

От главного редактора

С 1 января 2012 года в соответствии с рекомендациями ВОЗ Россия перешла на новые критерии регистрации новорожденных. Прошедший год выявил плюсы и минусы в освоении и использовании современных технологий выхаживания новорожденных детей профильными клиниками и отделениями реанимации.

Вопросы практического применения современных технологий выхаживания новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении вызвали оживленные дискуссии в рамках проведения VII Ежегодного Конгресса Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ). Отдельное место заняли вопросы, касающиеся правильной организации полноценного клинического питания новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

Почти все участники VII Конгресса РАСПМ отметили необходимость разработки методических рекомендаций по энтеральному и парентеральному клиническому питанию новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

Принимая во внимание актуальность и востребованность данной тематики специалистами практического здравоохранения, Исполнительный комитет РАСПМ совместно с Союзом Педиатров России принял решение подготовить и представить к широкому обсуждению на VIII Конгрессе РАСПМ проект методических рекомендаций по клиническому питанию новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

В рамках подготовки методических рекомендаций мы начинаем публикацию серии обзоров литературы, посвященных лучшим мировым практикам применения клинического питания для эффективного выхаживания новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, что позволит врачам различных специальностей ознакомиться с новейшими данными по этой важной проблеме и ускорить внедрение новых подходов неонатальной нутрициологии в практику.

*Президент Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины
академик РАМН, профессор Н.Н.Володин*

Белок и аминокислоты в питании недоношенных

А.И.Чубарова^{1,2}, Н.П.Вайнштейн², Н.Н.Володин³

¹*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва;*

²*Тушинская детская городская больница, Москва;*

³*Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва*

В статье освещены особенности физического развития недоношенных детей, данные о ведущей роли дефицита белка в этиологии задержки физического развития. В период от рождения до выписки из стационара доля детей, отстающих в физическом развитии, нарастает: от 30 до 80% детей выписываются с антропометрическими показателями, отстающими на 2 сигмальных отклонения от нормы. Недоношенные дети не только имеют меньшую массу, но у них выявляются и изменения композиционного состава тела с повышением доли жировой массы. Задержка физического развития сопровождается снижением роста внутренних органов, в том числе страдает формирование головного мозга и, как следствие, снижается уровень психомоторного развития. Современные исследования свидетельствуют о ведущей роли дефицита белка в генезе задержки темпа физического и психомоторного развития. Для обеспечения здоровья детей, родившихся недоношенными, крайне важно своевременно назначить сбалансированное и правильно организованное парентеральное и энтеральное питание. К современным методикам вскармливания недоношенных относится «агрессивное» введение препаратов парентерального питания, в первую очередь, – аминокислот, учет роли соотношения белка и небелковых калорий для правильного моделирования композиционного состава тела ребенка (чем меньше постконцептуальной возраст, тем больше грамм белка на 100 ккал); активное энтеральное питание. Применяемые для парентерального питания недоношенных растворы аминокислот должны учитывать особенности метаболизма аминокислот у недоношенных: содержать все эссенциальные аминокислоты, иметь пониженное содержание фенилаланина и повышенное содержание цистеина, тирозина, таурина, отвечать всем требованиям безопасности. Обоснована необходимость подготовки проекта протокола по неонатальной нутрициологии в Российской Федерации.

Ключевые слова: композиционный состав тела, недоношенные новорожденные, нутритивный статус, парентеральное питание, энтеральное питание

Protein and amino acids in nutrition of premature children

A.I.Chubarova^{1,2}, N.P.Vaynshtein², N.N.Volodin³

¹*N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;*

²*Tushino Pediatric City Hospital, Moscow;*

³*Dmitri Rogachev Federal Scientific and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow*

The article deals with specificities of physical development of premature children, evidence on the leading role of protein deficiency in the etiology of physical growth delay. During the period from birth to discharge from hospital, the percentage of children with delayed physical development increases: from 30 to 80% of children are discharged with anthropometric indices that are 2 sigma deviations below the norm. The problem is that premature children do not only have lesser weight, but also changes of the body composition with a higher percentage of fat are found in them. Delay of physical growth is associated with poor development of the internal organs, including the affected formation of the brain and, as a consequence, retarded psychomotor development. Modern research works are indicative of the leading role of protein deficiency in the genesis of delayed physical and psychomotor development. For ensuring the health of children, who were born premature, it is extremely important to administer balanced and correctly organized parenteral and enteral nutrition in due time. Modern methods of feeding premature children include «aggressive» introduction of preparations of parenteral nutrition, first of all, – amino acids, taking into account the role of protein-to-nonprotein calories ratio for correct modeling of a child's body composition (the more premature the infant is the more grams of protein per 100 kcal); and active enteral nutrition. Amino acid solutions used for parenteral nutrition in premature children should take into consideration specificities of amino acid metabolism in premature children: to contain all essential amino acids, to have decreased amounts of phenylalanine and increased amounts of cysteine, tyrosine, taurine, to meet all safety requirements. The necessity of preparing a draft protocol on neonatal nutrition in the Russian Federation is substantiated.

Key words: body composition, premature neonate, nutritional status, parenteral nutrition, enteral nutrition

Задержка физического развития у недоношенных детей

Несмотря на прогресс, достигнутый в выхаживании недоношенных, физическое развитие детей, родившихся раньше срока с низкой и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), при динамическом наблюдении за ними в первые месяцы их жизни существенно ниже показателей, характерных для здорового плода во внутриутробном периоде в аналогичные гестационные периоды. В настоящее время, по данным большинства зарубежных клиник, к моменту выписки из стационара количество недоношенных детей, имеющих антропометрические показатели ниже 10-го центильного коридора, составляет около 35%, а среди детей с ЭНМТ – 75–90%, тогда как при рождении малыши к сроку гестации являются только 18% детей с ЭНМТ [1–5]. При оценке с помощью Z-score выясняется, что доля детей, отстающих на 2 сигмальных отклонения от нормы, за время пребывания в стационаре возрастает с 14 до 55% [5]. Доля детей, отстающих от нормальных темпов физического развития, нарастает даже при скорости роста 19 г/кг массы тела в сутки [2]. Во многом это обусловлено несоответствием назначаемого энтерального и парентерального питания физиологическим потребностям ребенка.

По нашим собственным данным (малые выборки), Z-score индекса массы тела ниже –2 (масса тела, низкая по отношению к росту) к моменту выписки имеют 39% детей, родившихся на сроке ранее 32 нед, и 33% детей, родившихся на сроке 32–37 нед [6]. В другом стационаре, в котором концентрируется контингент женщин с невынашиванием беременности и преждевременными родами, из числа пролеченных недоношенных к 36 неделям гестации 80% из них имели массу тела ниже 10-го центиля для данного срока гестации [6]. Средняя масса тела детей, родившихся не только на сроке 26–28 нед, но и на сроке 29–36 нед соответствует интервалу ниже 3-го центиля.

Для корреспонденции:

Чубарова Антонина Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заместитель главного врача Тушинской детской городской больницы
Адрес: Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Телефон: (495) 490-7200

Статья поступила 20.11.2012 г., принята к печати 14.01.2013 г.

Даже в стационарах, где достаточно активно применяется методика так называемого «агрессивного» питания (введение энтерального питания с 1–3-х суток жизни при интенсивном использовании парентерального питания; среднее время перехода на полное энтеральное питание составляет 8 сут, темп нарастания массы тела – в среднем 17 г/кг массы тела в сутки), Z-score массы тела снижается с 0,15 при рождении до –1 к 36 неделям постконцептуального возраста [7]. Это происходит несмотря на то, что среднесуточная энергетическая ценность к концу 1-й недели составляет 147 ккал/кг массы тела, а квота белка – 3,9 г/кг. По данным N.E.Embelton et al., к концу первой недели у детей, родившихся до 30-й недели жизни, суммарный дефицит энергии составляет в среднем 406 ккал/кг массы тела, а у детей, родившихся позже 30-й недели, – 335 ккал/кг; дефицит белка при этом – 14 и 12 г/кг массы тела соответственно [8]. К концу пятой недели жизни дефицит энергии у этих детей составляет 813 и 382 ккал/кг массы тела, дефицит белка – до 23 и 13 г/кг массы тела соответственно. В результате дефицита поступления нутриентов у детей, родившихся до 30-й недели, Z-score массы тела составляет $-1,14 \pm 0,6$, а у детей, родившихся позже 30-й недели – $-0,2 \pm 0,5$.

Даже при обеспечении так называемого «догоняющего роста» (38 г/сут) к достижению постконцептуального возраста 39–40 нед масса тела недоношенных новорожденных на 540 г меньше, чем у доношенных, прибавляющих 24 г/сут, как показано в работе E.Olhager (2003) [9].

К моменту выписки из отделений 2-го этапа недоношенные дети не только отстают по темпам прибавки массы тела от нормативов, характерных для данного постконцептуального возраста, но и в большинстве случаев имеют измененный композиционный состав тела. По данным R.J.Cooke et al., изучавших композиционный состав тела у детей, родившихся со средней массой 1400 г, к 37 неделям постконцептуального возраста Z-score окружности головы соответствует –0,1, длины тела – –1,4, массы тела – –1,9. Доля жировой массы – 13% (307 г) была значимо выше нормы и для данного срока гестации (норма – 9% [273 г]), и для данной массы тела (норма – 8% [198 г]). Безжировая масса, наоборот, была ниже, чем у здоровых детей аналогичного веса (2062 < 2252 г) или срока гестации (2062 < 2667 г) [10]. Избыточное накопление жировой массы проявлялось преи-

мущественно накоплением ее в средней части тела, что у взрослых ассоциировано с повышенным риском развития ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа. Отчасти, упомянутые изменения композиционного состава тела могут быть обусловлены тем, что существующая практика вскармливания недоношенных новорожденных после выписки из стационара смесью для доношенных детей или грудным молоком может не учитывать высокие и качественно иные потребности ребенка в энергии и основных нутриентах в период «догоняющего роста».

При постнатальной задержке физического развития у недоношенных новорожденных наблюдается снижение как общей массы тела, так и нарушение роста внутренних органов. Наиболее значимым является замедление роста объема головного мозга, которое по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) может достигать 40% от нормы и сохраняться в старшем возрасте [11]. При этом уменьшается общий объем мозга, толщина коры, нарушается миелинизация и рост аксонов [12]. Особенно могут пострадать области мозга, отвечающие за развитие когнитивных функций. Помимо уменьшения объема мозга, экспериментальные данные, полученные на животных моделях, развивающихся в условиях дефицита питания, свидетельствуют о высокой вероятности задержки формирования аксонов и синаптических связей. Последнее, наряду с данными клинических наблюдений, позволяет рассматривать задержку физического развития и дефицит нутриентов как ведущие причины в генезе задержки психомоторного развития недоношенных детей. В то же время недоношенные новорожденные обладают достаточным потенциалом для роста мозга при условии обеспечения адекватного питания [13–15].

К 2–3 мес скорректированного возраста дети, «догнавшие» возрастные показатели, имеют достоверно лучшие показатели развития, чем не имевшие «догоняющего роста» [16]. К 6–9 мес эта разница также четко определяется [15, 16].

Чрезвычайную важность имеют результаты длительного исследования, включающего 424 ребенка, получавших в первые 4 недели жизни стандартную адаптированную смесь или специализированную смесь для недоношенных детей (с более высоким содержанием белка). Было показано, что в возрасте 18 мес, 7,5–8,0 и 16 лет дети последней группы имели существенно более высокие показатели моторного и психического развития по сравнению с детьми, получавшими смесь с более низким содержанием белка [17–21].

Многие исследователи приходят к выводу, что данная задержка развития обусловлена преимущественно недостаточным поступлением белка [22]. По данным N.E.Emberton et al. (2001), у детей, родившихся до 30-й недели гестации, к концу первой недели жизни дефицит энергии составляет 406 ккал/кг массы тела, а для детей, родившихся позже 30 нед, – 335 ккал/кг массы тела, дефицит белка при этом – 14 и 12 г/кг соответственно [23]. Расчеты, основанные на приведенных выше данных, показывают, что в последующем для покрытия накопленного дефицита требуется увеличение потребления белка на 0,5–1,0 г/кг/сут [21].

В работе B.E.Stephens et al. было впервые продемонстрировано прямое негативное влияние дефицита белка на развитие недоношенных детей по достижении возраста 18 мес [24]. И, наоборот, увеличение потребления белка положительно

сказывается на их физическом развитии: количество потребляемого белка имеет прямую корреляцию с темпом нарастания массы тела и окружности головы [25].

В России проблеме обеспеченности детей белком, особенно в первые недели жизни, уделяется недостаточно внимания. Так, в одном из стационаров Москвы по данным за октябрь 2011 года среднее количество белка, получаемое ребенком с ЭНМТ за счет энтерального и парентерального питания, при переводе из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляет 2,5 г. Средний возраст детей на момент перевода составляет в среднем 41 день. Это означает, что в период с 25-й по 30-ю неделю развития дети не получают достаточного количества белка. К моменту выписки домой (на 72-й день жизни) потребление белка достигает 4,5 г/кг массы тела в сутки. Похожая ситуация имеет место и у недоношенных новорожденных с более высокой массой тела при рождении с той лишь разницей, что они раньше переводятся в детское отделение (на 21-й день) и раньше выписываются (на 61-й день). Таким образом, фактически дети с меньшим постконцептуальным возрастом получают белка меньше, чем дети с большим постконцептуальным возрастом, тогда как условием обеспечения развития по аналогии со здоровым плодом является назначение более высокой дозы белка на более ранних сроках.

В последние десятилетия на западе внедрены схемы более активной (агрессивной) нутритивной поддержки недоношенных в первые недели жизни как за счет энтерального, так и парентерального питания [26]. Это позволяет уменьшить потерю массы тела после рождения и быстро обеспечить ребенка достаточным количеством белка. Сейчас все больше экспертов акцентируют внимание на профилактике дефицита нутриентов в первые недели жизни, нежелательности избыточного «догоняющего роста» и необходимости обеспечения недоношенного функциональными нутриентами, потенциально улучшающими когнитивную функцию и интеллектуальное развитие. Многими авторами высказываются идеи дифференцированного подхода к питанию детей, отстающих по своим антропометрическим показателям, и детей, соответствующих кривым нормального физического развития плода и доношенного новорожденного [1].

Учитывая ситуацию в России – отставание технологий питания в большинстве учреждений от мировых рекомендаций – дети фактически испытывают дефицит питания в период наибольшей потребности в нем. Для обеспечения здоровья детей, родившихся недоношенными, крайне важно своевременно назначить сбалансированное и правильно организованное энтеральное и парентеральное питание.

В связи с переходом на новые критерии регистрации новорожденных с 22 нед гестации и массой тела 500 г и более, проблема неонатальной нутрициологии была рассмотрена в рамках Конгресса Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины в сентябре 2012 г. Крайне важным стало решение Конгресса о подготовке проекта протокола по неонатальной нутрициологии.

Потребность недоношенных детей в белке

Термины «сбалансированное» и «правильно организованное питание» означают, что назначение каждого из компонентов питания должно основываться на потребностях

ребенка в данном ингредиенте с учетом особых потребностей данного конкретного ребенка, что соотношение ингредиентов питания должно способствовать формированию правильного метаболизма, а технология назначения питания – полноценному усвоению.

Потребность ребенка в каждом из компонентов пищи определяется количеством, необходимым для поддержания жизнедеятельности организма (расход на основной обмен, поддержание температуры тела, активность, энергетические затраты на синтез), величиной потерь с экскрецией и количеством, необходимым для синтеза новых тканей – то есть роста. Потребность в белке может быть определена как на основании особенностей белкового обмена у недоношенных новорожденных (факториальный подход), так и на основании изучения клинических исходов потребления конкретных доз белка. Согласно факториальному подходу, потребность в белке определяется исходя из количества белка:

1. необходимого на синтез и ресинтез белка в организме (запасаемый белок);
2. потраченного на окисление как источник энергии;
3. экскретируемого с калом белка и азота.

Синтез белка в организме зависит от скорости роста и от доли белка во вновь синтезируемых тканях.

Скорость роста плода максимальна у наименее зрелых плодов – 21 г/кг массы тела в сутки при массе плода 500–700 г, далее она уменьшается до 14 г/кг массы тела в сутки при достижении плодом массы 1800 г [27–31]. Следовательно, ребенку, родившемуся на более ранних сроках, потребуется больше питательных веществ для приближения весовой кривой к «идеальной», чем родившемуся позже. При этом композиция вновь синтезируемых тканей отличается у плода на разных сроках гестации. Если прирост массы тела у доношенного примерно на 40% обусловлен нарастанием количества жировой ткани, то у плода на сроке 32–36 нед – только на 14%, то есть чем меньше гестационный возраст ребенка, тем большую долю во вновь синтезируемых тканях занимает белок (рисунок) [28, 30]. У плодов с массой тела менее 1200 г синтез белка составляет 2,5 г/кг массы тела в сутки, с массой более 1200 г – постепенно снижается до 2 г/кг массы тела в сутки. Соот-

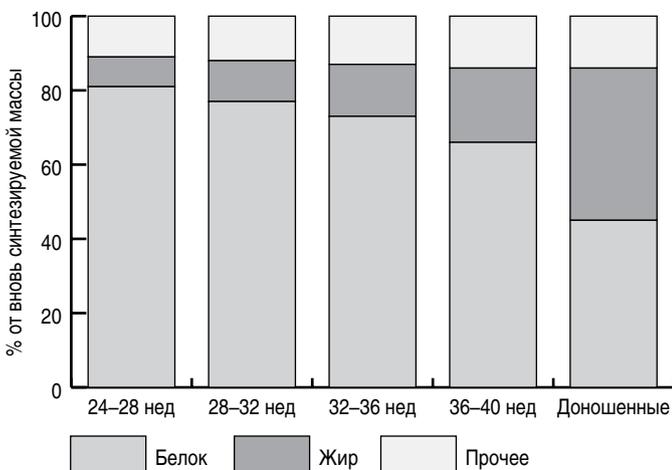


Рисунок. Композиционный состав вновь создаваемых тканей у плодов с 24-й по 40-ю неделю гестации и у доношенных детей [28, 31, 32].

ответственно одна и та же прибавка массы тела будет соответствовать разному количеству запасаемой энергии в зависимости от композиции вновь создаваемых тканей.

Уровень синтеза белка у здорового плода существенно выше, чем у доношенного ребенка (рисунок). По данным С.Н. van den Akker et al. (2008), у плода на сроке 30 нед (95%; ДИ 29–34 нед) доля обновляемого ежесуточно альбумина (фракционный синтез альбумина) выше уровня такового как у доношенного, так и недоношенного ребенка, родившегося на данных сроках. Он составляет около 17,0% у плода по сравнению с 10,5% у доношенного. Абсолютный уровень синтеза альбумина также выше – 280 и 205 мг/кг массы тела в сутки [32, 33]. В работе J.E. Bunt et al. (2007), определявших аналогичные показатели у детей с ОНМТ, установлено, что уровень фракционного синтеза альбумина составляет 14%, а абсолютный уровень синтеза – 148 мг/кг массы тела в сутки, то есть ниже, чем у плодов в работе С.Н. van den Akker [34]. Это означает, что родившиеся преждевременно дети не могут быть эталоном оценки адекватности обмена и уже имеют снижение синтеза белка по сравнению со здоровым плодом.

Наибольшую долю из вновь синтезируемых белков занимают белки мышечной ткани. Именно в перинатальном и неонатальном периоде дополнительное назначение белка ведет к увеличению его синтеза преимущественно в скелетной мускулатуре. У взрослого человека в ответ на увеличение дотации белка дальнейшего его синтеза в мышцах не происходит [35]. Следовательно, при дефиците белка будет страдать развитие мышечной ткани, что может повлиять на оценку моторного развития детей.

Активный синтез белка может быть обеспечен только в случае значительного преобладания поступления белка над его распадом. Известно, что коэффициент обновления белка (отношение синтезируемого белка к приращению белка) у недоношенных новорожденных значительно выше, чем у доношенных и составляет 4,6–6,5. То есть для увеличения белка в организме на 2 г/кг массы тела в сутки количество синтезированного белка должно быть около 12 г/кг массы тела в сутки, из которых 10 г будут покрывать окисление имевшегося белка. Чем меньше постконцептуальный возраст, тем выше этот коэффициент [36–39]. Нулевой азотистый баланс у недоношенных детей 29 нед гестации может быть достигнут при кратковременном потреблении белка в дозе 0,74 г/кг массы тела в сутки. При этом уровень синтеза и распада белка составляет около 14 г/кг массы тела в сутки [40]. У детей с меньшим постконцептуальным возрастом потери белка прекращаются лишь при потреблении 1,1–2,2 г/кг массы тела в сутки. Согласно последним рекомендациям ESPGHAN (2010), для достижения положительного азотистого баланса следует назначать не менее 3 г белка г/сут [41].

Согласно балансовым исследованиям, проведенным в 1980–90-х годах, при вскармливании смесями, грудным молоком и обогащенным грудным молоком дети, родившиеся на 30–33-й неделе гестации, по достижении постконцептуального возраста 32–36 нед прибавляют ($n = 223$) в среднем 17 г/кг/сут (от 13,6 до 21,8 г/кг/сут), потребляют в среднем 3 г/кг белка (от 2,1 до 3,6 г/кг белка) и в среднем 123 ккал/кг (от 92 до 149 ккал/кг) в сутки, запасают в среднем 2 г/кг

белка (от 1,5 до 2,6 г/кг белка), жира – от 2,3 до 5,6 г/кг (4,4 г/кг в среднем), от 31 до 68 ккал/кг (52 ккал/кг в среднем) [28, 42–45]. Как мы знаем из современных данных, скорость нарастания массы тела детей, наблюдаемых в тот период, не приводила к приближению весовой кривой даже к 10-му центильному коридору здорового плода. Синтез белка у обследованных детей мог быть недостаточным, а синтез жира – избыточным по сравнению со здоровым плодом, по крайней мере, в возрасте до 32 нед.

Обмены энергии и белка тесно взаимосвязаны. У плода и недоношенного ребенка белки используются не только для пластических целей. Около 70% потребляемого белка идет на пластические процессы, остальные 30% – окисляются и таким образом участвуют в энергетическом обмене, а также экскретируются. При этом у детей с разным сроком гестации существенных различий этого соотношения не установлено [36–39]. При составлении программы вскармливания недоношенного новорожденного постнатально желательнее стремиться не только к достижению определенных количественных показателей размеров тела, но и обеспечить аналогичное внутриутробному изменению его композиционного состава. Достаточно давно продемонстрировано в целом ряде работ, что на композиционный состав тела недоношенного новорожденного существенно влияет соотношение белковых и небелковых калорий в питании [46, 47]. При дефиците энергии белок более активно окисляется – повышается уровень его распада, снижается его синтез. При дефиците белка и достаточном уровне энергии часть аминокислот синтезируется из небелковых источников, но этот синтез мало эффективен и энергетически не выгоден. Для практики это означает, что увеличение синтеза белка путем увеличения его потребления можно получить только при одновременном обеспечении достаточной энергетической ценности (ЭЦ) питания. Увеличение же самой ЭЦ выше определенного предела не повышает ретенцию азотистых веществ. Проанализировав работы, где скорость нарастания массы тела была максимальной (21–22 г/кг/сут), можно сделать вывод, что она наблюдается при уровне потребления белка 2,5–3,0 г/кг, но не обязательно при высокой ЭЦ – в этих работах ее уровень был 126–133 ккал/кг. Максимальное потребление калорий – до 149–154 ккал/кг – приводило к аналогичной скорости роста (21–22 г/кг/сут) и накоплению белка в количестве 2,6 г/кг/сут, но в большей степени увеличивало накопление жировой ткани – 5,7–5,9 г/кг/сут. Сравнение работ, где при одинаковой ЭЦ питания использовалось различное соотношение белка и небелковых калорий, показало, что чем большую долю занимает белок в общей ЭЦ питания, тем большую долю составляет белок во вновь синтезируемых тканях и меньшую – жир. Например, при ЭЦ питания 130 ккал/кг и потреблении белка 2,6 г/кг/сут нарастание массы тела идет со скоростью 16,9 г/кг/сут; запасаемый белок составляет 1,6 г/кг/сут (12,6% от прибавки массы тела), а 5,6 г/кг (37% запасаемых тканей) – жировая ткань. При сходной ЭЦ – 137 ккал/кг, но потреблении большего количества белка – 3,5 г/кг/сут, скорость нарастания массы тела увеличивается до 21,7 г/кг/сут, запасаемый белок составляет 2,6 г/кг (12% запасаемых тканей), а доля запасаемой жировой ткани уменьшается до 27% [44–46]. Более того, даже при относительно низком потреблении ка-

Таблица 1. Потребность недоношенных в белке и рекомендуемые нормы потребления [41]

Рекомендации	Масса тела менее 1200 г		Масса тела более 1200 г	
	г/кг/сут	г/100 ккал	г/кг/сут	г/100 ккал
LSRO*	3,4–4,3	2,5–3,6	3,4–4,3	2,5–3,6
ESPGHAN*, 2010	4,0–4,5	3,6–4,1	3,5–4,0	3,2–3,6

* LSRO – Life Science Reserch Office, ESPGHAN – European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии).

лорий, но достаточном потреблении белка можно достичь удовлетворительной скорости роста при хорошем накоплении белка. В работе S.Kashyap et al. (1988) сравнение белкового обмена и скорости роста детей при трех разных диетах: 1-я – 2,8 г/кг белка и 119 ккал/кг; 2-я – 3,8 г/кг белка и 120 ккал/кг; 3-я – 3,9 г/кг белка и 142 ккал/кг продемонстрирована удовлетворительная скорость роста, превышающая внутриутробную даже на 1-й диете, уровни альбумина и транстриетина были также приемлемы [46]. Однако на 2-й и 3-й диете скорость роста и баланс азота были лучше. В более поздней работе J.V.van Goudoever (2000) показано, что снижение потребления энергии с 120 до 100 ккал/кг/сут при вскармливании смесями, содержащими соответственно 80 и 67 ккал/100 мл, при идентичном объеме пищи (150 мл/кг) и белка (3,3 г/кг/сут) обеспечивает сходную скорость увеличения массы тела – 16 г/кг/сут. При этом накопление жировой ткани снижалось с 3,6 до 1,5 г/кг/сут [43]. Таким образом, на композицию вновь создаваемых тканей можно повлиять, моделируя соотношение белка и небелковых калорий в питании. При этом композиционный состав тела должен меняться в зависимости от постконцептуального возраста, чтобы качество вновь создаваемых тканей приближалось к таковому у плода на различных сроках гестации.

Усвоение белка при энтеральном питании составляет 82,7% из обогащенного грудного молока, 90% – из сухой смеси с преобладанием сывороточного белка, 86% – из жидкой смеси для недоношенных с преобладанием сывороточного белка, 84,3% – из смеси на основе гидролизата белка [28]. При использовании смесей на основе гидролизата белка следует учитывать, что время пассажа по кишечнику может быть уменьшено за счет более быстрого продвижения пищевого болюса, что может снижать время всасывания [48].

Таким образом, суммируя данные об уровне синтеза белка у новорожденных различных сроков гестации и о учитываемых потерях (1 г/кг/сут), потребность в белке составляет 3,5 г/кг/сут для детей с массой тела до 1200 г, 4,0 г/кг/сут – для детей с массой тела более 1200 г (табл. 1) при условии 100% усвоения. Для эффективного использования белка на синтез новых тканей необходимо сбалансировать соотношение белка и небелковых калорий в питании.

Возможности улучшения физического развития недоношенных путем увеличения поступления белка

С практической точки зрения важным представляется выяснение возможности влияния на физическое развитие недоношенных новорожденных посредством содержания белка в продукте питания.

Поскольку наиболее высокая скорость синтеза белка *de novo* характерна для менее зрелых недоношенных детей, наибольшую потребность в обеспечении белком будут испытывать недоношенные дети в раннем постнатальном пе-

риоде [49]. P.J.Thureen et al. предложена методика так называемого «агрессивного питания», согласно которой, в раннем неонатальном периоде недоношенным назначают дозы аминокислот, необходимые не только для поддержания положительного обмена, но и для покрытия потребностей синтеза [50]. Современные работы по изучению обмена аминокислот при их раннем назначении детям с ЭНМТ проводились с использованием меченого C^{13} лейцина [51]. Дозы аминокислот, использованные в работах, а также длительность периода их назначения до изучения обмена варьировали. В своей наиболее известной работе P.J.Thureen методом непрямой калориметрии провела сравнение азотистого баланса и баланса лейцина, меченого стабильным изотопом углерода, энергетического и белкового баланса у детей с ЭНМТ при парентеральном питании в первые дни жизни. Назначение аминокислот в дозе 3 г/кг/сут по сравнению с 1 г/кг/сут с конца первых суток жизни приводило к улучшению азотистого баланса, а также к увеличению окисления лейцина. Улучшение азотистого баланса достигалось преимущественно за счет увеличения синтеза белка, а не за счет уменьшения распада. В отличие от других работ, в данном эксперименте выявлена положительная корреляция таких показателей, как поток лейцина, уровень окисления лейцина с количеством поступающего белка, что может быть обусловлено низким потреблением калорий в первые дни жизни и использованием белка в качестве источника энергии. Увеличение потребления аминокислот не приводило к повышению мочевины сыворотки, нарастанию ацидоза [52].

Эта направленность обмена при увеличении дозы аминокислот характерна и для детей, находящихся в критическом состоянии. В работе C.H.van den Akker показано, что назначение аминокислот внутривенно в дозе 2,4 г/кг/сут с 1-х суток жизни детям с ЭНМТ, находящимся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), по сравнению с назначением только глюкозы существенно увеличивает включение меченого лейцина в альбумин и синтез альбумина [53].

Сходные данные получены в работе P.J.Porcelli, сравнивавшего поступление аминокислот в дозе 4 и 3 г/кг/сут на первой неделе жизни у детей с ЭНМТ [54]. Увеличение дозы аминокислот на первой неделе не приводило к существенному нарастанию мочевины или ацидоза. На второй неделе уровень мочевины у детей, получавших аминокислоты из расчета 4 г/кг/сут, оставался прежним, а 3 г/кг/сут – снижался. Интересно также то, что в исследовании G.A.Zello (2003) не получено изменения потока аминокислот или их окисления при изменении потребления белка в пределах 0,8–3,5 г/кг/сут [40]. Накопление азота при этом нарастало в среднем с 56 до 390 мг/кг/сут. Это означает, что верхняя граница потребления белка, при которой сохраняемый белок максимален, в данном исследовании не достигнута, то есть находится выше 3,5 г/кг/сут. Таким образом, можно считать, что потребление белка недоношенными в количестве 3,5–4,0 г/кг/сут не является предельно допустимым.

Работы с использованием меченых аминокислот в большинстве своем продемонстрировали, что внутривенное введение коммерческой смеси аминокислот не влияет на скорость появления (R_a) лейцина в сыворотке крови (т.е. отражает скорость протеолиза), приводит к увеличению скорости его окисления или декарбоксилирования, а также к

неокислительному использованию лейцина. Предложенная трактовка заключается в том, что введение аминокислот не влияет на скорость разрушения белка, но приводит к повышению синтеза белка и улучшает азотистый баланс. При этом у здоровых доношенных и условно-здоровых недоношенных детей результаты были иными: введение аминокислот снижало протеолиз и повышало синтез белка, что определялось по обмену меченого лейцина и фенилаланина. В исследовании S.C.Denne et al. установлено менее выраженное снижение протеолиза у детей с ЭНМТ [55]. Только в одном исследовании снижения протеолиза не отмечено, но эти дети получали энтеральное питание за 3–4 часа до исследования [56]. Изучение обмена белка у детей с ЭНМТ, родившихся до 32-й недели гестации, в первые 48 ч и позже (в период выздоровления) показало, что повышенные дозы аминокислот с 1,5 до 3,0 г/кг/сут при коротком исследовании в течение 5 ч приводило к снижению скорости распада белка (определялось по скорости появления (R_a) фенилаланина). Снижение протеолиза ассоциировалось с низкой скоростью синтеза мочевины. Увеличение скорости поступления аминокислот приводило к увеличению скорости появления азота лейцина и, возможно, к увеличению скорости переаминирования лейцина. У больных детей скорость синтеза лейцина *de novo* не изменялась с течением времени, а синтез глутамина снижался по мере выздоровления [54].

В отличие от кратковременного введения, при длительном назначении (20–24 ч) угнетение распада белка в ответ на введение аминокислот было не столь очевидным. Скорость появления фенилаланина в сыворотке существенно не отличалась. Это отсутствие угнетения протеолиза сочеталось с большей скоростью обновления лейцина, большей скоростью синтеза *de novo* глутамина, большим уровнем образования азота мочевины. Таким образом, авторы сделали вывод, что в ответ на быстрое повышение дозы аминокислот скорость распада белка снижается и возрастает окисление, а после того, как насущная потребность в синтезе белка удовлетворена, наступает адаптация, заключающаяся в окислении избытка аминокислот, повышении синтеза мочевины и активации глюконеогенеза [57]. Исключением из приведенных результатов отсутствия угнетения протеолиза при длительном введении аминокислот являлись ситуации, при которых дополнительно вводился глутамин. В этом случае и при длительном назначении аминокислот протеолиз снижался [58].

Таким образом, современные работы по раннему введению аминокислот показали, что раннее введение аминокислот позволяет улучшить азотистый баланс преимущественно за счет увеличения синтеза белка.

Позволяет ли раннее введение аминокислот улучшить физическое развитие? В некоторых работах различий в физическом развитии не выявлено. В рандомизированном исследовании R.H.Clark сравнивались различные дозы аминокислот у детей с ЭНМТ [59]. К 28 дням жизни существенных различий скорости нарастания массы тела не выявлено. В работе C.J.Valentine проведено ретроспективное сравнение влияния введения аминокислот с 24 часов жизни или позже на физическое развитие [60]. В группе детей ($n = 308$), получавших аминокислоты в первые сутки жизни, к 36 не-

делям меньшая доля пациентов (24 против 42%) имела массу тела ниже 10-го центиля, дети имели более высокую скорость роста и раньше выписывались, чем получавшие аминокислоты позже первых 24 часов жизни ($n = 132$). В этих работах не замечено существенного ускорения роста, но они проводились в раннем неонатальном периоде, когда масса снижается в ходе адаптации к внеутробной жизни, и основной целью нутритивной терапии является предотвращение избыточной потери массы тела.

Для раннего неонатального периода введение белка парентеральным путем является оптимальным решением на современном этапе развития медицины. Но одной из современных тенденций является создание практик выхаживания, «доброжелательных к ребенку», в том числе активное использование нативного молока (молозива в первые дни жизни) собственной матери в питании недоношенного. Следовательно, как путем назначения молозива, так и дополнительного парентерального введения аминокислот, задача достижения не только положительного азотистого баланса, но и достаточного синтеза белка в раннем неонатальном периоде может быть решена.

Влияние более высокого, чем было принято ранее, потребления белка в позднем неонатальном периоде, требует изучения [14].

В целом, есть основания полагать, что и в позднем неонатальном периоде уровень потребляемого белка имеет принципиальное значение для достижения более высоких темпов нарастания массы тела. Работы по оценке темпов нарастания массы тела показали, что ребенок с массой более 1200 г при рождении может прибавлять в весе при уровне потребления белка 3 г/кг/сут; вплоть до уровня белка 4,2 г/кг/сут скорость нарастания массы тела увеличивается [61–63]. Сходные данные получены в работе I.E.Olsen et al., где увеличение потребления белка на 1 г/кг приводило к нарастанию темпа увеличения массы тела на 4,1 г/кг/сут, а также в K.D.Ernst, где аналогичное увеличение потребления белка вело к нарастанию массы на 6,5 г/сут (что аналогично 4,3 г/кг/сут при массе 1,5 кг) [64, 65].

Исходя из уровней окисления, синтеза и экскреции азотистых веществ, полученных по данным литературы, можно заключить, что между 24-й и 30-й неделей потребность в аминокислотах составляет 3,6–4,8 г/кг/сут. Между 30-й и 36-й неделей скорость прироста белка снижается, соответственно снижаются и потребности до 2,0–3,0 г/кг/сут [66]. К сроку предполагаемых родов потребности снижаются до типичных для здорового ребенка – 1,5–2,0 г/кг/сут.

Уровень потребления белка имеет большое значение и для обеспечения психомоторного развития детей, родившихся недоношенными. Доказано, что повышение потребления аминокислот на каждый 1 г/кг/сут в первую неделю жизни повышает индекс моторного развития детей на 8,2 пункта по шкале Бейли [24]. Данные о нервно-психическом развитии детей, родившихся с весом около 1300 г, позволяют считать содержание белка в диете 3,6–3,8 г/кг/сут достаточным для достижения сходного со средним развития.

В табл. 1 приведены имеющиеся рекомендации по потребности недоношенных детей различных весовых категорий (и соответствующих сроков гестации) в белке. Максимальные цифры потребления рекомендует ESPGHAN –

4,0–4,5 г/кг/сут (3,6–4,0 г/100 ккал) для детей с массой до 1200 г и 3,6–4,0 г/кг/сут (3,2–3,6 г/100 ккал) для детей с большей массой. В комментариях комитета по питанию ESPGHAN также указано, что к моменту выписки потребление белка должно быть снижено при условии удовлетворительных темпов физического развития.

Особенности состава растворов аминокислот для парентерального питания недоношенных, регуляторная роль аминокислот

Помимо общего содержания белка для обеспечения адекватного питания, важно учесть и обеспеченность отдельными аминокислотами, и возможные пути их метаболизма.

Оптимальный состав аминокислот для парентерального питания новорожденных в настоящее время не определен в связи с отсутствием достаточного количества данных о метаболизме каждой аминокислоты. Тем не менее, множество фактов свидетельствуют о том, что у детей и, тем более у недоношенных, не могут использоваться препараты, не учитывающие особенности обмена аминокислот.

Хорошо известны эссенциальные аминокислоты. У новорожденных являются незрелыми некоторые пути метаболизма, и к списку эссенциальных аминокислот добавляются гистидин, цистеин и тирозин, поскольку синтез гистидина из рибозо-5-фосфата, цистеина из метионина и тирозина из фенилаланина являются незрелыми. В грудном молоке все эссенциальные аминокислоты содержатся в достаточном количестве. Наоборот, тирозин и фенилаланин могут быть даже избыточны [67].

Метионин – незаменимая серосодержащая монокарбоновая аминокислота, донатор метильных групп в организме, участвующий в образовании холина, адреналина и др. биологически важных веществ. Также он служит источником серы при биосинтезе цистеина. Цистеин играет важную роль в формировании вторичной структуры белков за счет образования дисульфидных связей. У взрослых цистеин в достаточном количестве синтезируется из метионина. У детей незрелость ферментативных систем ограничивает различные этапы метаболизма, связанные с переносом сульфогрупп. Из-за недостаточной активности цистатионазы у детей способность синтезировать цистеин недостаточна. Поэтому для детей цистеин считается незаменимой аминокислотой.

Триптофан, предшественник серотонина, мелатонина, является необходимым для формирования иммунной функции и синтеза нейромедиаторов.

Незаменимая аминокислота лизин служит не только для синтеза белка как одна из аминокислот, но и является важным компонентом различных метаболических процессов. Лизин в виде свободной аминокислоты метаболизируется практически во всех тканях. Лизин необходим для нормального формирования костей и роста детей, способствует усвоению кальция и поддержанию нормального обмена азота. Лизин участвует в синтезе антител, гормонов, ферментов, транспорте жирных кислот, формировании коллагена и восстановлении тканей.

Последнее время уделяют также внимание включению в питание аминокислот с разветвленной цепью (лейцина, изолейцина, валина). Окислительное декарбоксилирование

«разветвленных» аминокислот обеспечивает участие в энергетическом обмене клетки и глюконеогенезе. Обогащение питания данными аминокислотами, в первую очередь – лейцином, снижает катаболизм белка и увеличивает синтез белка. Незаменимые аминокислоты с разветвленной цепью способствуют созреванию ЦНС. В зависимости от природы конечных продуктов аминокислоты относят к типу гликогенных (валин), кетогенных (лейцин) или к обоим типам (изолейцин). Обратимое переаминирование всех трех разветвленных L-альфа-аминокислот в тканях в зависимости от направления реакции дает возможность замены в диете L-альфа-аминокислот соответствующими альфа-кетокислотами при наличии источников азота и обеспечивает связывание (детоксикацию) аммиака [68–70].

Лейцин является аминокислотой, играющей роль как предшественника для синтеза протеинов, так и сигнальной молекулой, активирующей синтез белка. В экспериментальных работах было показано, что именно назначение лейцина ведет к увеличению синтеза белка в скелетных мышцах, но не назначение изолейцина или валина, хотя эффект изолированного назначения лейцина меньше, чем полной смеси аминокислот [68–71].

Кроме эссенциальных, ряд аминокислот из группы неэссенциальных играет роль в регуляции процессов метаболизма. Такие аминокислоты как глутамин, глутамат, аргинин участвуют в регуляции экспрессии генов, выработке сигнальных молекул, участвуют в антиоксидантной защите, иммунных функциях [72, 73]. Кроме того, эти три аминокислоты являются основными трофическими аминокислотами для энтероцитов, а также совместно с глицином регулируют функцию нейронов.

Таурин участвует в нескольких важных физиологических процессах, в том числе в регуляции входящего кальциевого тока и возбудимости нейронов, детоксикации, стабилизации мембран и регуляции осмотического давления. Таурин усиливает синтез желчных кислот и, таким образом, улучшает

нарушенный отток желчи. Таурин также необходим для развития сетчатки. Вследствие недостаточного синтеза из цистеина таурин является незаменимым для новорожденных.

Наоборот, включение ряда аминокислот в парентеральное питание детей раннего возраста и, тем более, недоношенных является нежелательным. Фенилаланин – ароматическая незаменимая аминокислота, ткани животных не обладают способностью синтезировать его бензольное кольцо. В организме человека фенилаланин превращается в печени в тирозин ферментом фенилаланин-гидроксилазой. Тирозин, помимо участия в синтезе белков, является предшественником гормонов надпочечников, дофамина, гормонов щитовидной железы тироксина и трийодтиронина, пигментов. Активность фенилаланин-гидроксилазы у новорожденных очень низка, и это ограничивает расщепление фенилаланина и синтез тирозина, делая тирозин незаменимым для новорожденных, а фенилаланин – потенциально токсичной аминокислотой.

У новорожденных, грудных и более старших детей, получавших в качестве парентерального источника аминокислот стандартные аминокислотные смеси для взрослых, были отмечены нарушения баланса различных аминокислот. В частности, характерно повышение концентраций метионина, фенилаланина или глицина и недостаток таурина, тирозина и цистеина.

В настоящее время в России имеются различные препараты аминокислот для парентерального введения, но к применению у новорожденных разрешен лишь препарат Аминовен Инфант («Фрезениус Каби», Австрия). Сравнительный состав препаратов для взрослых и детей представлен в табл. 2.

Препарат метаболически адаптирован для парентерального питания новорожденных и детей младшего возраста. Он содержит 52% незаменимых аминокислот – 8 «классических» (изолейцин, лейцин, валин, метионин, фенилаланин, лизин, треонин, триптофан) и все ограниченно синтезируемые или незаменимые для детей раннего возраста (цистеин, таурин, тирозин, аргинин, гистидин, треонин, пролин, глицин, глутамин), имеет высокое содержание разветвленных аминокислот, а также тирозина, цистеина и уменьшенное количество фенилаланина и метионина. Препарат содержит увеличенную долю лизина в своем аминокислотном составе.

Немаловажным для реализации иммунных функций является достаточное количество аргинина. Наличие аргинина также предупреждает развитие гипераммониемии.

Стандартные растворы аминокислот для взрослых обычно не содержат цистеина из-за его слабой растворимости и имеют избыток метионина для обеспечения эндогенного синтеза цистеина, что вызывает у детей повышение уровня метионина в крови. Аминовен Инфант в качестве источника цистеина содержит ацетилированный цистеин и имеет сниженное количество метионина.

Кроме основных ингредиентов для использования в neonatal practice важно отсутствие этилендиаминтетрауксусной кислоты, потенциально способной связывать микроэлементы в составе парентерального питания. Препарат не содержит сорбита, ксилита и консервантов (бисульфитов), поэтому обладает высокой безопасностью.

Таблица 2. Сравнительный состав растворов аминокислот для парентерального питания взрослых (Аминовен) и детей от 0 мес (Аминовен Инфант)

Аминокислота, г	Аминовен 10%	Аминовен Инфант 10%
L-изолейцин	5	8
L-лейцин	7,4	13
L-лизин ацетата (лизин)	9,31 (6,6)	12 (8,5)
L-метионин	4,3	3,12
L-фенилаланин	5,1	3,75
L-треонин	4,4	4,41
L-триптофан	2	2,01
L-валин	6,2	9
L-аргинин	12	7,5
L-гистидин	3	4,76
L-аланин	14	9,3
Глицин	11	4,15
L-пролин	11,2	9,7
L-серин	6,5	7,67
L-тирозин (N-ацетил-тирозин)	0,4	4,2 (5,176)
L-цистеин (N-ацетил-L-цистеин)		0,52 (0,7)
Таурин	1	0,4
Всего аминокислот, г/л	100	100
Общий азот, г/л	16,2	14,9
Энергия, ккал/кг	400	
Титруемая кислотность, ммоль NaOH/л	22	27–40
Теоретическая осмолярность, мосм/л	990	885

Таким образом, назначение сбалансированного парентерального питания недоношенным означает соблюдение принципа безопасности, использование только разрешенных в неонатологии препаратов, при создании которых учтены особенности аминокислотного обмена у новорожденных.

Настоящий обзор является первой публикацией из запланированной серии работ, посвященных неонатальной нутрициологии, что позволит обеспечить врачей различных специальностей современными теоретическими данными и в кратчайшие сроки внедрить в практику новые подходы питания детей, родившихся раньше срока

Литература/References

- Heird WC. Determination of nutritional requirements in preterm infants, with special reference to «catch-up» growth. *Semin Neonatol.* 2001 Oct;6(5):365-75.
- Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):649-57.
- Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors Associated With Growth of Extremely Premature Infants During Initial Hospitalization *Pediatrics.* 1997;100(4):640-6.
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):147:e141-8.
- Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab.* 2011;58 Suppl 1:8-18.
- Дорофеева АБ, Глупанова ЕВ, Гетия ЕГ, Чубарова АИ. Физическое развитие недоношенных новорожденных в условиях стационара. Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 19–22 октября 2010 г. 2010;217-8,187. / Dorofeyeva AB, Glupanova YeV, Getiya YeG, Chubarova AI. Fizicheskoye razvitiye nedonoshennykh novorozhdenykh v usloviyakh stacionara. Materialy IX Rossiyskogo kongressa «Innovatsionnyye tekhnologii v pediatrii i detskoj khirurgii», 19–22 oktyabrya 2010 g. 2010;217-8,187. Russan.
- Cormack BE, Bloomfield FH. Audit of feeding practices in babies <1200 g or 30 weeks gestation during the first month of life. *J Paediatr Child Health.* 2006 Jul-Aug;42(7-8):458-63.
- Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics.* 2001 Feb;107(2):270-3.
- Olhager E, Forsum E. Total energy expenditure, body composition and weight gain in moderately preterm and full-term infants at term postconceptional age. *Acta Paediatr.* 2003 Nov;92(11):1327-34.
- Cooke RJ, Griffin I. Altered body composition in preterm infants at hospital discharge. *Acta Paediatr.* 2009 Aug;98(8):1269-73.
- Abernethy LJ, Cooke RW, Foulder-Hughes L. Caudate and hippocampal volumes, intelligence, and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. *Pediatr Res.* 2004;55:884-93.
- Mewes AU, Hüppi PS, Als H, Rybicki FJ, Inder TE, McNulty GB, et al. Regional brain development in serial magnetic resonance imaging of low-risk preterm infants. *Pediatrics.* 2006;118:23-33.
- Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med.* 1991;325:231-7.
- Hay WW. Optimizing protein intake in preterm infants. *J Perinatol.* 2009 July;29(7):465-6.
- Dharmaraj ST, Henderson M, Embleton ND. Postnatal growth retardation, catch-up growth and developmental outcome in preterm infants. *Arch Dis Child.* 2005;90:11A.
- Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2003;143:163-70.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Lucas PJ, Crowe P, et al. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet.* 1990;335(8704):1477-81.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet.* 1992;339(8788):261-4.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM. A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994 Mar;70(2):F141-6 Prog 28.
- Lucas A. Programming by Early nutrition: an experimental approach. *The J of Nutrition.* 1998;128(2):401S-6S.
- Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Singhal A, Abbott RA, Isaacs E, et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics.* 2001;108:703-11.
- Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol.* 2009 Jul;29(7):489-92.
- Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics.* 2001 Feb;107(2):270-3.
- Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009;123:1337-43.
- Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol.* 2006 Oct;26(10):614-21.
- Thureen PJ, Hay WW Jr. Early aggressive nutrition in preterm infants. *Semin Neonatol.* 2001 Oct;6(5):403-15 PN1.
- Evans RA, Thureen P. Early feeding strategies in preterm and critically ill neonates. *Neonatal Netw.* 2001 Oct;20(7):7-18.
- Tsang RC, Lucas A, Uau YR, Zlotkin S. Nutritional needs of the preterm infant. *Williams & Wilkins;* 1993.
- Widdowson EM. Growth and composition of fetus and newborn. *Biology of Gestation.* 1968;2(1):1-49.
- Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of very low birthweight infant. *Clin Perinatol.* 2002;29:225-44.
- Ziegler EE, O'Donnell A, Nelson SE. Body composition of the reference fetus. *Growth.* 1976;40:329-41.
- Fomon SJ, Nelson SE. Body composition of the male and female reference infants. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:1-17.
- van den Akker CH, Schierbeek H, Rietveld T, Vermes A, Duvekot JJ, Steegers EA, et al. Human fetal albumin synthesis rates during different periods of gestation. *Am J Clin Nutr.* 2008 Oct;88(4):997-1003.
- Bunt JE, Rietveld T, Schierbeek H, Wattimena JL, Zimmermann LJ, van Goudoever JB. Albumin synthesis in preterm infants on the first day of life studied with [¹⁻¹³C] leucine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007 Apr;292(4):G1157-61.
- Davis TA, Fiorotto ML. Regulation of muscle growth in neonates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009 Jan;12(1):78-85.
- Cavderay M, Schutz Y, Micheli JL. Energy-nitrogen balances and protein turnover in small and appropriate for gestational age low birthweight infants. *Eur J Clin Nutr.* 1988;42:125-36.
- Duffy B, Pencharz P. The effect of feeding route (IV or oral) on the protein metabolism of the neonate. *Am J of Clin Nutr.* 1986;20:32-5.
- Easton LB, Halata MS, Dweck HS. Parental nutrition in the newborn: a practical guide. *Pediatr Clin North Am.* 1982;29:1171-90.
- Nissim I, Yudkoff M, Pereira G, Segal S. Effects of conceptual age and dietary intake on protein metabolism in premature infants. *J Pediatr Gastroent Nutr.* 1983;2:507-16.

40. Zello GA, Menendez CE, Rafii M, Clarke R, Wykes LJ, Ball RO, et al. Minimum protein intake for the preterm neonate determined by protein and amino acid kinetics. *Pediatr Res.* 2003 Feb;53(2):338-44.
41. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jan;50(1):85-91.
42. Nissim I, Yudkoff M, Pereira G. Effects of conceptual age and dietary intake on protein metabolism in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1983;2:507-16.
43. van Goudoever JB, Sulkers EJ, Lafeber HN, Sauer PJ. Short-term growth and substrate use in very-low-birth-weight infants fed formulas with different energy contents. *Am J Clin Nutr.* 2000 Mar;71(3):816-21.
44. Schulze KF, Stefansky M, Masterson J. Energy expenditure, energy balance, and composition of weight gain in low-birth weight infants fed diets of different protein and energy content. *J Pediatr.* 1987;110:753-9.
45. Reihman B, Chessex P, Verellen C. Dietary composition and macronutrient storage in preterm infants. *Pediatrics.* 1983;72:322-8.
46. Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Zucker C, Dell RB, Ramakrishnan R, et al. Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *J Pediatr.* 1988 Oct;113(4):713-2.
47. Butte NF, Wong WW, Hopkinson JM, Smith EO, Ellis KJ. Infant feeding mode affects early growth and body composition. *Pediatrics.* 2000 Dec;106(6):1355-66.
48. Mihatsch WA, Franz AR, Högel J, Pohlandt F. Hydrolyzed protein accelerates feeding advancement in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2002;110(6):1199-203.
49. Thureen PJ, Anderson AH, Baron KA, Melara DL, Hay WW Jr, Fennessey PV. Protein balance in the first week of life in ventilated neonates receiving parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1998 Nov;68(5):1128-35. Erratum in *Am J Clin Nutr* 1999 Aug;70(2):303.
50. Evans RA, Thureen P. Early feeding strategies in preterm and critically ill neonates. *Neonatal Netw.* 2001 Oct;20(7):7-18.
51. Kalhan SC, Edmison JM. Effect of intravenous amino acids on protein kinetics in preterm infants. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007 Jan;10(1):69-74.
52. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatric Research.* 2003;53:24-32.
53. van den Akker CH, te Braake FW, Schierbeek H, Rietveld T, Wattimena DJ, Bunt JE, et al. Albumin synthesis in premature neonates is stimulated by parenterally administered amino acids during the first days of life. *Am J Clin Nutr.* 2007 Oct;86(4):1003-8.
54. Porcelli Jr PJ, Sisk PM. Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Feb;34(2):174-9.
55. Denne SC, Karn CA, Ahlrichs JA, Dorotheo AR, Wang J, Liechty EA. Proteolysis and phenylalanine hydroxylation in response to parenteral nutrition in extremely premature and normal newborns. *J Clin Invest.* 1996;97:746-54.
56. Poindexter BB, Karn CA, Leitch CA, Liechty EA, Denne SC. Amino acids do not suppress proteolysis in premature infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281:E472-E8.
57. Parimi PS, Kadrofske MM, Gruca LL, Hanson RW, Kalhan SC. Amino acids, glutamine and protein metabolism in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2005;58:1259-64.
58. Kalhan SC, Parimi PS, Gruca LL, Hanson RW. Glutamine supplement with parenteral nutrition decreases whole body proteolysis in low birth weight infants. *J Pediatr.* 2005;146:642-7.
59. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR; Pediatric Amino Acid Study Group. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2007 Dec;120(6):1286-96.
60. Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK. Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol.* 2009 Jun; 29(6):428-32.
61. Kashyap S. Enteral intake for very low birth weight infants: what should the composition be? *Semin Perinatol.* 2007 Apr;31(2):74-82.
62. Fairey AK, Butte NF, Mehta N, Thotathuchery M, Schanler RJ, Heird WC. Nutrient accretion in preterm infants fed formula with different protein:energy ratios. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997 Jul;25(1):37-45.
63. Kashyap S, Heird WC. Protein requirements of low birthweight, very low birthweight, and small for gestational age infants; in *Protein Metabolism during Infancy.* New York: Raven Press; 1994:133-46.
64. Olsen IE, Richardson DK, Schmid CH, Ausman LM, Dwyer JT. Intersite differences in weight growth velocity of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2002;110:1125-32.
65. Ernst KD, Radmacher PG, Rafail ST, Adamkin DH. Postnatal malnutrition of extremely low birth-weight infants with catch-up growth postdischarge. *J Perinatol.* 2003;23:477-82.
66. Hay WW, Thureen P. Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much? *Pediatr Neonatol.* 2010 Aug;51(4):198-207.
67. Burrin DG, Davis TA. Proteins and amino acids in enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004 Jan;7(1):79-87.
68. Kimball SR, Jefferson LS. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *J Nutr.* 2006;136:227S-31S.
69. Escobar J, Frank JW, Suryawan A, Nguyen HV, Kimball SR, Jefferson LS, et al. Physiological rise in plasma leucine stimulates muscle protein synthesis in neonatal pigs by enhancing translation initiation factor activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E914-E921.
70. Battista MA, Price PT, Kalhan SC. Effect of parenteral amino acids on leucine and urea kinetics in preterm infants. *J Pediatr.* 1996;128:130-4.
71. Wu G. Functional amino acids in growth, reproduction, and health. *Adv Nutr.* 2010 Nov;1(1):31-7.
72. Elia M, Lunn PG. The use of glutamine in the treatment of gastrointestinal disorders in man. *Nutrition.* 1997 Jul-Aug;13(7-8):743-7.
73. Jian ZM, Cao JD, Zhu XG, Zhao WX, Yu JC, Ma EL, et al. The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 1999 Sep-Oct;23(5 Suppl):S62-6.

Информация о соавторах:

Наталья Петровна Вайнштейн, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии №1 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117513, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 936-9374

Володин Николай Николаевич, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-консультационного отдела Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева Минздрава России, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины
Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570