

На правах рукописи

ГРОШЕВА Елена Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ
У ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ
НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

14.01.08 — педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2013

Работа выполнена в ФГБУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Байбарина Елена Николаевна

член-корреспондент РАМН,

доктор медицинских наук, профессор

Каганов Борис Самуилович

Официальные оппоненты:

Кешишян Елена Соломоновна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, отделение неонатологии и патологии детей раннего возраста, заведующая

Грибакин Сергей Германович, доктор медицинских наук, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра питания детей и подростков, профессор

Ведущая организация:

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2013 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д-208.043.01 при ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России (125412, город Москва, ул. Талдомская, дом 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2013 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Землянская Зинаида Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Выхаживание недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела является приоритетной задачей неонатологии, так как именно эти дети определяют уровень перинатальной смертности, заболеваемости и инвалидизации. Важным аспектом успешного выхаживания глубоко недоношенных детей является нутритивная поддержка, задача которой заключается в обеспечении постнатальной скорости роста, соответствующей третьему триместру внутриутробного развития плода (American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, 1977; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition, 2009).

Нутритивный статус и скорость постнатального роста в неонатальном периоде у детей с экстремально и очень низкой массой тела рассматривают, как основные предикторы состояния здоровья в различные периоды развития (Ramel SE. и соавт., 2012). Одним из направлений современной нутрициологии является исследование влияния питания недоношенных детей, перенесших постнатальную гипотрофию, на развитие и тяжесть таких заболеваний, как бронхолегочная дисплазия, ретинопатия, задержка психомоторного развития, сахарный диабет и артериальная гипертензия (Wallace DK. и соавт., 2000; Allegaert K. и соавт., 2003; Reynolds RM. и соавт., 2007; Maida JM. и соавт., 2008).

Несмотря на то, что «фетальная модель роста» является общепринятой, и не существует альтернативной модели для новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, достаточно трудно организовать вскармливание ребенка таким образом, чтобы постнатальный рост соответствовал темпам внутриутробного роста. Основным препятствием на пути адекватного нутритивного обеспечения является не только тяжесть состояния ребенка, но и отсутствие должного внимания к динамической оценке трофического статуса глубоко недоношенных детей.

Мониторинг физического развития недоношенных детей во время пребывания в стационаре позволяет своевременно подобрать оптимальное питание и снизить распространенность постнатальной гипотрофии. (Berry M., 1997; Embelton NE. и соавт., 2001; Olsen IE. и соавт., 2002). До настоящего времени нет единых взглядов на начало питания как энтерального, так и парентерального, стартовые

объемы нутриентов и темпы их наращивания с учетом эффективности и безопасности

Постнатальный дефицит роста глубоко недоношенных новорожденных во время пребывания в неонатальных отделениях является общераспространенным осложнением и, нередко, основным сдерживающим фактором выписки из стационара, увеличивающим длительность госпитализации и, соответственно, экономические затраты на дальнейшее выхаживание ребенка (Clark R.H. и соавт., 2002.; De Curtis M, Rigo J., 2004; Kalhan S.C., 2007; Ehrenkranz R.A., 2007; Noremuzova E. и соавт., 2012). Таким образом, эта проблема остается нерешенной, что и определяет ее актуальность.

Цель исследования: обосновать и разработать методику проведения парентерального и энтерального питания у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Задачи исследования:

1. Определить фактическое поступление макронутриентов (белков, жиров, углеводов), энергии и жидкости при изолированном и сочетанном парентеральном и энтеральном пути введения у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела в зависимости от различных методик дотации нутриентов и вида энтерального субстрата.

2. Сравнить антропометрические показатели развития недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела в зависимости от различных методик дотации нутриентов и вида энтерального субстрата.

3. Выявить особенности обмена белка у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела в зависимости от различных методик дотации нутриентов и вида энтерального субстрата.

4. Оценить клиническую и экономическую эффективность традиционной и форсированной методик вскармливания у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

5. Сравнить особенности состава тела у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела в зависимости от вида энтерального субстрата.

6. Предложить методику парентеральной нутритивной поддержки в сочетании с оптимальным видом энтерального субстрата для недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела в условиях стационара.

Научная новизна

Установлено, что у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела с переходом на полное энтеральное вскармливание, независимо от питательного субстрата и тактики парентеральной нутритивной поддержки, с 6 по 9 неделю жизни происходит снижение концентрации в крови общего белка, альбумина, преальбумина, мочевины. Снижение этих показателей - общего белка до 45 г/л, альбумина до 27 г/л, преальбумина до 15 мг/дл, мочевины до 1,6 ммоль/л, не требует коррекции питания при условии, что предшествующее и фактическое обеспечение нутриентами соответствует потребностям ребенка и обеспечивает положительную весовую динамику не менее 15 г/кг/сутки.

Комплексная оценка нутритивного статуса у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, включая определение состава тела путем воздушной плевизиометрии, анализ антропометрических и биохимических показателей доказала, что грудное молоко, обогащенное мультинутриентным фортификатором имеет большую биодоступность по сравнению со специализированной смесью для недоношенных детей и обеспечивает темпы увеличения массы тела, соотношение жировой и тощей массы тела, максимально соответствующие фетальным показателям.

Установлено, что ранние постнатальные изменения массы тела (продолжительность ранней убыли массы тела, наличие патологической убыли массы тела, начало и длительность восстановления массы тела до исходной при рождении) у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела определяют динамику физического развития в последующем.

Практическая значимость

Разработанная методика ранней форсированной дотации нутриентов парентеральным и энтеральным способом введения для глубоко недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела позволяет достигнуть фетальных показателей физического развития, предотвратить выраженный дефицит постнатального роста, снизить частоту бронхолегочной дисплазии, ретинопатии и, тем самым, сократить длительность пребывания в стационаре на 10,4 дня, а стоимость выхаживания одного ребенка - на 17,8%.

Высокая биодоступность грудного молока, обогащенного мультинутриентным фортификатором, наряду с предшествующей форсированной дотацией нутриентов парентеральным способом, приводит к достижению фетальных показателей постнатального роста у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и

очень низкой массой тела, сокращает длительность пребывания в стационаре на 5,1 дня и затраты на лечение одного ребенка на 9,2% по сравнению со вскармливанием специализированной смесью для недоношенных детей и аналогичной парентеральной методикой.

Внедрение в неонатологическую практику электронно-вычислительной программы по расчету парентерального и энтерального питания позволяет точно рассчитать объем нутриентов и жидкости, согласно выбранной индивидуальной тактике, и сократить время расчета на 20 минут на каждого пациента.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на клинической конференции ФГБУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России 14 декабря 2012 года.

Апробация работы проведена 3 июня 2013 года на апробационной комиссии ФГБУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России (протокол №6).

Материалы и основные положения исследования доложены на I, II, III Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (2-5 декабря 2008 года, Москва; 24-27 ноября 2009 года, Москва; 23-26 ноября 2010 года, Москва), IV конгрессе специалистов перинатальной медицины (28-29 сентября 2009 года, Москва), 26th International Workshop on Surfactant Replacement (June 23-25th 2011 года, Istanbul), XII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (27-30 сентября 2011 года, Москва), IV Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (22-25 ноября 2011 года, Москва), Республиканской научно-практической конференции «Современные проблемы неонатологии» (15 мая 2012 года, Казань), European Anaesthesiology Congress Euroanaesthesia (June 9-12th 2012, Paris), Международном научно-практическом обучающем семинаре «Пути снижения младенческой смертности» (10-22 сентября 2012 года, г. Москва), V Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (27-30 ноября 2012 года, Москва), Pediatric Academic Societies Annual Meeting (May 4-7th 2013, Washington).

Внедрение результатов работы в практику

Практические рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в клиническую практику отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, отделения реанимации новорожденных и отделения хирургии,

реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работы, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ и 3 работы – в зарубежной печати, получен патент «Способ расчета питания у доношенных новорожденных при помощи воздухозамещающей плетизмографии», создана электронно-вычислительная программа по расчету энтерального и парентерального питания для новорожденных детей.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах печатного текста и представлена введением, обзором литературы, характеристикой материалов и методов исследования, результатами собственных наблюдений, обсуждением результатов, выводами, практическими рекомендациями, списком литературы, включающим 12 отечественных и 157 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 39 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН Г.Т. Сухих) на базе отделения реанимации новорожденных (заведующий отделением – д.м.н., профессор А.Г. Антонов) и отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (заведующая отделением – д.м.н., И.И. Рюмина) и основано на сравнительном анализе эффективности и безопасности различных методик вскармливания и видов энтерального субстрата у 88 недоношенных новорожденных, удовлетворяющих критериям включения и исключения.

Критерии включения:

- Недоношенность (срок гестации 26 - 32 недель)
- Масса тела при рождении менее 1500 граммов

Критерии исключения:

- Тяжелые врожденные пороки развития несовместимые с жизнью или требующие хирургической коррекции
- Тяжелые структурные поражения мозга, диагностированные в первые 12 часов жизни (внутрижелудочковые кровоизлияния II Б - IV ст.)
- Сепсис
- Острая почечная недостаточность;
- Гемолитическая болезнь новорожденного, требующая проведения заменного переливания крови.

В зависимости от сроков введения и темпов наращивания белка дети были распределены на 2 группы: I группу составили 52 ребенка, получившие пластический субстрат форсированным способом согласно «Методике № 1», разработанной нами для данного исследования (рисунок 1), II группу - 36 новорожденных, получившие пластический субстрат согласно «Методике № 2» (рисунок 2), применявшейся в отделении реанимации новорожденных до 2007 года.

Начало введения	—————→	≤ 12 часов жизни
Начальная доза	—————→	$\geq 0,5$ г/кг/сутки
Ежедневный темп наращивания	—————→	на $\geq 0,5$ г/кг/сутки
5 сутки жизни (доза белка)	—————→	≥ 3 г/кг/сутки

Рисунок 1. Методика №1 — форсированная дотация белка

Начало введения	—————→	> 12 часов жизни
Начальная доза	—————→	$< 0,5$ г/кг/сутки
Ежедневный темп наращивания	—————→	на $< 0,5$ г/кг/сутки
5 сутки жизни (доза белка)	—————→	< 3 г/кг/сутки

Рисунок 2. Методика № 2 — традиционная дотация белка

Обеспечение жирами и углеводами осуществлялось в соответствии с рекомендациями Национального руководства по неонатологии (2007). Количество всех вводимых нутриентов вычислялось путем сложения парентеральных и энтеральных компонентов. Объем энтерального питания ≤ 20 мл/кг/сутки не являлся источником пластических и энергетических субстратов и не учитывался при расчетах обеспечения нутриентами, энергией и жидкостью.

По итогам сравнительного анализа соматического, гинекологического и акушерского анамнеза матерей и основных клинических характеристик новорожденных I и II группы достоверных различий не выявлено. По

гестационному возрасту ($30,2 \pm 1,5$ недель и $29,7 \pm 1,6$ недель), массе тела при рождении ($1199,3 \pm 206,3$ граммов и $1126,9 \pm 262,3$ граммов), по половым различиям, а также по тяжести состояния при рождении группы были репрезентативны. Тяжесть состояния детей в 1-е сутки жизни в исследуемых группах была обусловлена течением основного заболевания - врожденной пневмонией, респираторным дистресс синдромом, транзиторным тахипноэ. При сравнительном анализе структуры основных заболеваний у детей исследуемых групп статистически достоверных различий не выявлено. По результатам сравнительного анализа течения беременности и родов матерей новорожденных I и II группы не выявлено достоверных различий, за исключением фето-плацентарной недостаточности, которая была достоверно выше в I группе по сравнению со II группой (60% и 32,1% соответственно).

Сравнительный анализ эффективности используемых энтеральных субстратов проводился среди детей I группы: 23 новорожденных, получивших в качестве основного энтерального субстрата материнское молоко (не менее 75% от общего энтерального объема), обогащенное мультинутриентным фортификатором (ОГМ); 18 новорожденных, получивших специализированную смесь для недоношенных детей (СС) (рисунок 3).

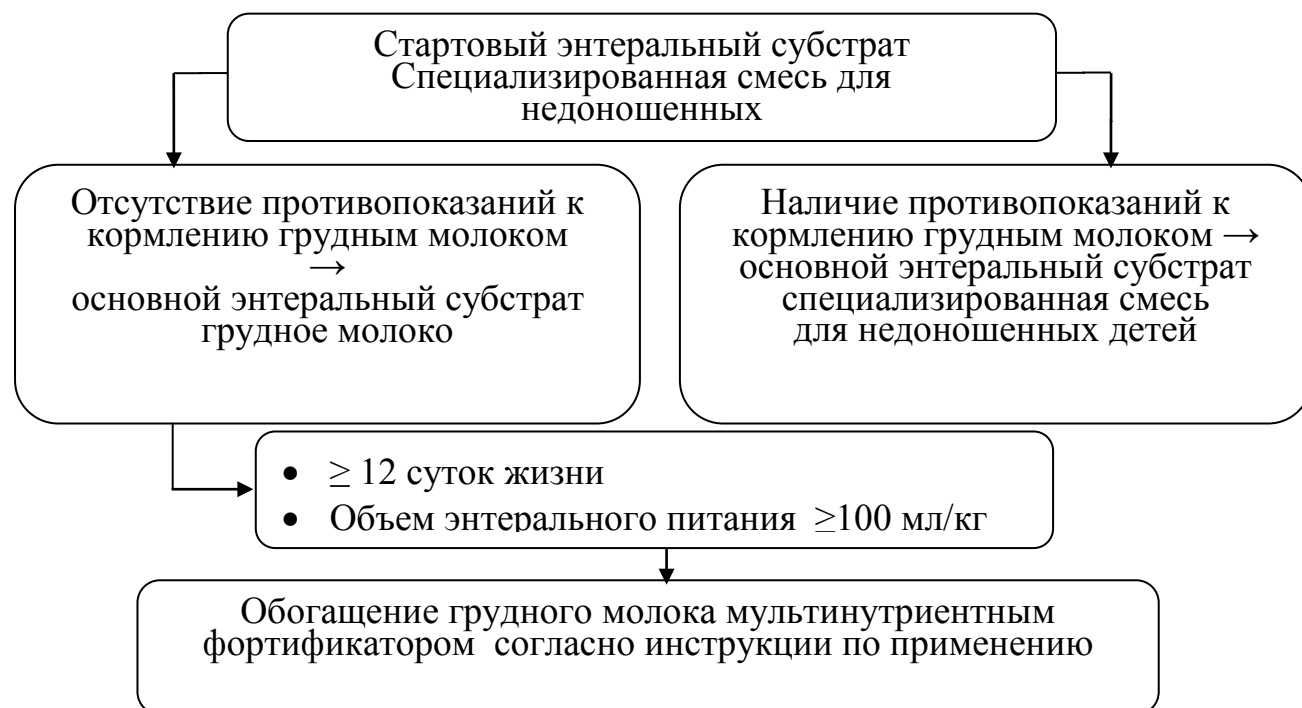


Рисунок 3. Тактика выбора энтерального субстрата

Всем детям проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование до 37 недели постконцептуального возраста или до момента выписки из стационара, если она наступала раньше (таблица 1).

Таблица 1

Клинико-лабораторные исследования новорожденных детей I и II группы

Исследование	Кратность	Количество
Расчет по обеспечению белками, жирами, углеводами, энергией, жидкостью	Ежедневно	19692
Измерение массы тела	Ежедневно	4615
Измерение окружности головы и длины тела	1 день жизни, далее 1 раз в 7-10 дней	675
Определение содержания в сыворотке крови общего белка, альбумина, преальбумина, мочевины, креатинина, триглицеридов	1, 4, 8, 14 день жизни, далее 1 раз в две недели	2049
Определение гликемии	За период проведения частичного и полного парентерального питания 2-3 раза в сутки, далее 2 раза в неделю	2728
Определение кислотно-основного состояния	За период проведения частичного и полного парентерального питания 2 раза в сутки	2464
Определение баланса азота	1-5 день жизни, далее 1 раз в неделю до 30 суток жизни	211
Оценка состава тела	С момента окончания проведения респираторной терапии – 1 раз в неделю	93
Определение степени тяжести по шкале CRIB	Первые 12 часов жизни	88
Определение степени тяжести состояния по шкале NEOMOD	Ежедневно 1-21 день жизни, далее 1 раз в неделю	2170
Ультразвуковое исследование головного мозга и внутренних органов	1, 3, 7, 14, 21 день жизни, далее 1 раз в две недели	804
Оценка биохимического состава грудного молока (белок, жиры) и осмолярности	10, 14, 21, 28 день лактации	183
Итого наблюдений и исследований:	С рождения до 37 недели постконцептуального возраста	35772

Специальные методы исследования: инструментальный неинвазивный метод определения состава тела, включая количественную оценку (граммы) жировой и тощей ткани у детей с массой тела от 1 до 8 кг с различным сроком гестации. Мониторинг изменений структуры тела производился с помощью анализатора состава тканей грудных детей PEA POD (LMi, США).

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета статистических программ «STATISTICA 7.0». В качестве показателей вариационного ряда вычисляли среднюю величину (M), сигмальное отклонение (σ), минимальное и максимальное значения. Достоверность различий выборок проводили по непараметрическим критериям Манна-Уитни, Вилкоксона, разности выборочных долей. В случае нормального распределения показателей достоверность различий средних величин определяли по t-критерию Стьюдента. Корреляционные связи оценивали методом Пирсона и ранговым методом Спирмена.

Результаты исследования

Результатом форсированной дотации белка за счет раннего введения аминокислот является наиболее быстрое достижение физиологической потребности в пластическом субстрате в I группе ($4,38 \pm 1,38$ день против $10,20 \pm 0,86$ дня ($p < 0,05$)) и наиболее высокое обеспечение белком на протяжении всего периода наблюдения с достоверной разницей в течение 1-3, 8 недели жизни по сравнению со II группой (рисунок 4).

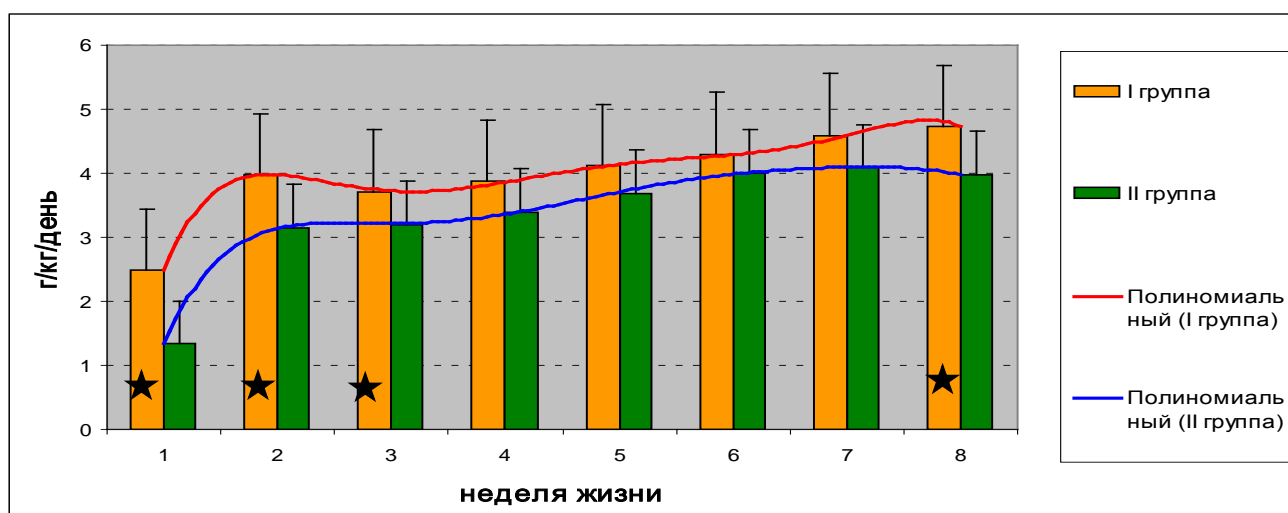


Рисунок 4. Обеспечение белком (г/кг/день) в течение первых 8 недель жизни у детей I и II группы

★ $p < 0,05$ с группой II

Энергообеспечение на протяжении всего периода наблюдения было значительно выше у исследуемых I группы, что подтверждается статистически значимыми различиями ($p < 0,05$) в течение 1-5 недели жизни (рисунок 5) за счет интенсивного темпа наращивания и наибольшей дотации жирового и углеводного компонентов в данной группе.

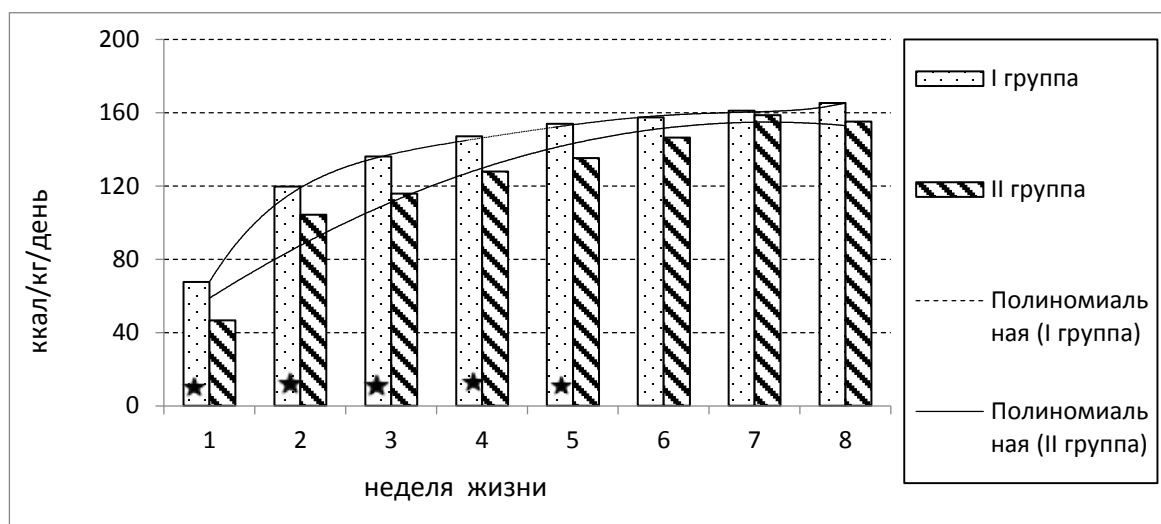


Рисунок 5. Энергообеспечение (ккал/кг/день) в течение первых 8 недель жизни у детей I и II группы

★ $p < 0,05$ с группой II

В показателях обеспечения жидкостью при сочетанном парентеральном и энтеральном способе введения на протяжении всего периода наблюдения среди исследуемых групп не выявлено значимых различий, но в I группе наиболее интенсивный темп наращивания энтерального питания в течение первых двух недель жизни обусловил достоверную разницу в показателях энтерального компонента жидкости с 4 по 21 день жизни с наибольшими значениями в I группе ($p < 0,05$) (рисунок 6).

Форсированная дотация нутриентов парентеральным и энтеральным способом введения у детей I группы обусловила значимое снижение продолжительности парентерального питания до $13,67 \pm 3,61$ дней, по сравнению с $24,00 \pm 10,57$ днями во II группе ($p < 0,05$), и наиболее быстрое достижение объема энтерального питания 150 мл/кг/день, соответствующего физиологической потребности, на $15,44 \pm 5,25$ день в I группе по сравнению с $22,81 \pm 6,38$ днями во II группе ($p < 0,05$).

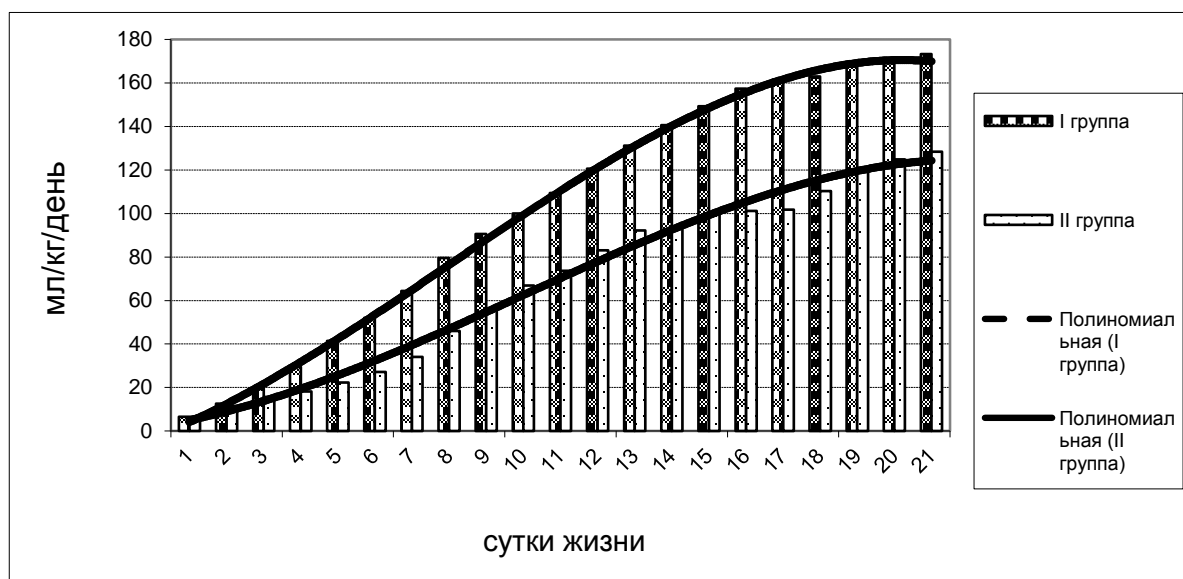


Рисунок 6. Обеспечение энтеральным питанием (мл/кг/день) в течение первых 3 недель жизни у детей I и II группы

Частота случаев ранней постнатальной убыли массы тела более 15% от исходной массы при рождении составила 6,41% в I группе и 30,56% во II группе, что является статистически достоверным ($p < 0,05$). Количество детей, которым потребовалось более 14 дней на восстановление до исходной массы тела при рождении, в I группе было достоверно меньше 21,15% против 30,56% ($p < 0,05$). Начало стабильной прибавки после ранней постнатальной потери массы тела отмечалась у детей I группы на $5,37 \pm 2,01$ день против $7,14 \pm 2,00$ дня во II группе ($p < 0,05$). Восстановление массы тела до исходной при рождении у детей I группы наступало на $10,86 \pm 4,50$ день и на $13,75 \pm 4,20$ день во II группе, что является статистически значимым ($p < 0,05$). Показатели ранней постнатальной убыли массы тела в исследуемых группах достоверно не отличались и составили 9,2%.

Ежедневная прибавка массы тела на протяжении всего периода наблюдения была выше в I группе и составила $14,9 \pm 5,78$ г/кг/день против $13,21 \pm 8,10$ г/кг/день во II группе, что обусловило достоверно большие значения массы тела в I группе с 7 дня жизни и до окончания исследования ($p < 0,05$) (рисунок 7).

Выявлена достоверная разница в показателях прироста окружности головы между исследуемыми группами с наибольшими значениями в I группе $0,74 \pm 0,56$ см/неделю по сравнению $0,46 \pm 0,57$ см/неделю во II группе ($p < 0,05$). В показателях прироста длины у детей I и II группы статистически значимых различий не выявлено.

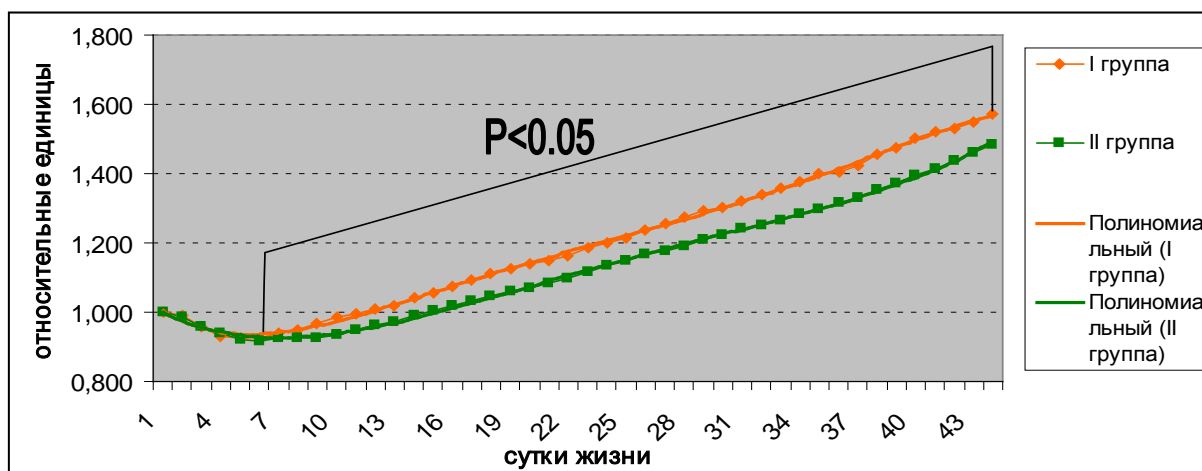


Рисунок 7. Динамика массы тела с момента рождения до 37 недели постконцептуального возраста у детей I и II группы

Сравнительный анализ динамических изменений биохимических показателей крови, характеризующих белковый обмен (содержание общего белка, альбумина, преальбумина, мочевины, креатинина, триглицеридов), а также определение кислотно-основного состояния и азотного баланса у детей I и II группы проводился в течение первых двух недель жизни (времени максимального темпа наращивания нутриентов преимущественно парентеральным способом). В дальнейшем проведение аналогичного анализа в I и II группе было нецелесообразным в связи с использованием различных видов энтеральных субстратов, имеющих различную «биодоступность», отражающуюся на лабораторных показателях нутритивного статуса и достоверности полученных результатов.

Показатели азотного баланса, обмена белка и метаболического ацидоза являются энергозависимыми величинами и, если небелковое энергообеспечение на 1 грамм белка в энтеральных продуктах является константой, то парентеральное небелковое энергообеспечение на 1 грамм аминокислот непостоянная величина, зависящая от количества назначенных пластических и энергетических компонентов. Учитывая наибольшую дотацию пластического субстрата в I группе, обеспечение небелковой энергией за счет парентерального введения углеводов и жира на 1 грамм аминокислот было значимо ниже у новорожденных I группы со 2 по 13 сутки ($p < 0,05$) по сравнению со II группой (таблица 2).

Показатели концентрации общего белка в плазме в исследуемых группах не имели значимых различий. Наиболее высокая концентрация сывороточного альбумина отмечается в I группе $34,2 \pm 4,8$ г/л, со значимой разницей в показателях на 4-5 день жизни по сравнению со II группой $27,3 \pm 3,2$ г/л ($p < 0,05$).

Таблица 2

**Парентеральное энергообеспечение на 1 грамм аминокислот
(ккал/1граммАК) у детей I и II группы в течение первых 14 дней жизни**

Сутки жизни	I группа	II группа	p
1 сутки	33,68±13,69	36,73±20,39	>0,05
2 сутки	28,85±13,98	39,59±25,71	<0,05
3 сутки	24,90±9,16	35,18±15,45	<0,05
4 сутки	22,38±6,46	36,34±15,14	<0,05
5 сутки	22,14±8,21	39,00±24,14	<0,05
6 сутки	23,51±5,75	33,22±13,83	<0,05
7 сутки	25,37±10,39	38,33±14,73	<0,05
8 сутки	25,68±11,82	34,07±13,76	<0,05
9 сутки	24,80±8,40	33,87±11,94	<0,05
10 сутки	25,58±8,72	31,85±10,37	<0,05
11 сутки	24,54±9,93	35,74±16,89	<0,05
12 сутки	24,56±8,68	32,27±12,44	<0,05
13 сутки	23,55±6,74	36,11±17,11	<0,05
14 сутки	25,15±11,10	34,06±19,82	>0,05

Концентрация преальбумина соответствует возрастным нормам во всех исследуемых группах, хотя статистически достоверная разница отмечается на 4-5 сутки, с наибольшими значениями в I группе (рисунок 8). Также на фоне форсированной дотации белка у детей I группы отмечается значимое увеличение концентрации преальбумина от момента рождения к 4-5 суткам жизни у детей.

Обеспечение белком за счет введения аминокислот $\geq 1,0$ г/кг/день приводит к положительному суточному азотному балансу независимо от фактического возраста

новорожденного. В последующем показатели азотного баланса возрастают прямо пропорционально увеличению дозы вводимых аминокислот. При дотации аминокислот $\geq 2,0$ г/кг/день отмечается резко положительный азотистый баланс, значимо выше по сравнению с наименьшей дотацией аминокислот (рисунок 9).

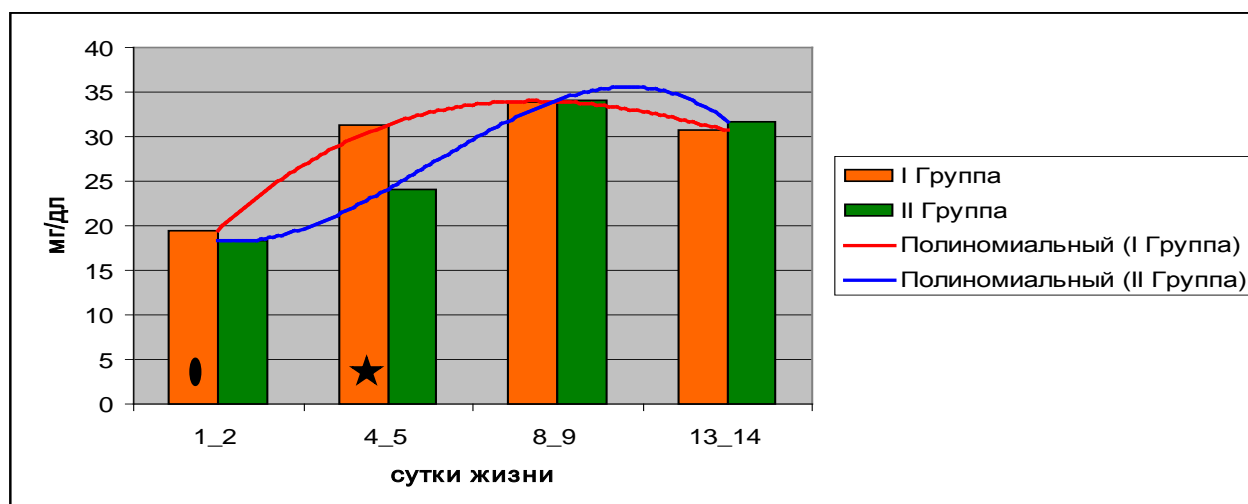


Рисунок 8. Показатели преальбумина (мг/дл) в течение первых 14 дней жизни в I и II группе

★ $p < 0,05$ с группой II на 4-5 сутки жизни; ● $p < 0,05$ с группой I на 4-5 сутки жизни

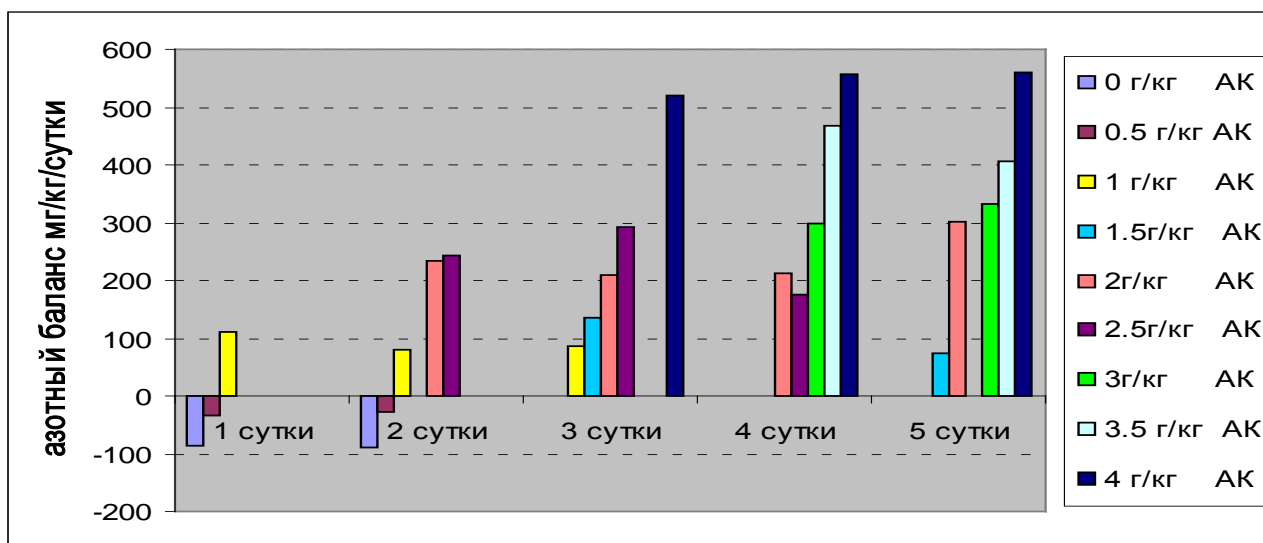


Рисунок 9. Средние показатели азотного баланса при полном парентеральном питании (мг/кг/сутки) в зависимости от количества введенных аминокислот в I и II группе

Средние показатели суточного азотного баланса при полном парентеральном питании, начиная со 2 суток жизни и на протяжении всего раннего неонатального периода, были значительно выше у детей I группы, что подтверждается достоверными различиями ($p < 0,05$) на 4, 6 и 7 сутки жизни: $325,00 \pm 149,62$ мг/кг/сутки против $73,00 \pm 33,96$ мг/кг/сутки; $467,00 \pm 101,41$ мг/кг/сутки против $1,08 \pm 24,35$ мг/кг/сутки; $477,00 \pm 70,68$ мг/кг/сутки против $247,00 \pm 172,70$ мг/кг/сутки соответственно. Случаев отрицательного азотного баланса на протяжении 2-7 суток жизни достоверно меньше у детей I группы, получивших белок форсированным способом, в отличие от детей II группы, которые обеспечивались пластическим субстратом с наименьшими темпами наращивания: 0% против 29,2% соответственно ($p < 0,05$).

Уровень мочевины и креатинина достоверно не различался у детей I и II группы. Показатели мочевины соответствовали возрастным значениям на протяжении всего периода наблюдения и составляли от $5,6 \pm 1,4$ до $9,2 \pm 1,2$ ммоль/л. Количество случаев гиперкреатинемии (> 100 мкмоль/л) статистически достоверно не различалось между I и II группой: 9,6% против 11,1% соответственно.

Количество случаев выраженного метаболического ацидоза с дефицитом оснований ≤ -7 ммоль/л в течение 1-й недели жизни между I и II группой статистически достоверно не различалось. На второй неделе жизни количество случаев с дефицитом оснований ≤ -7 ммоль/л в I группе значимо меньше и составило 5,06% по сравнению с 19,04% во II группе.

Значения триглицеридов между детьми I и II группы на протяжении исследования были схожими и не превышали допустимых значений 2,26 ммоль/л, несмотря на то, что дотация жирового компонента была наиболее форсированной в I группе и достоверно выше на 3-9 и 12-14 сутки жизни по сравнению со II группой ($p < 0,05$).

С переходом на полное энтеральное питание в исследуемых группах отмечается снижение концентрации в крови общего белка, альбумина, мочевины крови вплоть до окончания исследования.

Среди детей I группы показатели общего белка крови достоверно выше на протяжении 2-3 недели по сравнению с 6-9 неделями жизни; среди новорожденных II группы концентрация общего белка крови значимо выше на 3 неделе по сравнению с 8 неделями жизни (рисунок 10). С 4 недели жизни показатели общего белка крови в обеих исследуемых группах были ниже 50 г/л.

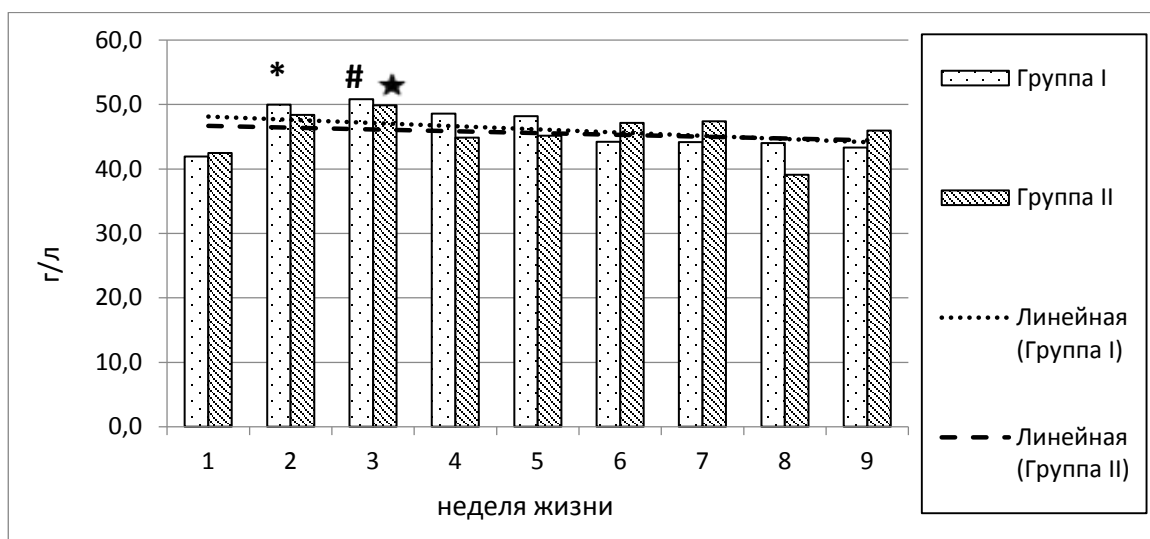


Рисунок 10. Показатели общего белка крови (г/л) на протяжении 1-9 недели жизни у детей I и II группы

*# $p < 0,05$ с группой I на 6-9 неделе жизни; ★ $p < 0,05$ с группой II на 8 неделе жизни

Показатели альбумина крови среди новорожденных I группы на протяжении 2-3 недели достоверно выше по сравнению с 6-7 неделями жизни (рисунок 11). Среди новорожденных II группы на 5-8 неделе жизни также отмечается снижение концентрации альбумина по сравнению со 2-3 неделями жизни. В I группе с форсированной дотацией белка показатели альбумина крови ниже 30 г/л с 4 недели жизни и до окончания исследования в отличие от II группы с традиционной дотацией белка, где проявления гипоальбуминемии отмечаются на протяжении всего периода исследования.

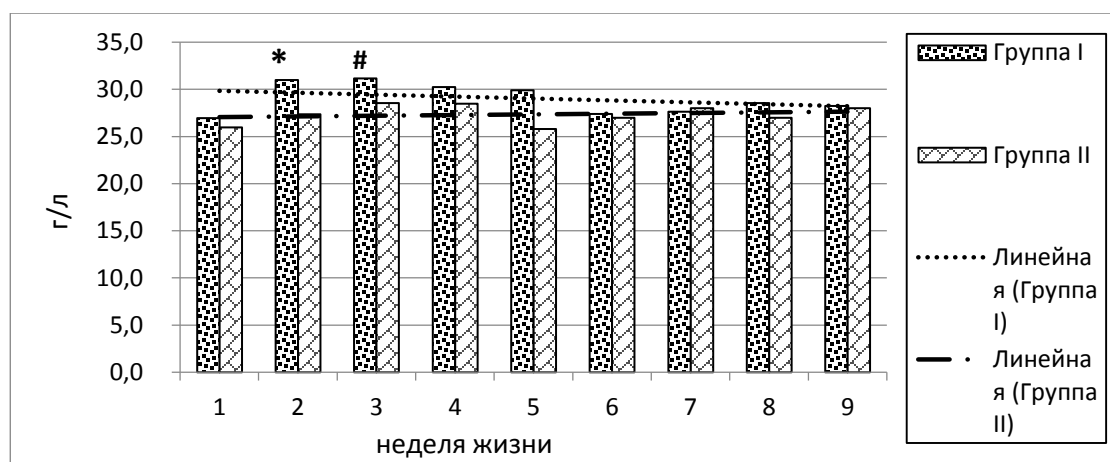


Рисунок 11. Показатели альбумина крови (г/л) на протяжении 1-9 недели жизни у детей I и II группы

*# $p < 0,05$ с группой I на 6-7 неделе жизни

Значимое снижение концентрации преальбумина отмечается на 6-8 неделе жизни у детей I и II группы по сравнению с 2-5 неделями жизни (рисунок 12).

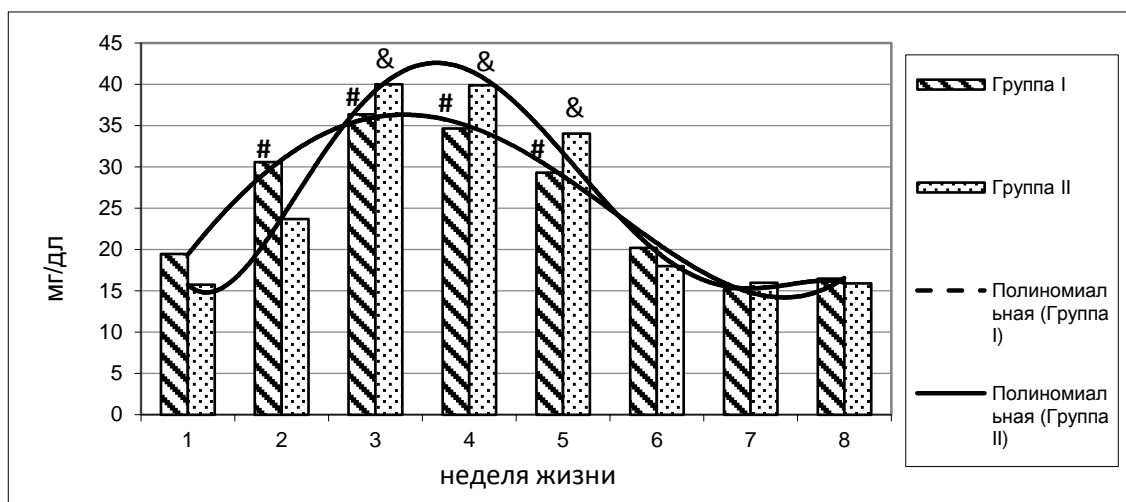


Рисунок 12. Показатели преальбумина (мг/дл) на протяжении 1-9 недели жизни у детей I и II группы

$p < 0,05$ с группой I на 6-8 неделе жизни; & $p < 0,05$ с группой II на 6-8 неделе жизни

Показатели мочевины крови среди новорожденных исследуемых групп были достоверно ниже на протяжении 3-9 недели жизни по сравнению с 1-2 неделями (рисунок 13).

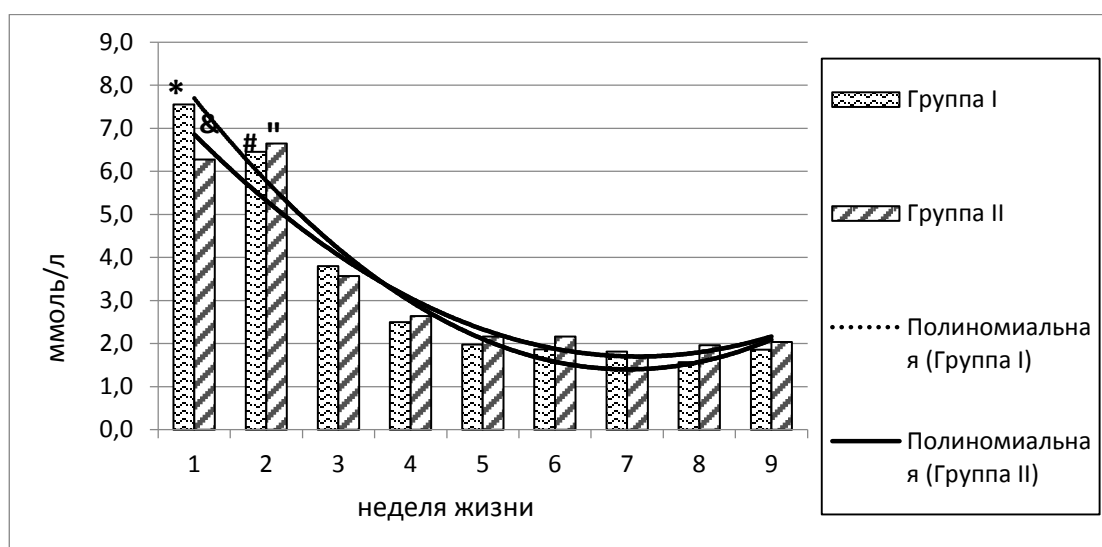


Рисунок 13. Показатели мочевины крови (ммоль/л) на протяжении 1-9 недели жизни у детей I и II группы

*# $p < 0,05$ с группой I на 3-9 неделе жизни; & $p < 0,05$ с группой II на 3-9 неделе жизни

В I группе, получавшей форсированную дотацию белка и энергии, длительность респираторной терапии, кислородотерапии, максимальная концентрация (FiO_2), а также частота таких тяжелых осложнений, как бронхолегочная дисплазия и ретинопатия недоношенных, были достоверно ниже по сравнению со II группой (таблица 3). Случаев некротизирующего энтероколита 2-3 стадии в исследуемых группах не было.

Таблица 3

Длительность респираторной терапии и частота тяжелых осложнений в I и II группе

Терапия и частота осложнений	I группа	II группа	p
Респираторная терапия (дни)	13,3±14,6	25±20,3	<0,05
Длительность СРАР (дни)	9,4±10,4	15,2±16,6	<0,05
Длительность ИВЛ (дни)	1,4±3,8	5,1±7,2	<0,05
Длительность ВЧОВЛ (дни)	-	0,1±0,5	>0,05
Длительность кислородотерапии (дни)	2,5±4,2	4,9±6,8	<0,05
Максимальная FiO_2 (%)	27,7±9,2	32,5±9	<0,05
Бронхолегочная дисплазия, легкое течение, N (%)	10 (19,2)	17 (47,2)	<0,05
Бронхолегочная дисплазия, средней степени тяжести, N (%)	1 (1,9)	3 (8,3)	>0,05
Ретинопатия недоношенных, N (%)	11 (21,2)	21 (58,3)	<0,05
Некротизирующий энтероколит 1 степени, N (%)	13 (25)	16 (44,4)	>0,05

Одним из критериев выписки из стационара, помимо адекватной терморегуляции, скоординированного сосательного и глотательного рефлексa, положительной весовой динамики, является достижение массы тела не менее 1800 граммов (Шабалов Н.И., 2008). В I группе масса тела 1800 граммов была достигнута на 38,87±10,83 день жизни по сравнению с 51,56±17,79 днем жизни во II группе, что является статистически значимым ($p<0,05$). Сокращение длительности

респираторной поддержки, частоты бронхолегочной дисплазии и ретинопатии недоношенных, достижение догоняющего роста в I группе отразились на длительности госпитализации, которая составила $48,2 \pm 13,3$ дней, что достоверно меньше по сравнению $58,6 \pm 18,6$ днями во II группе. Соответственно экономические затраты на лечение и выхаживание одного пациента в I группе значимо сократились до 154240 ± 43200 рублей по сравнению 187520 ± 59520 рублей во II группе.

Обеспечение нутриентами и оценка нутритивного статуса новорожденных I группы в зависимости от вида используемого энтерального субстрата.

В связи с тем, что переход на полное энтеральное питание осуществлялся на $13,61 \pm 2,34$ день жизни, сравнительный анализ по обеспечению нутриентами энтеральным способом проводился с 15 дня жизни.

Анализ содержания белкового и жирового компонента в грудном молоке в зависимости от суток жизни исследуемых новорожденных проводился для точного определения количества нутриентов, поступивших с энтеральным питанием детям I группы (таблица 3).

Таблица 3

Осмолярность (мосм/л) грудного молока, содержание в грудном молоке белка и жира (г/100 мл) в зависимости от суток жизни новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела

Сутки жизни	10-12	13-15	19-22	25-30
Белок, г/100мл	$2,52 \pm 0,47$	$1,95 \pm 0,28$	$1,28 \pm 0,17$	$1,24 \pm 0,24$
Жир, г/100мл	$4,70 \pm 0,53$	$4,20 \pm 0,24$	$4,51 \pm 0,53$	$4,48 \pm 0,63$
Осмолярность, мосм/л	$329,8 \pm 14,1$	$301,8 \pm 9,1$	$292,4 \pm 23,1$	$293,6 \pm 13,4$

Обеспечение белком в группе, получавшей специализированную смесь для недоношенных детей, значимо выше на протяжении всего периода исследования по сравнению с группой, получавшей обогащенное грудное молоко (рисунок 14). Обеспечение жирами, углеводами и энергией на протяжении всего периода наблюдения в исследуемых группах было схожим.

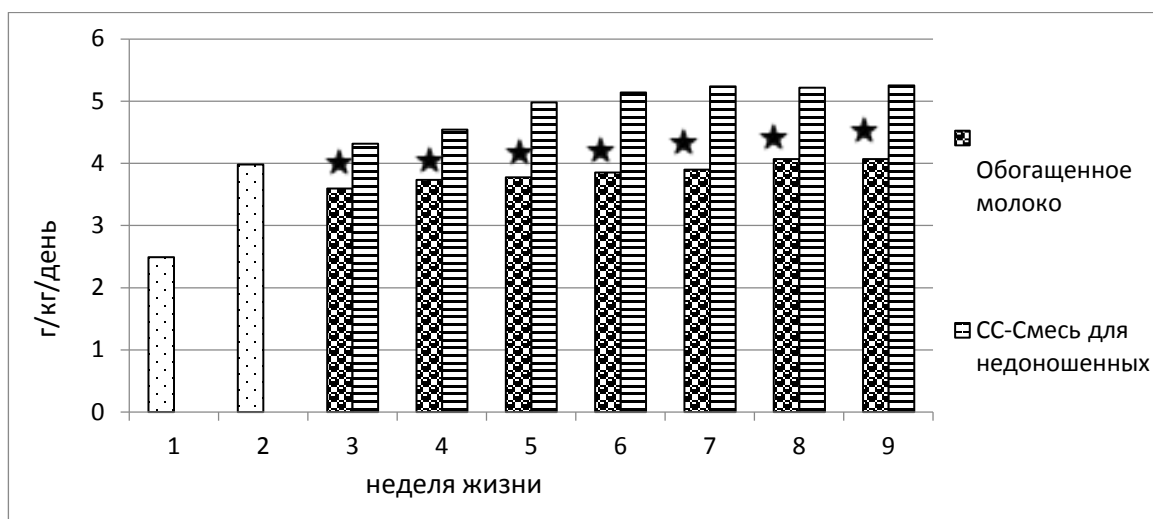


Рисунок 14. Обеспечение белком (г/кг/день) в зависимости от вида используемого энтерального субстрата у детей I группы
 ★ $p < 0,05$ с группой СС

Для наглядности ежедневной весовой динамики, нами были построены логарифмические тренды, где отображено, что показатели набора массы тела выше в группе, получавшей обогащенное грудное молоко по сравнению с группой, получавшей специализированную смесь (рисунок 15).

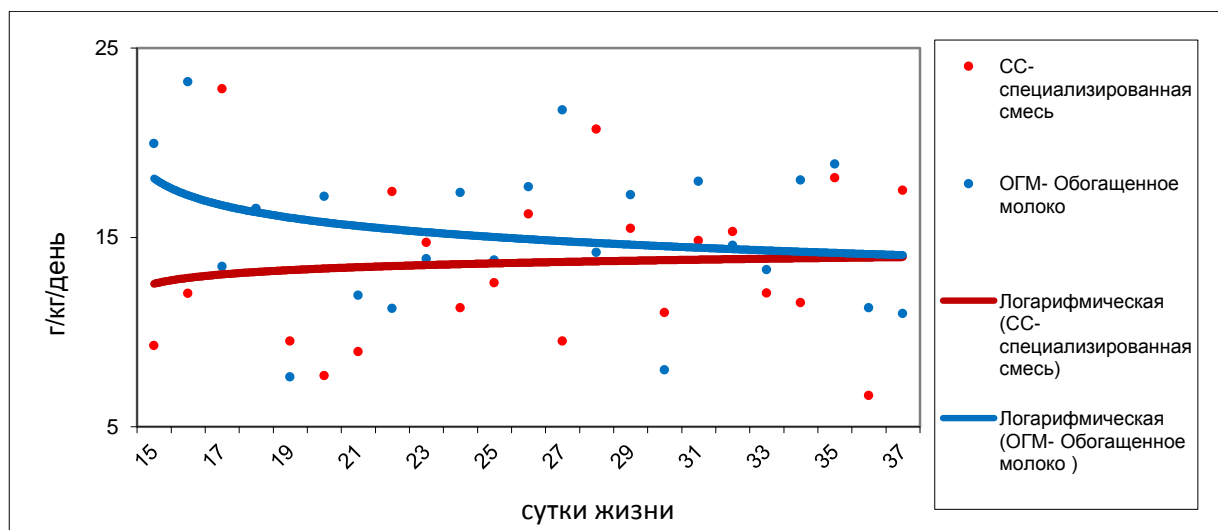


Рисунок 15. Ежедневная прибавка массы тела (г/кг/день) в зависимости от вида используемого энтерального субстрата у детей I группы

Наибольшая ежедневная весовая прибавка в группе, получавшей обогащенное грудное молоко, обуславливает достоверную разницу в показателях массы тела с 30

по 37 сутки жизни по сравнению с группой, получавшей специализированную смесь для недоношенных ($p < 0,05$) (рисунок 16).

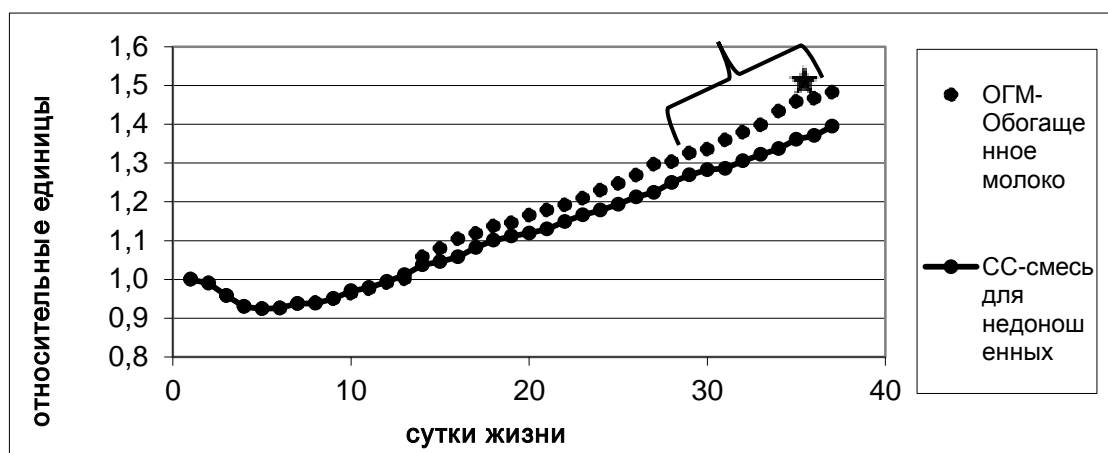


Рисунок 16. Модель «набора веса» в зависимости от вида используемого энтерального субстрата у детей I группы

★ $p < 0,05$ с группой СС

Жировая масса тела к 37 неделе постконцептуального возраста в группе, получавшей обогащенное грудное молоко, составляет $348,54 \pm 116,89$ граммов, что достоверно выше по сравнению с группой, получавшей специализированную смесь для недоношенных, где данный показатель составляет $205,9 \pm 74,5$ граммов ($p < 0,05$). Прирост жировой массы в группе, получавшей грудное молоко, обогащенное мультинутриентным фортификатором, максимально приближен к фетальным показателям (рисунок 17).

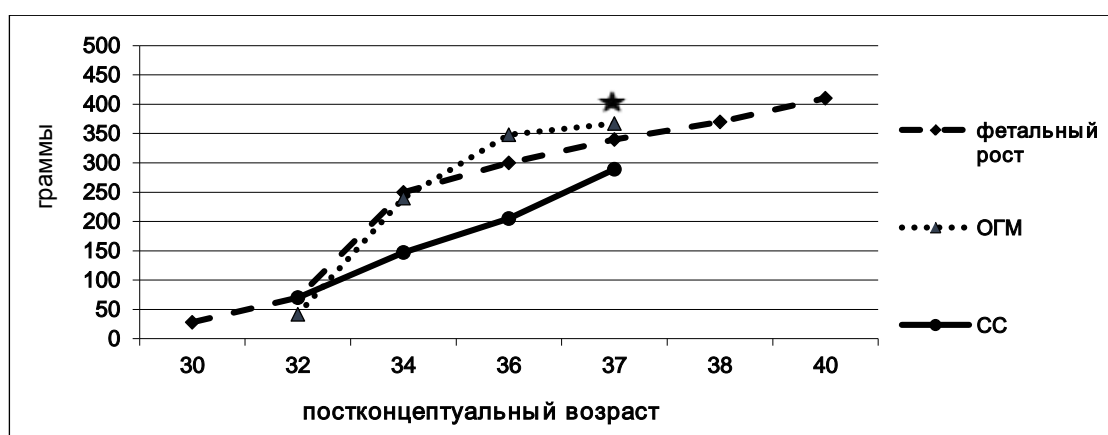


Рисунок 17. Показатели жировой массы тела (граммы) в зависимости от вида используемого энтерального субстрата у детей I группы

★ $p < 0,05$ с группой СС

Показатели тощей массы к 37 неделе постконцептуального возраста в группе, получавшей обогащенное грудное молоко, значимо выше по сравнению с группой, получавшей специализированную смесь для недоношенных: $1853,42 \pm 36,3$ грамма против $1542,67 \pm 17,8$ граммов соответственно ($p < 0,05$) (рисунок 18).

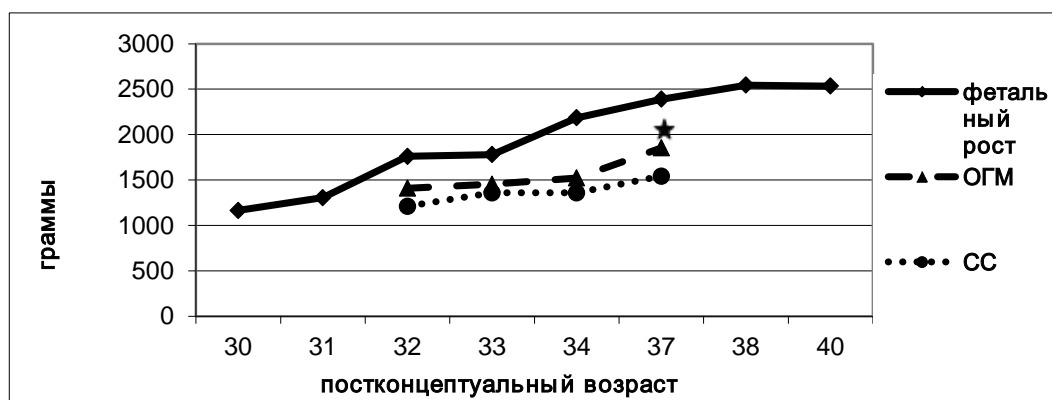


Рисунок 18. Показатели тощей массы тела (граммы) в зависимости от вида используемого энтерального субстрата у детей I группы

★ $p < 0,05$ с группой СС

Биохимические показатели белкового обмена в зависимости от вида энтерального субстрата - концентрация в крови общего белка, альбумина и преальбумина, а также показатели азотистого баланса в зависимости от вида энтерального субстрата не имели достоверных различий на протяжении всего периода исследования.

Показатели мочевины в исследуемых группах в зависимости от вида используемого энтерального субстрата находятся в пределах допустимых значений на протяжении 3-6 недели жизни и достоверных различий не выявлено (рисунок 19). На протяжении 7 недели жизни в группе, получавшей специализированную смесь, показатели концентрации мочевины значимо меньше по сравнению с группой, получавшей обогащенное грудное молоко, и находятся ниже $1,5$ ммоль/л.

Продолжительность госпитализации в группе, получавшей в качестве основного энтерального субстрата обогащенное грудное молоко, составила $49,5 \pm 12,3$ дней, что достоверно меньше по сравнению с $54,6 \pm 13,6$ днями в группе, получавшей специализированную смесь для недоношенных детей. Соответственно экономические затраты на лечение и выхаживание одного пациента в группе, получавшей обогащенное грудное молоко, значимо сократились до 158383 ± 38200 рублей по сравнению 174383 ± 34460 рублей во II группе.

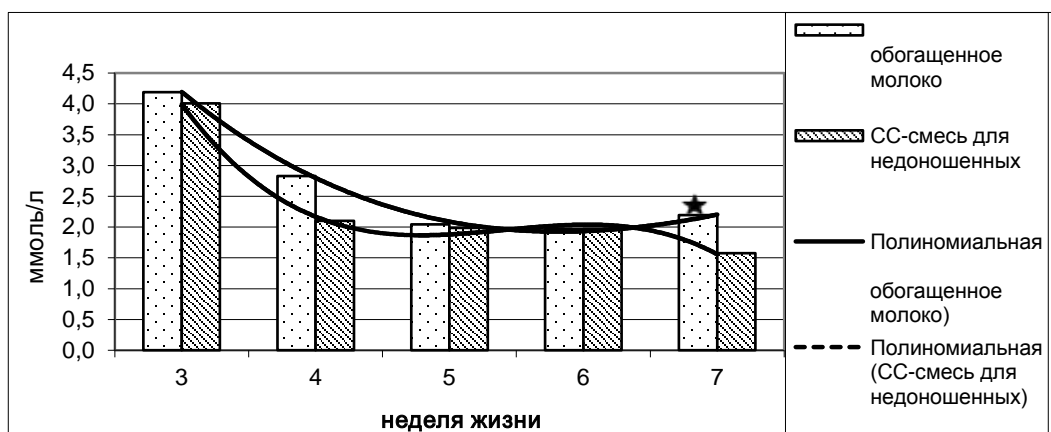


Рисунок 19. Показатели мочевины крови (ммоль/л) в зависимости от вида используемого энтерального субстрата у детей I группы

★ $p < 0,05$ с группой СС

Таким образом, проведенное нами исследование выявило, что форсированное обеспечение белком и энергией парентеральным способом, наряду с дотацией обогащенного грудного молока в качестве основного энтерального субстрата, достоверно улучшают показатели физического развития и состава тела глубоко недоношенных детей, максимально приближая их к фетальным значениям. Достоверное снижение содержания крови общего белка, альбумина, преальбумина, мочевины с переходом на полное энтеральное вскармливание является особенностью белкового обмена глубоко недоношенных детей независимо от вида энтерального субстрата и тактики дотации аминокислот. Выявленная особенность, вероятно, является результатом низкой биодоступности энтеральных продуктов в отличие от парентеральных и незрелостью синтетических процессов у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

ВЫВОДЫ

1. Форсированная дотация белков, жиров, углеводов и энергии (преимущественно за счет их раннего парентерального введения) недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела в сравнении с традиционной тактикой позволяет в более ранние сроки обеспечить физиологическую потребность в нутриентах.

2. Форсированное увеличение объема энтерального питания на 10-15 мл/кг/сутки недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой массой

тела позволяет достичь объема, обеспечивающего минимально допустимую физиологическую потребность в нутриентах (150 мл/кг/сутки), на 7 дней раньше, чем при традиционной тактике вскармливания. Форсированная тактика энтерального питания в сочетании с форсированной парентеральной дотацией нутриентов на 11 дней сокращает длительность парентерального питания и функционирования центрального венозного доступа.

3. Форсированная дотация нутриентов при сочетании парентерального и энтерального способа введения недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела (независимо от энтерального субстрата) обеспечивает ежедневный прирост массы тела на $14,9 \pm 5,78$ г/кг и значимо увеличивает массу тела к 37 неделе постконцептуального возраста по сравнению с традиционной дотацией нутриентов.

4. Дотация грудного молока, обогащенного мультинутриентным фортификатором, недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела в сочетании с форсированным парентеральным питанием обеспечивает ежедневный прирост массы тела на $16,3 \pm 4,29$ г/кг и соотношение жировой и тощей массы тела, максимально соответствующие фетальным показателям, что значимо увеличивает показатели физического развития к 37 неделе постконцептуального возраста по сравнению со вскармливанием специализированной смесью для недоношенных детей при аналогичной парентеральной нутритивной методике.

5. Доказана безопасность ранней парентеральной форсированной дотации нутриентов недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела, о чем свидетельствуют показатели белкового, кислотно-основного и жирового обмена, находящиеся в диапазоне допустимых значений. С переходом на полное энтеральное вскармливание, независимо от питательного субстрата и тактики парентеральной нутритивной поддержки, с 6 по 9 неделю жизни происходит снижение концентрации в крови общего белка, альбумина, преальбумина, мочевины.

6. Форсированная дотация нутриентов при сочетании парентерального и энтерального способа введения недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела по сравнению с традиционной дотацией питательных веществ сократила время пребывания в стационаре на 10,4 дня и стоимость выхаживания одного ребенка на 17,8%.

7. Дотация грудного молока, обогащенного мультинутриентным фортификатором, недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой

массой тела в сочетании с форсированным парентеральным питанием сократило время пребывания в стационаре на 5,1 дня и затраты на выхаживание одного ребенка на 9,2% по сравнению со вскармливанием специализированной смесью для недоношенных детей при аналогичной парентеральной методике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано обеспечение аминокислотами с 1-го часа жизни в дозе не менее 2 г/кг/сутки, с последующим ежедневным увеличением на 1 г/кг до достижения 3,5-4,0 г/кг/сутки при полном парентеральном питании. При проведении парентерального питания рекомендуется обеспечивать на 1 грамм аминокислот не менее 20 калорий небелковой энергии за счет растворов глюкозы и жировой эмульсии. При частичном энтеральном питании целевое обеспечение белком должно составлять не менее 4,5 г/кг/сутки. При полном энтеральном питании с учетом различной биодоступности энтеральных субстратов, целевое обеспечение белком при дотации обогащенного грудного молока должно составлять не менее 3,5 г/кг/сутки, при дотации специализированной смеси для недоношенных не менее 4,5 г/кг/сутки.

2. Рекомендовано введение жировой эмульсии в течение первых 12 часов жизни в дозе не менее 0,5 г/кг/сутки, с последующим ежедневным увеличением на 0,25-0,7 г/кг до достижения 3,5 г/кг/сутки при полном парентеральном питании под контролем хилезности плазмы или триглицеридемии. Для достоверности соответствующих биохимических показателей забор крови должен производиться не ранее чем через 2 часа после прекращения дотации жировой эмульсии. При частичном и полном энтеральном питании целевое обеспечение жиром может составлять от 6 до 8 г/кг/сутки, но, не превышая внутривенного введения жировой эмульсии более 3,5 г/кг/сутки. Целевые показатели обеспеченности жиром при полном энтеральном питании зависят от вида энтерального субстрата и содержания жирового компонента в нем.

3. Рекомендовано введение глюкозы с 1-го часа жизни со скоростью поступления 5-5,5 мг/кг/мин (7,2-7,9 г/кг/сутки), с последующим ежедневным увеличением на 0,5-1 мг/кг/сутки (0,72-1,44 г/кг/сутки) до достижения 11-12,5 мг/кг/сутки (15,8-18 г/кг/сутки) при полном парентеральном парентеральном питании под контролем гликемии и глюкозурии. Оценка показателей сахара крови должна производиться не менее двух раз в сутки при проведении полного

парентерального питания и не менее одного раза при проведении частичного парентерального питания в том случае, когда объем вводимой внутривенно глюкозы составляет более 1/3 суточной дозы. При частичном энтеральном питании рекомендуется целевое обеспечение углеводами 16-18 г/кг/сутки. При полном энтеральном питании целевые значения обеспечения углеводами должны составлять 14-18 г/кг/сутки. Целевые показатели обеспеченности углеводами при полном энтеральном питании зависят от вида энтерального субстрата и содержания углеводного компонента в нем.

4. Показано обеспечение жидкостью в 1-е сутки жизни в объеме не менее 80 мл/кг с последующим увеличением общего объема жидкости (включая энтеральный) на 15-20 мл/кг/сутки до достижения 160-180 мл/кг/сутки при полном и частичном парентеральном питании. На полном энтеральном питании допустим суточный объем 200 мл/кг/сутки при отсутствии дыхательных нарушений, недостаточности кровообращения и потребности в респираторной поддержке.

5. Рекомендовано начало энтерального питания не ранее 12 часов жизни. Стартовый объем энтерального питания составляет 5-10 мл/кг/сутки, с последующим увеличением объема до 20 мл/кг/сутки к 3-4 суткам жизни. Детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела объем энтерального питания 20 мл/кг/сутки рекомендуется пролонгировать до 5-7 суток жизни, с последующим ежедневным увеличением на 10-20 мл/кг/сутки.

6. Комплексная оценка нутритивного статуса недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, включая еженедельный мониторинг биохимических показателей крови (альбумина, мочевины, кальция, фосфора, магния), ежедневный мониторинг массы тела, еженедельные измерения окружности головы и длины тела, еженедельную оценку жировой и тощей массы методом воздухозамещающей плетизмографии, позволяет не только своевременно скорректировать питание, но и предотвратить такие осложнения, как бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных и постнатальная гипотрофия.

7. Снижение биохимических показателей крови - общего белка до 45 г/л, альбумина до 27 г/л, преальбумина до 15 мг/дл, мочевины до 1,6 ммоль/л, не требует коррекции питания при условии, что предшествующее и фактическое обеспечение нутриентами соответствует потребностям ребенка с учетом фактической массы, скорректированного возраста, сопутствующей патологии и обеспечивает положительную весовую динамику не менее 15 г/кг/сутки.

8. Использование электронно-вычислительной программы по расчету энтерального и парентерального питания позволяет точно и оперативно рассчитать объем нутриентов и жидкости, согласно выбранной индивидуальной тактике в зависимости от трофического статуса глубоко недоношенного ребенка, и сократить время расчета на 20 минут.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Ленюшкина А.А., **Грошева Е.В.** Тактика форсированной дотации нутриентов при проведении парентерального питания у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Материалы I Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». — Москва, 2–5 декабря 2008. — С. 36.

2. Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Ионов О.В., Ленюшкина А.А., Борисевич О.А., **Грошева Е.В.** Новые технологии помощи новорожденным: по пути гуманизации и повышения эффективности. // Современные медицинские технологии. — 2009. — №2. — С. 38–41.

3. Байбарина Е.Н., **Грошева Е.В.** К вопросу об объективизации критериев эффективности вскармливания недоношенных детей. // Материалы II Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». - Москва, 24-27 ноября 2019. — С. 119–120.

4. Байбарина Е.Н., **Грошева Е.В.** Основные аспекты успешного выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела. // Учебно-методическое пособие под редакцией доктора медицинских наук, профессора Л.К. Антоновой. «Избранные вопросы неонатологии». Издательство «Тверь». — 2010 — Глава №1. — С. 9–16.

5. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Ленюшкина А.А., **Грошева Е.В.**, Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Ладодо К.С., Скворцова В.А., Беляева В.А., Лукоянова О.Л., Суржик А.В., Нароган М.В., Нетребенко О.К., Грибакин С.Г., Захарова И.Н. Рациональное вскармливание недоношенных детей» // Методические указания. М.: Издательство Союза педиатров России, Изд. 2-ое и переработанное. — 2010 — 64 с.

6. Рюмина И.И., Байбарина Е.Н., Курбатова К.М., **Грошева Е.В.**, Рудакова А.А., Быков Г.А. Организация вскармливания пациентов в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей. // **Вопросы детской диетологии.** -2010. — Том 8. — № 3. С. 30 – 34.

7. **Grosheva E.**, Lenyushkina A., Vaibarina E. Influence of early protein intake on weight gain and respiratory status of preterm infants with RDS // Materials of 26th International Workshop on Surfactant Replacement, June 23–25th, Istanbul, 2011. P. 180.

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

9. Ленюшкина А.А., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., **Грошева Е.В.**, Крючко Д.С., Ионов О.В. Современные аспекты нутритивной поддержки

новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в неонатальном периоде. // **Акушерство и гинекология.** — 2012. — №6. — С. 74–80.

10. Орловская И.В., Перепелкина А.Е., **Грошева Е.В.**, Рюмина И.И. Ранняя диагностика галактоземии у новорожденного // **Акушерство и гинекология.** — 2012. — №8 (2). — С. 107–110.

11. Tikhova G., Shifman E., **Grosheva E.** Computerized decision-making in nutritional support for neonates: calculationg, controlling, balancing. // *European Journal of Anaesthesiology.* — 2012. — Vol. 29. — Suppl. 50. — P. 156.

12. **Грошева Е.В.**, Евтеева Н.В., Орловская И.В. Выбор энтерального продукта для питания недоношенных новорожденных в условиях стационара // *Материалы V Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии».* — Москва, 27–30 ноября 2012. — С. 150–151.

13. **Грошева Е.В.**, Бессонова Ю.В. Рюмина И.И. Динамика энергообеспечения у детей с НМТ и ЭНМТ в зависимости от темпов наращивания питания // *Материалы V Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии».* - Москва, 27-30 ноября 2012. — С. 150.

14. Байбарина Е.Н., Рюмина Е.Н., Орловская Е.Н., Ленюшкина Е.Н., **Грошева Е.В.**, Терлякова О.Ю. Способ расчета питания у доношенных новорожденных при помощи воздухозамещающей плетизмографии // Патент на изобретение № 2452393. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 10 июня 2012 года.

15. Байбарина Е.Н., Шифман Е.М., Тихова Г.П., Павлов А.Г., **Грошева Е.В.**, Ленюшкина А.А. Программа по расчету энтерального и парентерального питания новорожденных // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012619589. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 24 октября 2012 года.

16. Ryumina I., Baibarina E., **Grosheva E.**, Markelova M. Preferable option for enteral feeding of extremely preterm infants // *Materials of Pediatric Academic Societies Annual Meeting, May 4–7th, Washington 2013, P. 112*

17. Ионов О.В., Терлякова О.Ю., **Грошева Е.В.**, Крючко Д.С., Рюмина И.И., Ленюшкина А.А., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р. Протокол проведения парентерального питания у новорожденных // *Неонатология.* — 2013. — №1. — С. 87–97.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЧОВЛ — высокочастотная осцилляторная вентиляция легких

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ОГМ — обогащенное грудное молоко мультинутриентным фортификатором

СС — специализированная смесь для недоношенных детей

FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси

НСРАР — постоянное положительное давление в дыхательных путях через назальные канюли

Подписано в печать: 16.10.2013
Объем: 1,2 п.л.
Тираж: 100 экз. Заказ № 172
Отпечатано в типографии «Реглет»
119526, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 39
(495) 363-78-90; www.reglet.ru