4 \pm 3,0$ г/кг в сутки в группе стандартного обогащения.

Аналогичная статистическая значимость была выявлена в показателях прироста окружности головы $1,4 \pm 0,3$ против $1,0 \pm 0,3$ см/нед. Исследование проводили до момента достижения массы тела 2000 г. В группе регулируемой фортификации на фоне наибольшей дотации белка значительно возрастала концентрация азота мочевины крови, но эти показатели не были статистически значимо выше по сравнению с группой стандартного обогащения. Показатели азота мочевины в сыворотке крови, являющиеся ориентиром для коррекции энтерального питания белковой добавкой, были выбраны произвольно, варьировали от 9 до 14 мг/дл (что соответствует уровню мочевины 3,2–5,0 ммоль/л) и явились целевым порогом. С учетом того что в данной работе не был достигнут рекомендованный уровень белка в соответствии с физиологической потребностью недоношенных детей, появилась необходимость модифицировать дизайн последующего протокола регулируемой фортификации, увеличив при этом целевой порог BUN до 10–16 мг/дл (соответствует максимальному уровню мочевины 5,7 ммоль/л) [40].

По мнению специалистов рабочей группы Итальянской ассоциации банков грудного молока, с успехом продвигающих регулируемый способ обогащения в региональных отделениях интенсивной терапии новорожденных, такой уровень концентрации азота мочевины крови является безопасным ориентиром для адекватной коррекции и достижения целевого белкового обеспечения. Основной вывод исследователей таков: регулируемое обогащение может стать решением проблемы постнатальной недостаточности питания белка у недоношенных детей, получающих в качестве основного источника питания грудное молоко, и, согласно результатам метаанализа Cochrane 2020 г., является более предпочтительным даже по сравнению с целевым методом обогащения; сегодня этот вывод вызывает ряд вопросов [37]. Действительно, увеличение дотации белка улучшает показатели физического развития недоношенных детей и факт корреляции между увеличением массы тела, приростом окружности головы и потреблением белка достоверен и неоднократно доказан. С другой стороны, не во всех случаях низкие показатели азота мочевины являются следствием ограничения поступившего белка. Ранее нами было проведено проспективное исследование,

в котором изучали нутритивный статус глубоко-недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении на протяжении всего периода госпитализации до 37-й недели постконцептуального возраста в зависимости от вида энтерального субстрата, включая оценку биохимического метаболического отклика, динамики массы и конституции тела [13]. Было выявлено, что показатели мочевины в группах, получающих специализированную смесь (СС) для недоношенных и обогащенное грудное молоко (ОГМ), не имели достоверных различий, за исключением 7-й недели жизни, где в группе СС показатели были значимо меньше по сравнению с группой ОГМ и составили $1,5 \pm 0,7$ и $2,3 \pm 0,5$ ммоль/л соответственно, несмотря на то что обеспечение белком в группе СС было значимо выше на протяжении всего периода исследования по сравнению с группой ОГМ и сопоставимо с физиологическими потребностями. Вероятно, данный результат зависит от биодоступности энтерального субстрата, которая выше у грудного молока по сравнению с заменителем. Тем более что в группе, получавшей обогащенное грудное молоко, отмечалась наибольшая ежедневная массовая прибавка, которая и определила достоверную разницу в показателях состава тела к 37-й неделе постконцептуального возраста. Показатели жировой и тощей массы тела в группе, получавшей обогащенное грудное молоко, составили $348,54 \pm 116,89$ и $1853,42 \pm 36,3$ г соответственно и были достоверно выше по сравнению с группой СС, где данный показатель составляет $205,9 \pm 74,5$ и $1542,67 \pm 17,8$ г.

Можно ли в этих случаях говорить о BUN как о критерии белковой обеспеченности с высокой специфичностью? По мнению G. Voehm и соавт., количество мочевины как показатель достаточного белкового обеспечения интерпретировать однозначно нельзя. У недоношенных младенцев снижение мочевины в крови может возникать независимо от поступления белка – это связано с незрелостью процессов синтеза мочевины, особенно у глубоконедоношенных детей [41]. В данном рандомизированном проспективном исследовании оценивалась концентрация мочевины в сыворотке крови в зависимости от поступления белка в группе с гестационным возрастом 29–31 нед и массой тела при рождении <1500 г и в группе 31–33 нед и низкой массой тела при рождении. Оценка показателей мочевины проводилась на 8-й и 21-й день жизни. Новорожденные получали нативное женское молоко либо обогащенное. Новорожденные с меньшим сроком гестации на 8-й день жизни не реагировали повышением концентрации мочевины в сыворотке крови, несмотря на более высокую дотацию белка, хотя в этой группе была выявлена достоверная корреляция между потреблением белка и концентрацией альфа-аминоазота в сыворотке крови. Дети из 2-й группы, напротив, ответили на дотацию белка повышением концентрации мочевины в сыворотке крови на 8-й день жизни. На 21-й день жизни потребление белка коррелировало как с концентрацией мочевины в сыворотке крови, так и с концентрацией альфа-аминоазота у всех обследованных младенцев. Авторы делают вывод, что факт ограниченной способности увеличивать выработку мочевины из-за незрелости процессов синтеза у глубоконедоношен-

ных детей следует учитывать при оценке метаболического отклика на дотацию белка и разработке рекомендаций по нутритивной поддержке у этой группы детей.

В настоящее время стандартное обогащение является наиболее используемым методом в неонатальных подразделениях, но не всегда подобная нутритивная стратегия может предотвратить постнатальное нарушение роста у глубоконедоношенных детей. Работа французских исследователей продемонстрировала, что из 152 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 27,8 (24,4–31,6) нед и массой тела при рождении 780 (460–1240) г, получающих в качестве энтерального субстрата обогащенное грудное молоко по стандартной методике, 32,2% детей к промежуточному этапу исследования имели отрицательные показатели Z-score по массе тела, что потребовало дополнительного введения белкового компонента, дотация которого увеличила ежедневное поступление белка в среднем с 3,35 до 4,16 г/кг [42]. Авторы делают вывод, что глубоконедоношенные дети, особенно с экстремально низкой массой тела при рождении, получающие стандартное обогащение, наиболее подвержены постнатальному ограничению роста, и их физическое развитие должно тщательно контролироваться на протяжении младенчества и всего раннего периода.

Исследование J. Picaud и соавт. также демонстрирует, что дотация нутриентов при стандартной методике не всегда соответствует предполагаемому энергообеспечению и количеству пластического субстрата, которые необходимы недоношенному ребенку. Это связано с высокой вариабельностью количества макро- и микронутриентов в грудном молоке в зависимости от стадии лактации, времени суток, задней или передней порции молока и от индивидуальных особенностей лактирующей женщины. Данные подтверждаются результатами исследований по составу грудного молока от женщин, родивших преждевременно, с 28 по 36-ю неделю гестации, представленными в обзоре 2020 г. A. Gates и соавт. [43]. Авторами отмечено, что в течение 1-й недели содержание белка в грудном молоке резко снижается от исходного на 60% и, несмотря на явную тенденцию, характеризующуюся снижением содержания количества белка, существуют значимые различия в его количестве в одинаковые временные интервалы. Например, содержание белка на 4–7-е сутки варьирует от 1,6 до 3,4±0,5 г/100 мл, а на 28-е сутки жизни – от 0,9±0,1 до 2,2±0,6 г/100 мл. Такая вариабельность в концентрации пластического субстрата определяет фактическую дотацию белка при стандартном обогащении, зачастую приводя к меньшим на 25% значениям по сравнению с предполагаемым. И наоборот, в некоторых случаях может превысить рекомендуемое потребление белка на 69%.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствие возможности использования анализатора грудного молока, белковых и жировых монокомпонентов определяет стандартный способ обогащения как единственно доступный [44]. С учетом высокой вероятности постнатального нарушения роста у глубоконедоношенных новорожденных при кормлении смесями со стандартным методом обогащения увеличение объема энтерального, превышающего рекомендуемую норму 160 мл/кг в сутки, в настоящее время является стратегией для устранения дефицита нутриентов и, соответственно,

улучшения результатов физического и нейрокогнитивного развития. Согласно результатам метаанализа Cochrane 2020 г., вскармливание недоношенных детей <32 нед гестации и очень низкой массой тела при рождении в условиях стационара обогащенным грудным молоком объемом более 180 мл/кг в сутки улучшает показатели роста и имеет низкую достоверность относительно влияния на развитие НЭК [45].

В настоящее время нет единого мнения об использовании обогатителя грудного молока у глубоконедоношенных детей после выписки. На основании консенсуса ESPGAN 2006, где оценивали рандомизированные исследования, опубликованные до 2004 г., было рекомендовано применять фортфикатор с целью обогащения грудного молока у недоношенных детей массой тела <1800 г при рождении как минимум до 40 нед; у детей с проявлениями постнатального дефицита роста возможно использование до 52 нед постконцептуального возраста [46]. В исследовании 2020 г. S.A. Ribas и соавт. демонстрируют, что глубоконедоношенные дети массой тела <1500 г при рождении с проявлениями постнатального нарушения роста, которые получали после выписки и до 6 мес скорректированного возраста высокую ежедневную дотацию белка ≥3,5 г/кг и энергии >130 ккал/кг, демонстрировали меньшую разницу в Z-score по массе тела и длине по сравнению с показателями при рождении, в отличие группы, получающей меньшую дотацию нутриентов и энергообеспечения [47].

Такая тактика не только влияет на краткосрочные перспективы, улучшая показатели физического развития, но и определяет отдаленный прогноз умственного развития. Оценивая когнитивное развитие у 92 глубоконедоношенных детей в 10-летнем возрасте по шкале Векслера, включая IQ, организацию восприятия, скорость обработки данных, вербальное понимание, N.D. Embleton и соавт. доказали, что та группа, которая получала «смесь для недоношенных детей после выписки» до 6 мес скорректированного возраста продемонстрировала скорость обработки на 10 баллов выше по сравнению с группой, которая получала после выписки и до 6 мес скорректированного возраста базовую смесь [48]. Также авторы делают вывод, что быстрое увеличение массы от рождения до 12 нед скорректированного возраста ассоциируется с увеличением IQ на 5 баллов и на 4 балла с организацией восприятия в 10-летнем возрасте, а увеличение окружности головы ассоциируется с увеличением IQ на 3,8 балла.

С учетом того, что в данных исследованиях оценивали физическое и когнитивное развитие в группах, получающих после выписки высокую дотацию белка и энергии за счет заменителей грудного молока, экстраполировать данные результаты для рекомендаций по приему обогатителя после выписки было бы бездоказательно, хотя это могло улучшить показатели нутритивного статуса глубоконедоношенных детей, которые после выписки получают исключительно грудное молоко и отличаются более низкими показателями минеральной плотности костей и тощей массы тела, чем новорожденные, которых кормят смесью после выписки [36, 49–51]. Результаты исследований, представленных в обзоре, открывают окно исследовательских и практических возможностей для оптимизации питания глубоконедоношенных детей как в стационаре, так и после выписки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Грошева Елена Владимировна (Elena V. Grosheva) – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных № 2 Института неонатологии и педиатрии, доцент кафедры неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: evgrosheva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4654-4869>

Зубков Виктор Васильевич (Viktor V. Zubkov) – доктор медицинских наук, профессор, директор Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: viktor.zubkov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8366-5208>

ЛИТЕРАТУРА

1. Silveira R.C., Soibelman Procianny R. Preterm newborn's postnatal growth patterns: how to evaluate them // *J. Pediatr.* 2019. Vol. 95, suppl. 1. P. 42–48.
2. Horbar J.D., Ehrenkranz R.A., Badger G.J., Edwards E.M., Morrow K.A., Soll R.F. et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000–2013 // *Pediatrics.* 2015. Vol. 136, N 1. P. e84–e92.
3. Hossain Z., Qasem W.A., Friel J.K., Omri A. Effects of total enteral nutrition on early growth, immunity and neuronal development of preterm infants // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, N 8. P. 2755.
4. Schanler R.J., Garza C., Nichols B.L. Fortified mothers' milk for very low birth weight infants: results of growth and nutrient balance studies // *J. Pediatr.* 1985. Vol. 107, N 3. P. 437–445.
5. Ziegler E.E. Human milk and human milk fortifiers // *World Rev. Nutr. Diet.* 2014. Vol. 110. P. 215–227.
6. Billeaud C., Boué-Vaysse C., Couëdelo L., Steenhout P., Jaeger J., Cruz-Hernandez C. et al. Effects on fatty acid metabolism of a new powdered human milk fortifier containing medium-chain triacylglycerols and docosahexaenoic acid in preterm infants // *Nutrients.* 2018. Vol. 10. P. E690.
7. Billeaud C., Boué-Vaysse C., Couëdelo L., Steenhout P., Jaeger J., Cruz-Hernandez C. et al. Correction: Billeaud et al. «Effects on Fatty Acid Metabolism of a New Powdered Human Milk Fortifier Containing Medium-Chain Triacylglycerols and Docosahexaenoic Acid in Preterm Infants». *Nutrients.* 2018, 10, 690 // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 3. P. 680.
8. Rigo J., Hascoët J.M., Billeaud C., Picaud J.C., Mosca F., Rubio A. et al. Growth and nutritional biomarkers of preterm infants fed a new powdered human milk fortifier: a randomized trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 65. P. e83–e93.
9. 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. Т. 6, № 4. С. 63–69.
10. American Academy of Pediatrics. Commentary on breast-feeding and infant formulas, including proposed standards for formulas // *Pediatrics.* 1976. Vol. 57. P. 278–285.
11. Santulli T.V. et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases // *Pediatrics.* 1975. Vol. 55, N 3. P. 376–387.
12. Book L.S. et al. Necrotizing enterocolitis in low-birthweight infants fed an elemental formula // *J. Pediatr.* 1975. Vol. 87. P. 602–605.
13. Грошева Е.В. Оптимизация нутритивной поддержки у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013.
14. Janjindamai W. et al. Effect of fortification on the osmolality of human milk // *J. Med. Assoc. Thai.* 2006. Vol. 89. P. 1400–1403.
15. Kanmaz H.G. et al. Human milk fortification with differing amounts of fortifier and its association with growth and metabolic responses in preterm infants // *J. Hum. Lact.* 2013. Vol. 29, N 3. P. 400–405.
16. Kim J.H., Chan G., Schanler R., Groh-Wargo S. et al. Growth and tolerance of preterm infants fed a new extensively hydrolyzed liquid human milk fortifier // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. Vol. 61, N 6. P. 665–671.
17. Singh P. et al. Comparison of osmolality of human milk after fortification with three different fortifiers // *Curr. Med. Res. Pract.* 2017. Vol. 7. P. 81–83.
18. Rochow N., Fusch G., Ali A. et al. Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: a double-blind randomized controlled trial // *Clin. Nutr.* 2021. Vol. 40. P. 54–63.
19. Brown J.V.E., Embleton N.D., Harding J.E., McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 5. CD000343.
20. Rochow N., Fusch G., Choi A., Chessell L., Elliott L., McDonald K. et al. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants // *J. Pediatr.* 2013. Vol. 163, N 4. P. 1001–1007.
21. De Curtis M. et al. Effect of fortification on the osmolality of human milk // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1999. Vol. 81. P. F141–F143.
22. Koo W., Tice H. Human milk fortifiers do not meet the current recommendation for nutrients in very low birth weight infants // *J. Parent. Enteral Nutr.* 2018. Vol. 42. P. 813–820.
23. Pearson F., Johnson M.J., Leaf A.A. Milk osmolality: does it matter? // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2013. Vol. 98. P. F166–F169.
24. Kreissl A., Zwiauer V., Repa A., Binder C., Haninger N., Jilma B. et al. Effect of fortifiers and additional protein on the osmolality of human milk: is it still safe for the premature infant? // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013. Vol. 57. P. 432–437.
25. Rosas R., Sanz M.P., Fernández-Calle P., Alcaide M.J., Montes M.T., Pastrana N. et al. Experimental study showed that adding fortifier and extra-hydrolysed proteins to preterm infant mothers' milk increased osmolality // *Acta Paediatr.* 2016. Vol. 105. P. e555–e560.
26. Janjindamai W. et al. Effect of fortification on the osmolality of human milk // *J. Med. Assoc. Thai.* 2006. Vol. 89. P. 1400–1403.
27. Kreins N., Buffin R., Michel-Molnar D., Chambon V., Pradat P., Picaud J. Individualized fortification influences the osmolality of human milk // *Front. Pediatr.* 2018. Vol. 6. P. 322.
28. Barłowska J., Sz wajkowska M., Litwin'czuk Z. et al. Nutritional value and technological suitability of milk from various animal species used for dairy production // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2011. Vol. 10. P. 291–302.
29. Lionetti L., Cavaliere G., Bergamo P. et al. Diet supplementation with donkey milk upregulates liver mitochondrial uncoupling, reduces energy efficiency and improves antioxidant and anti-inflammatory defences in rats // *Mol. Nutr. Food Res.* 2012. Vol. 56. P. 1596–1600.
30. Trinchese G., Cavaliere G., Canani R.B. et al. Human, donkey and cow milk differently affects energy efficiency and inflammatory state by modulating mitochondrial function and gut microbiota // *J. Nutr. Biochem.* 2015. Vol. 26. P. 1136–1146.
31. Cresi F., Maggiora E., Pirra A., Tonetto P., Rubino C., Cavallarin L. et al. Effects on gastroesophageal reflux of donkey milk-derived human milk fortifier versus standard fortifier in preterm newborns: additional data from the FortiLat study // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 7. P. 2142.
32. Bertino E., Cavallarin L., Cresi F., Tonetto P., Peila C., Ansaldi G. et al. A novel donkey milk-derived human milk fortifier in feeding preterm infants: a randomized controlled trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019. Vol. 68, N 1. P. 116–123.
33. O'Connor D.L., Kiss A., Tomlinson C., Bando N., Bayliss A. et al. OptiMoM feeding group. Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born weighing <1250 g: a randomized clinical trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2018. Vol. 108. P. 108–116.

34. Arslanoglu S., Moro G.E., Ziegler E.E.; and the WAPM Working Group on Nutrition. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations // *J. Perinat. Med.* 2010. Vol. 38. P. 233–238.

35. Arslanoglu S. IV. Individualized fortification of human milk: adjustable fortification // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. Vol. 61, suppl. 1. P. S4–S5.

36. Arslanoglu S., Boquien C.-Y., King C., Lamireau D., Tonetto P., Barnett D. et al. Fortification of human milk for preterm infants: update and recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification // *Front. Pediatr.* 2019. Vol. 7. P. 76.

37. Fabrizio V., Trzaski J.M., Brownell E.A., Esposito P., Lainwala S., Lusier M.M. et al. Individualized versus standard diet fortification for growth and development in preterm infants receiving human milk // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 11. CD013465.

38. Arslanoglu S., Moro G.E., Ziegler E.E. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? // *J. Perinatol.* 2006. Vol. 26. P. 614–621.

39. Moro G.E., Minoli I., Ostrom M., Jacobs J.R., Picone T.A., Raiha N.C.R. et al. Fortification of human milk: evaluation of a novel fortification scheme and of a new fortifier // *J. Pediatr. Gastroenterol.* 1995. Vol. 20. P. 162–172.

40. Arslanoglu S., Bertino E., Coscia A., Tonetto P., Giuliani F., Moro G.E. Update of adjustable fortification regimen for preterm infants: a new protocol // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2012. Vol. 26, N 3. Suppl. P. 65–67.

41. Boehm G., Müller D., Beyreiss K., Rähä N. Evidence for functional immaturity of the ornithine-urea cycle in very-low-birth-weight infants // *Biol. Neonate.* 1988. Vol. 54, N 3. P. 121–125.

42. Picaud J., Houeto N., Buffin R., Loys C., Godbert I., Haÿs S. Additional protein fortification is necessary in extremely low-birth-weight infants fed human milk // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016. Vol. 63, N 1. P. 103–105.

43. Gates A., Marin T., Leo G., Stansfield B.K. Review of preterm human-milk nutrient composition // *Nutr. Clin. Pract.* 2020. Aug 30.

44. Грошева Е.В., Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н., Ленюшкина А.А., Антонов А.Г., Рюмина И.И. и др. Оптимизация энтерального питания глубоко недоношенных новорожденных в условиях стационара // *Акушерство и гинекология.* 2012. № 2. С. 57–61.

45. Abiramalatha T., Thomas N., Thanigainathan S. High versus standard volume enteral feeds to promote growth in preterm or low birth weight infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021. Vol. 3, N 3. CD012413.

46. Aggett P.J., Agostoni C., Axelsson I., De Curtis M., Goulet O., Hernell O. et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006. Vol. 42. P. 596–603.

47. Ribas S.A., Cunha D.B., Paravidino V.B., et al. Protein and energy intake and nutritional evolution of preterm infants after hospital discharge: a longitudinal study // *Early Hum. Dev.* 2020. Vol. 149. Article ID 105136.

48. Embleton N.D., Wood C.L., Pearce M.S. et al. Early diet in preterm infants and later cognition: 10-year follow-up of a randomized controlled trial // *Pediatr. Res.* 2021. Vol. 89, N 6. P. 1442–1446.

49. O'Connor D.L., Khan S., Weishuhn K., Vaughan J., Jefferies A., Campbell D.M. et al. Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge // *Pediatrics.* 2008. Vol. 121. P. 766–776.

50. Aimone A., Rovet J., Ward W., Jefferies A., Campbell D.M., Asztalos E. et al. Growth and body composition of human milk-fed premature infants provided with extra energy and nutrients early after hospital discharge: 1-year follow-up // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009. Vol. 49. P. 456–466.

51. Грошева Е.В., Дегтярева А.В., Ионов О.В., Ленюшкина А.А. и др. Энтеральное вскармливание недоношенных детей // *Избранные клинические рекомендации по неонатологии / под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. Гл. 5. С. 103–125.*

REFERENCES

1. Silveira R.C., Soibelman Procianny R. Preterm newborn's postnatal growth patterns: how to evaluate them. *J. Pediatr.* 2019; 95 (suppl 1): 42–8.

2. Horbar J.D., Ehrenkranz R.A., Badger G.J., Edwards E.M., Morrow K.A., Soll R.F., et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000–2013. *Pediatrics.* 2015; 136 (1): e84–92.

3. Hossain Z., Qasem W.A., Friel J.K., Omri A. Effects of total enteral nutrition on early growth, immunity and neuronal development of preterm infants. *Nutrients.* 2021; 13 (8): 2755.

4. Schanler R.J., Garza C., Nichols B.L. Fortified mothers' milk for very low birth weight infants: results of growth and nutrient balance studies. *J. Pediatr.* 1985; 107 (3): 437–45.

5. Ziegler E.E. Human milk and human milk fortifiers. *World Rev Nutr Diet.* 2014; 110: 215–27.

6. Billeaud C., Boué-Vaysse C., Couëdelo L., Steenhout P., Jaeger J., Cruz-Hernandez C., et al. Effects on fatty acid metabolism of a new powdered human milk fortifier containing medium-chain triacylglycerols and docosahexaenoic acid in preterm infants. *Nutrients.* 2018; 10: E690.

7. Billeaud C., Boué-Vaysse C., Couëdelo L., Steenhout P., Jaeger J., Cruz-Hernandez C., et al. Correction: Billeaud et al. "Effects on Fatty Acid Metabolism of a New Powdered Human Milk Fortifier Containing Medium-Chain Triacylglycerols and Docosahexaenoic Acid in Preterm Infants". *Nutrients.* 2018, 10, 690. *Nutrients.* 2019; 11 (3): 680.

8. Rigo J., Hascoët J.M., Billeaud C., Picaud J.C., Mosca F., Rubio A., et al. Growth and nutritional biomarkers of preterm infants fed a new powdered human milk fortifier: a randomized trial. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65: e83–93.

9. Grosheva 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. *Neonatology: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training].* 2018; 6 (4): 63–9. (in Russian)

10. American Academy of Pediatrics. Commentary on breast-feeding and infant formulas, including proposed standards for formulas. *Pediatrics.* 1976; 57: 278–85.

11. Santulli T.V., et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics.* 1975; 55 (3): 376–87.

12. Book L.S., et al. Necrotizing enterocolitis in low-birthweight infants fed an elemental formula. *J. Pediatr.* 1975; 87: 602–5.

13. Grosheva E.V. Optimizing nutritional support in extremely low and very low birth weight children: Autoabstract of Diss. Moscow, 2013. (in Russian)

14. Janjindamai W., et al. Effect of fortification on the osmolality of human milk. *J. Med Assoc Thai.* 2006; 89: 1400–3.

15. Kanmaz H.G., et al. Human milk fortification with differing amounts of fortifier and its association with growth and metabolic responses in preterm infants. *J. Hum Lact.* 2013; 29 (3): 400–5.

16. Kim J.H., Chan G., Schanler R., Groh-Wargo S., et al. Growth and tolerance of preterm infants fed a new extensively hydrolyzed liquid human milk fortifier. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 61 (6): 665–71.

17. Singh P., et al. Comparison of osmolality of human milk after fortification with three different fortifiers. *Curr Med Res Pract.* 2017; 7: 81–3.

18. Rochow N., Fusch G., Ali A., et al. Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2021; 40: 54–63.

19. Brown J.V.E., Embleton N.D., Harding J.E., McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 5: CD000343.

20. Rochow N., Fusch G., Choi A., Chessell L., Elliott L., McDonald K., et al. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J. Pediatr.* 2013; 163 (4): 1001–7.

21. De Curtis M., et al. Effect of fortification on the osmolality of human milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 81: F141–3.

22. Koo W., Tice H. Human milk fortifiers do not meet the current recommendation for nutrients in very low birth weight infants. *J. Parenter Enteral Nutr.* 2018; 42: 813–20.

23. Pearson F., Johnson M.J., Leaf A.A. Milk osmolality: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98: F166–9.

24. Kreissl A., Zwiauer V., Repa A., Binder C., Haninger N., Jilma B., et al. Effect of fortifiers and additional protein on the osmolality of human milk: is it still safe for the premature infant? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 57: 432–7.

25. Rosas R., Sanz M.P., Fernández-Calle P., Alcaide M.J., Montes M.T., Pastrana N., et al. Experimental study showed that adding fortifier and

extra-hydrolysed proteins to preterm infant mothers' milk increased osmolality. *Acta Paediatr.* 2016; 105: e555–60.

26. Janjindamai W., et al. Effect of fortification on the osmolality of human milk. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89: 1400–3.

27. Kreins N., Buffin R., Michel-Molnar D., Chambon V., Pradat P., Picaud J. Individualized fortification influences the osmolality of human milk. *Front Pediatr.* 2018; 6: 322.

28. Barłowska J., Szwajkowska M., Litwin'czuk Z., et al. Nutritional value and technological suitability of milk from various animal species used for dairy production. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2011; 10: 291–302.

29. Lionetti L., Cavaliere G., Bergamo P., et al. Diet supplementation with donkey milk upregulates liver mitochondrial uncoupling, reduces energy efficiency and improves antioxidant and antiinflammatory defences in rats. *Mol Nutr Food Res.* 2012; 56: 1596–600.

30. Trinchese G., Cavaliere G., Canani R.B., et al. Human, donkey and cow milk differently affects energy efficiency and inflammatory state by modulating mitochondrial function and gut microbiota. *J Nutr Biochem.* 2015; 26: 1136–46.

31. Cresi F., Maggiora E., Pirra A., Tonetto P., Rubino C., Cavallarin L., et al. Effects on gastroesophageal reflux of donkey milk-derived human milk fortifier versus standard fortifier in preterm newborns: additional data from the FortiLat study. *Nutrients.* 2020; 12 (7): 2142.

32. Bertino E., Cavallarin L., Cresi F., Tonetto P., Peila C., Ansaldi G., et al. A novel donkey milk-derived human milk fortifier in feeding preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 68 (1): 116–23.

33. O'Connor D.L., Kiss A., Tomlinson C., Bando N., Bayliss A., et al. OptiMoM feeding group. Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born weighing <1250 g: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2018; 108: 108–16.

34. Arslanoglu S., Moro G.E., Ziegler E.E.; and the WAPM Working Group on Nutrition. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med.* 2010; 38: 233–8.

35. Arslanoglu S. IV. Individualized fortification of human milk: adjustable fortification. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61 (suppl 1): S4–5.

36. Arslanoglu S., Boquien C.-Y., King C., Lamireau D., Tonetto P., Barnett D., et al. Fortification of human milk for preterm infants: update and recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Front Pediatr.* 2019; 7: 76.

37. Fabrizio V., Trzaski J.M., Brownell E.A., Esposito P., Lainwala S., Lussier M.M., et al. Individualized versus standard diet fortification for growth and development in preterm infants receiving human milk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 11: CD013465.

38. Arslanoglu S., Moro G.E., Ziegler E.E. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol.* 2006; 26: 614–21.

39. Moro G.E., Minoli I., Ostrom M., Jacobs J.R., Picone T.A., Raiha N.C.R., et al. Fortification of human milk: evaluation of a novel fortification scheme and of a new fortifier. *J Pediatr Gastroenterol.* 1995; 20: 162–72.

40. Arslanoglu S., Bertino E., Coscia A., Tonetto P., Giuliani F., Moro G.E. Update of adjustable fortification regimen for preterm infants: a new protocol. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012; 26 (3 Suppl): 65–7.

41. Boehm G., Müller D., Beyreiss K., Rähä N. Evidence for functional immaturity of the ornithine-urea cycle in very-low-birth-weight infants. *Biol Neonate.* 1988; 54 (3): 121–5.

42. Picaud J., Houeto N., Buffin R., Loys C., Godbert I., Haÿs S. Additional protein fortification is necessary in extremely low-birth-weight infants fed human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63 (1): 103–5.

43. Gates A., Marin T., Leo G., Stansfield B.K. Review of preterm human-milk nutrient composition. *Nutr Clin Pract.* 2020; Aug 30.

44. Grosheva E.V., Baibarina E.N., Degtyarev D.N., Lenyushkina A.A., Antonov A.G., Ryumina I.I., et al. Optimization of enteral feeding in extremely premature neonatal infants in the hospital setting. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology].* 2012; (2): 57–61. (in Russian)

45. Abiramalatha T., Thomas N., Thanigainathan S. High versus standard volume enteral feeds to promote growth in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 3 (3): CD012413.

46. Aggett P.J., Agostoni C., Axelsson I., De Curtis M., Goulet O., Hernell O., et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 596–603.

47. Ribas S.A., Cunha D.B., Paravidino V.B., et al. Protein and energy intake and nutritional evolution of preterm infants after hospital discharge: a longitudinal study. *Early Hum Dev.* 2020; 149: 105136.

48. Embleton N.D., Wood C.L., Pearce M.S., et al. Early diet in preterm infants and later cognition: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Res.* 2021; 89 (6): 1442–6.

49. O'Connor D.L., Khan S., Weishuhn K., Vaughan J., Jefferies A., Campbell D.M., et al. Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. *Pediatrics.* 2008; 121: 766–76.

50. Aimone A., Rovet J., Ward W., Jefferies A., Campbell D.M., Asztalos E., et al. Growth and body composition of human milk-fed premature infants provided with extra energy and nutrients early after hospital discharge: 1-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49: 456–66.

51. Grosheva E.V., Degtyareva A.V., Ionov O.V., Lenyushkina A.A., et al. Enteral feeding of premature babies. In: *Selected clinical guidelines for neonatology*. Eds. by E.N. Baibarina, D.N. Degtyarev. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; Ch 5: 103–25. (in Russian)