

**О.О. Костюк<sup>1</sup>, Д.Л. Спатц<sup>2,3</sup>, Є.Є. Шунько<sup>1</sup>**

## **Порівняльна характеристика різних способів збагачення грудного молока для дітей, які народилися передчасно. Що найкраще? (систематичний огляд)**

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Школа медсестринства Хелен М. Ширер Університету Пенсільванії, США

<sup>3</sup>Дитяча лікарня Філадельфії, США

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 52-73. doi 10.15574/SP.2023.131.52

**For citation:** Kostiuk OO, Spatz DL, Shunko YeYe. (2023). Comparative characterization the fortification of different types of nutrition for preterm and sick infants. What's the best? (Systematic review). Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 52-73. doi 10.15574/SP.2023.131.52.

Грудне материнське молоко є найкращим видом вигодовування для всіх немовлят, особливо для передчасно народжених дітей та новонароджених із вразливих груп. Однак материнське молоко має недостатню кількість білка, що не сприяє пропорційному зростанню. Ось чому потрібне збагачення жіночого молока, щоб задовільнити потреби в поживних речовинах для росту та розвитку дітей, які мають високий ризик затримки росту. Існує ряд стратегій і продуктів, які можна використовувати для підтримки бажаних темпів зростання.

**Мета** — провести порівняльний аналіз сучасної літератури щодо методів збагачення власного материнського молока та впливу цього збагачення на наслідки для здоров'я передчасно народжених немовлят.

**Матеріали та методи.** Стратегія пошуку: систематичний пошук літератури проведено з використанням стратегії пошуку на основі термінів/предметних рубрик MeSH та окремих ключових слів. Дослідження включали рандомізовані або квазірандомізовані контрольовані дослідження англійською, українською та російською мовами.

Вибір дослідження: пошук опублікованої літератури проведено з січня 2010 року по 1 липня 2022 року за допомогою п'яти баз даних (PubMed, Ovid Medline, Web of Science, Ovid Embase і бібліотека Cochrane). Результатом пошуку стало 75 статей, також експертом знайдено додаткову статтю в цій галузі. Для огляду використано 20 джерел.

Витяг даних: дані з повних текстів статей розміщені так, що спочатку були огляди Cochrane і систематичні огляди, а потім — окремі дослідження, які не цитувалися в жодному із систематичних оглядів.

**Результати та висновки.** Основними результатами цього огляду стали дослідження впливу різних типів збагачувачів та часу початку збагачення материнського молока на параметри короткострокового росту (зріст, обвід голови та збільшення ваги), непереносимість годування (визначається лише як клінічні ознаки та/або припинення годування), тривалість перебування в лікарні (кількість днів, протягом яких дитина залишалася у відділенні новонароджених), постменструальний вік (тобто гестаційний вік плюс хронологічний вік) на момент виписки. Тяжкими наслідками передчасного народження були некротизуючий ентероколіт і сепсис. Результати показали, що раннє збагачення грудного молока позитивно впливає на ріст і розвиток немовлят, при цьому не відмічено негативних наслідків.

Практичні наслідки. Використання збагаченого грудного материнського молока забезпечує адекватний ріст передчасно народжених немовлят і також задовольняє специфічні харчові потреби цієї категорії дітей. Рекомендується індивідуальне збагачення, але за відповідними протоколами.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** немовлята, дуже низька вага при народженні, грудне материнське молоко, донорське молоко, збагачувач, харчування, недоношеність, раннє, пізнє, стандартне збагачення, індивідуальне збагачення, нейророзвиток, зростання, білок.

### **Comparative characterization the fortification of different types of nutrition for preterm and sick infants. What's the best? (Systematic review)**

**O.O. Kostiuk<sup>1</sup>, D.L. Spatz<sup>2,3</sup>, Ye. Ye. Shunko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>Helen M. Shearer School of Nursing, University of Pennsylvania, USA

<sup>3</sup>Children's Hospital of Philadelphia, USA

Human milk is the preferred feeding for all infants, including those of very low birth weight and vulnerable groups. However, mother's milk is generally likely has insufficient protein to promote appropriate growth. That's why fortification of human milk is required to meet nutrient requirements for growth and development for these preterm infants who are at high risk for growth faltering during the hospital stay. There are multiple strategies and products that may be employed to support desired growth rates.

**Purpose** — Conduct comparative analysis the current literature on the fortification own mothers' milk and influence of this fortification on the outcomes for preterm and sick infant's health.

**Materials and methods.** Search Strategy: A systematic search of the literature was conducted using search strategy was based on MeSH terms/subject headings and separate keywords. The study designs included were randomized or quasi-randomized controlled trials in the English, Ukrainian and Russian languages.

Study Selection: Published literature was searched from January 2010 up to July, 1, 2022 using five databases (PubMed, Ovid Medline, Web of Science, Ovid Embase, and the Cochrane Library). The search resulted in 75 articles, and an additional article was identified by an expert in the field; 20 were used for review.

Data Extraction: Data from the full-text articles was extracted into a Table. The manuscripts were organised in the table as follows: first Cochrane reviews and systematic reviews, followed by individual research studies that were not cited in any of the systematic reviews.

**Results and conclusions.** The primary outcomes of this review were influence of different types fortification of mother's milk and time of starting fortification in short term growth parameters (length, head growth, and weight gain), feeding intolerance (defined as clinical signs only and/or cessation of feeding), length of hospital stay (number of days that the baby remained in the neonatal unit), and post menstrual age (i.e., gestational age plus chronological age) at discharge. Secondary outcomes were narcotising enterocolitis and sepsis. The study results suggested that early human milk fortification appears to positively affect growth for infants whose human milk feedings are fortified with a fortifier without adverse effects.

Implications for Practice: Adequate nutrition in the early weeks of life is rarely achieved in premature infants, resulting in extrauterine growth restriction. The use of fortified human milk produces adequate growth in premature infants and satisfies the specific nutritional requirements of these infants. The use of individualised fortification is recommended but with proper protocols.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** very low birth weight infants, mothers' own milk, human milk, human, bovine milk-based fortifier, nutrition, prematurity, early, late, standard fortification, individualised fortification, neurodevelopment, growth, protein.

## Вступ

Протягом останнього десятиліття у всьому світі використання власного материнського молока (ВММ) і пастеризованого донорського людського молока (ПДЛМ) у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) зросло, але без практичних і чітких рекомендацій щодо харчування [20,21]. Нещодавні дослідження із застосуванням інфрачервоного методу показали широку варіабельність вмісту білка та енергії як у ПДЛМ, так і у ВММ, що свідчить про те, що використання теоретичних значень складу може викликати дефіцит харчування або надмірне перевантаження [20,56]. Досліджень впливу індивідуалізованого збагачення грудного молока (ГМ) порівняно з цільовим або стандартним збагаченням на ріст немовлят із надзвичайно низькою вагою при народженні (ННВН) недостатньо [20,47,56]. Крім того, роль нутрієнтів збагаченого нативного ВММ порівняно з пастеризованим ВММ або ПДЛМ все ще є суперечливою [18,20,43].

*Рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), обґрунтування та докази рекомендацій щодо харчування [63]:*

1. Немовлят із низькою та ННВН слід годувати ВММ.

2. Немовлят із низькою та ННВН, яких не можна годувати ВММ, слід годувати ПДЛМ (у безпечних умовах і там, де доступні банки материнського молока).

3. Немовлят із низькою та ННВН, яких не можна годувати ВММ або ПДЛМ, слід годувати стандартною дитячою сумішшю; а немовлят із ННВН, які не набирають ваги, незважаючи на достатнє годування, слід годувати сумішами для передчасно народжених дітей.

4. Немовлят із низькою та ННВН, яких не можна годувати ВММ або ПДЛМ, слід годувати

стандартною дитячою сумішшю з моменту виписки і принаймні до 6-місячного віку.

**Мета** огляду — задокументувати опубліковані значення складу ВММ для репрезентативних зразків; оцінити валідність методології в кожному з досліджень, запропонувати бажані еталонні значення для збагачення на основі цієї оцінки; визначити адекватність промислово-спрямованого регулярного збагачення для досягнення цільових показників харчування.

**Людське (грудне) молоко.** Переваги ГМ для передчасно народжених дітей численні, особливо якщо для годування немовляти використовується молоко власної матері. Переваги залежать як від об'єму, так і від тривалості грудного вигодовування, передбачають зниження частоти некротизуючого ентероколіту (НЕК), пізнього неонатального сепсису (ПНС) і ретинопатії передчасно народжених (РПН), кращу толерантність до годування та поліпшення результатів розвитку нервової системи [5,11,22,29,44]. Переваги можна віднести до поживних і непоживних харчових факторів ГМ, таких як: біологічно активні, імунологічні та фактори росту. Склад ГМ є динамічним і змінюється не лише від матері до матері, але й від годування до годування та в процесі самого годування. Поживні речовини материнського молока синтезуються лактоцитами, походять із запасів нутрієнтів матері та залежать від раціону її харчування. Незважаючи на відмінності нутритивного статусу жінки, яка годує, та її харчування, поживна якість жіночого молока досить постійна. Зріле жіноче молоко (матерів,якінародиливтермін)міститьприблизно 65–70 ккал, 0,9–1,2 г білка, 3,2–3,6 г жиру та 6,7–7,8 г вуглеводів на 100 мл [11,16]. Найбільші варіації у вмісті макроелементів спостерігаються в жировому компоненті, причому заднє молоко має вищу концентрацію жиру за переднє [15,19].

Крім того, молоко матерів, які народили передчасно (т.з. передчасне молоко), відрізняєть-

ся від зрілого молока. Ці відмінності включають вищі концентрації білка, вільних амінокислот, жиру та натрію, проте нижчими є концентрації кальцію порівняно зі зрілим молоком. Однак ці відмінності спостерігаються лише в перші кілька тижнів життя. Рівні білка, жиру та натрію з часом знижуються, поки не стануть подібними до таких у зрілому молоці. Проблеми використання ГМ для передчасно народжених немовлят передусім означають наявність власного молока в матері, можливість його зціджування, коли дитина не годується з грудей, вплив пастеризації на вміст поживних речовин та імунологічного компонента в разі використання донорського молока та передачу вірусів, у тому числі вірусу імунодефіциту людини [7,12].

Найважливішою проблемою є те, що незбагачене ГМ не відповідає харчовим вимогам для більшості передчасно народжених дітей. Це особливо проблематично для тих, хто народився до 34 тижнів вагітності; немовлята з вагою при народженні <1800 г; малі для терміну вагітності; немовлята з обмеженнями споживання рідини; і ті, хто має супутні захворювання, які збільшують потребу в поживних речовинах. Щоб проілюструвати вищезазначене, потреби немовляти вагою 1000 г у білку та енергії порівнюються із вмістом поживних речовин у зрілому жіночому молоці в об'ємах, які зазвичай призначаються для передчасно народжених немовлят. Людське молоко при споживанні кількості рідини <150 мл/кг/добу маси тіла не відповідає потребам у білку чи енергії, як рекомендовано Американською академією педіатрії (AAP) та Європейським товариством педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN) [6,23]. Це створює особливу проблему для немовлят, не здатних споживати великі об'єми молока, та для тих, хто має обмеження споживання рідини. За більшого споживання рідини енергетичні потреби можна задовольнити зрілим материнським молоком, але рівень білка залишається нижчим за рекомендований, навіть при найбільшому об'ємі.

Переваги ГМ значно вищі за описані проблеми. Запропоновано різні втручання або подолання проблеми неадекватного постачання поживних речовин через ГМ. До них належить: використання ВММ (непастеризованого), а не донорського молока (яке зазвичай надходить від матерів, які народили в термін); збільшення об'єму молока; більше використання заднього молока, ніж переднього; а також збагачен-

ня (фортифікація). У місцях з обмеженими ресурсами, де немає збагачувачів материнського молока, проведено дослідження (непрямі докази), які навіть пропонують додавати знежирене сухе молоко. Проте, наскільки відомо, немає опублікованих звітів щодо використання сухого знежиреного молока як збагачувача, і воно не може містити достатньої кількості мікроелементів. Тому сухе знежирене молоко наразі не можна рекомендувати як альтернативу в країнах, у яких збагачувач є комерційно доступним [12,35].

**Збагачення (фортифікація) материнського ГМ.** ВММ можна підсилювати за допомогою модульних компонентів (наприклад, білкової добавки) або за допомогою комерційно доступного збагачувача, розробленого спеціально для використання в немовлят із низькою вагою при народженні [12,31]. Метою є досягнення повного ентерального годування (близько 150–180 мл/кг/добу) приблизно за два тижні в немовлят із вагою <1000 г при народженні та приблизно за один тиждень у немовлят вагою 1000–1500 г шляхом впровадження протоколів годування, заснованих на доказах. Слід зазначити, що деякі немовлята, особливо ті, що народилися з вагою <1000 г, не засвоюють більші об'єми годування (наприклад, 180 мл/кг/добу або більше), тому їм може знадобитися індивідуальний підбір. Використання модульних добавок створює багато проблем, у тому числі точне вимірювання найменших необхідних кількостей, особливо якщо пацієнт отримує болюсне введення. Ще однією потенційною проблемою є підвищена осмоляльність ГМ. Незважаючи на те, що додавання модульних компонентів може допомогти задовольнити потреби передчасно народженої дитини в макроелементах, вміст мікроелементів не «доповнює» складу жіночого молока, що створює ризик передозування або недоотримання мікроелементів. Використання збагачувачів ГМ зараз вважається стандартною практикою в більшості відділень для новонароджених. Збагачувачі можуть бути на основі молока великої рогатої худоби або людського молока, у формі порошку або рідини, і можуть містити гідролізований або незмінний білок або глибоко гідролізований білок коров'ячого молока в порошкоподібній формі.

Передчасне народження є основною причиною неонатальної смертності та другою причиною смерті дітей віком до 5 років. Популя-

ція дітей, що народилися передчасно, дуже неоднорідна, з різними потребами в поживних речовинах залежно від гестаційного віку. Підраховано, що на пізніх термінах вагітності плід проковтує до літра амніотичної рідини, що забезпечує надходження різних поживних речовин, і дослідження свідчать, що проковтнута амніотична рідина становить приблизно 15% росту плода протягом цього періоду [17,65]. На жаль, передчасно народжена дитина з низькою вагою при народженні не отримує цієї переваги і, більше того, після народження не отримує тих поживних речовин, які б відповідали внутрішньоутробним показникам приросту. Сучасні рекомендації щодо парентерального та ентерального харчування розроблені для забезпечення поживними речовинами, які приблизно відповідають швидкості росту та складу тіла нормального плода того ж віку після зачаття.

Раннє «агресивне» харчування є нормою ведення передчасно народжених дітей. Харчові потреби в перші кілька днів життя зазвичай задовольняються повним парентеральним харчуванням, яке починається з першої доби життя і продовжується, доки не буде встановлено адекватне ентеральне харчування. Однак призначення повного парентерального харчування є технічно складним (потрібен навчений персонал, ламінарні шафи, лабораторне дослідження та відповідне обладнання) і дорогішим. Також призначення парентерального харчування може спричинити такі ускладнення, як азотемія, метаболічний ацидоз, гіперліпідемія, холестаза, та проблеми, пов'язані з катетером (Calkins, 2014). Крім того, щодоби без ентерального харчування збільшується ймовірність затримки постнатального розвитку (ЗПР) на 8% (Freitas, 2016). Отже, ентеральне годування слід починати якомога раніше, а повне ентеральне харчування має бути досягнуто якомога швидше [12,17].

Загальною практикою є збагачення передбачуваного середнього складу ГМ для передчасно народжених немовлят, однак існує значна різниця у вмісті макроелементів ГМ як між матерями, так і в кожній порції в тієї самої жінки, що відображається широкими відмінностями макроелементів, отриманих у ході досліджень, прийнятих ВІТН і промисловістю для збагачувачів ГМ. Викликає занепокоєння, що така практика може призводити до недоїдання або перегодовування немовлят. Відсутність загаль-

ноприйнятого еталонного «передбачуваного» складу ГМ передчасно народжених перешкоджає стандартам щодо споживання необхідних нутрієнтів, що ускладнює клініцистам і дослідникам оцінювання адекватності їхнього споживання та ролі харчування щодо короткострокових і віддалених наслідків передчасного росту та розвитку. Склад макроелементів, зокрема концентрація ліпідів, залежить від методу відбору порції, стадії лактації, терміну вагітності, дієти матері, наявності інфекції в матері та паритету. Крім того, існують значні добові відмінності між годуваннями; дослідження, які вивчали порції зцідженого молока, зібрані під час кожного годування протягом 24-годинного періоду, є репрезентативними. Точне вимірювання складу індивідуальних порцій ГМ є складним, дорогішим і трудомістким, ці дослідження в сукупності різняться за якістю різних методологій та аналітичних дизайнів [7,31,48].

Незважаючи на ці переваги, ГМ матерів, які народжують дітей з ННВН, не містить достатніх концентрацій певних поживних речовин і мінералів, таких як білок, вітамін D, кальцій, фосфор і натрій [5]. Великі об'єми цього молока (180 мл/кг/добу) можуть забезпечити достатньо енергії, але кількість білка залишатиметься недостатньою. Це може призвести до зниження концентрацій сироваткового альбуміну та преальбуміну, які є найважливішими показниками білкового харчування новонародженого [64]. Тому для немовлят із низькою вагою (<1500 г) важливо збагачувати ГМ. Тим не менш, дослідження показали, що до 58% немовлят із низькою вагою, яких годують збагаченим ГМ, страждають від ЗПР [5,64], імовірно, через недостатню доступність поживних речовин [48,64]. В ідеалі, поживні добавки ГМ повинні ґрунтуватися на індивідуальному підході, який регулює доповнення відповідно до його точного складу, який змінюється як у різних матерів, так і протягом усього періоду лактації.

Американська академія педіатрії рекомендує жіноче молоко як єдиний поживний субстрат для здорових доношених немовлят протягом перших 6 місяців життя, грудне вигодовування до 12 місяців життя та ГМ як переважне джерело ентерального харчування для передчасно народжених немовлят. Як передчасне, так і зріле жіноче молоко не задовольняє харчових потреб немовлят із низькою вагою. Подібно до того, як

білок і енергія важливі для лінійного росту, такі мікроелементи, як кальцій, фосфор і вітамін D, є однаково важливими для росту та мінералізації кісток. Комітет ААП з питань харчування рекомендує від 150 до 220 мг/кг/добу кальцію, 75–140 мг/кг/добу фосфору та 200–400 МО/добу вітаміну D для немовлят з ННВН, які перебувають на ентеральному вигодовуванні. Під час госпіталізації для задоволення цих підвищених потреб використовуються збагачувачі жіночого молока або суміші для передчасно народжених із високим вмістом білка. Донорське жіноче молоко є альтернативою, коли власне молоко матері недоступне, навіть незважаючи на зниження в ньому активності кількох біологічних факторів [10,28,51], дослідження показали менший ризик НЕК у немовлят, яких годували донорським молоком, порівняно із сумішшю, але це було пов'язано з уповільненням темпів росту [5,44]. Молоко матерів, які народили передчасно, помітно відрізняється від молока матерів, які народили в термін. Коли порівнювати споживання білка та енергії, необхідних для збільшення ваги плода, як підсумовано Е.Е. Ziegler [31,65], передчасне жіноче молоко не має в достатній кількості цих обох компонентів для новонароджених із вагою 500–2200 г. Наприклад, потреби в білку для немовлят із вагою <1200 г, рекомендовані Life Sciences Research Office (LSRO), становлять 3,4–4,3 г/кг/добу [6,12], а за рекомендаціями ESPGHAN, – 4,0–4,5 г/кг/добу [7], що підкреслює потребу в збагаченні як передчасного, так і зрілого жіночого молока. Широко використовуються добавки, особливо в донорському молоці з типовою концентрацією білка близько 1,0 г/дл. Щоб досягти >100 ккал/кг/добу, дитина має споживати >140 мл/кг/добу ГМ, ціль, яка зазвичай не може бути досягнута в перші тижні життя, коли поєднання парентерального та мінімального ентерального харчування забезпечує потреби.

**Переваги збагачення жіночого молока для передчасно народжених немовлят.** Зростання (вага, зріст та обвід голови) немовлят (<1800 г), яких годують збагаченим материнським молоком, є кращими, ніж у тих, які отримують незбагачене материнське молоко в короткостроковій перспективі [6,12,48]. У збагаченому жіночому молоці споживання білка становить 4–4,5 грамів, а калорійність – 110–135 ккал, як рекомендовано Комітетом із питань харчування ESPGHAN. Збагачувальні добавки також забезпечують доповнення кальцію, фосфору

і вітаміну D для запобігання остеопенії передчасно народжених, але дані обмежені та не свідчать про таку користь. Поліпшення росту пов'язане з кращими результатами розвитку нервової системи. Збільшення стандартного відхилення (СВ) для ваги та окружності голови від народження до виписки пов'язане з кращими нейромоторними результатами у віці 5 років. Збільшення споживання білка пов'язане з кращим ростом і ліпшими результатами розвитку нервової системи [43].

### Методи огляду

**Джерела даних.** Проведено систематичний пошук літератури з використанням повного тексту на PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), ClinicalTrials.gov, пошукові терміни Embase (435 результатів) («pdhm» АБО 'pasteurized donor human milk' АБО 'pasteurized human donor milk' АБО ('breast milk' NEAR/5 pasteur\*) АБО ('human milk' NEAR/5 pasteur\*) АБО ('donor milk' NEAR/5 pasteur\*) АБО ('breast milk'/exp I 'pasteurization'/exp) I ('nutrition'/exp АБО 'nutritional parameters'/exp АБО 'biofortification':ti,ab,kw АБО 'natural products and their synthetic derivatives'/exp АБО 'analytical parameters'/exp) НЕ 'conference abstract'/it I ([english]/lim АБО [russian]/lim АБО [ukrainian]/lim) I [1999–2020]/py. (рис.).

**Перевірка статей на відповідність вимогам.** Відповідні дослідження опубліковані англійською, українською та російською мовами з січня 2010 року по липень 2022 року. Пошук опублікованої літератури здійснено за допомогою п'яти баз даних. Результатом пошуку було 75 статей, експерт виявив додаткову статтю в цій галузі. Для огляду використано 20. Критерії виключення містили статті, зосереджені на 55. Включено лише статті, які обговорювалися. Решта 20 статей порівняні на основі мети, дизайну, зразка та налаштувань, а також результатів і наслідків. Розглянуто всі типи статей, у тому числі оригінальні статті, огляди та рекомендації. Крім того, вивчено списки посилок попередніх оглядів і відповідних досліджень. Дослідження, заявлені як абстракти, підлягали включенню, якщо було достатньо необхідної інформації. Списки літератури найбільш релевантних робіт та оглядів шукали «вручну». На вебсайтах реєстрації клінічних випробувань ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) і «Current Controlled Trials» проведено пошук поточних або завершених досліджень. Тези розглянуто до включення лише

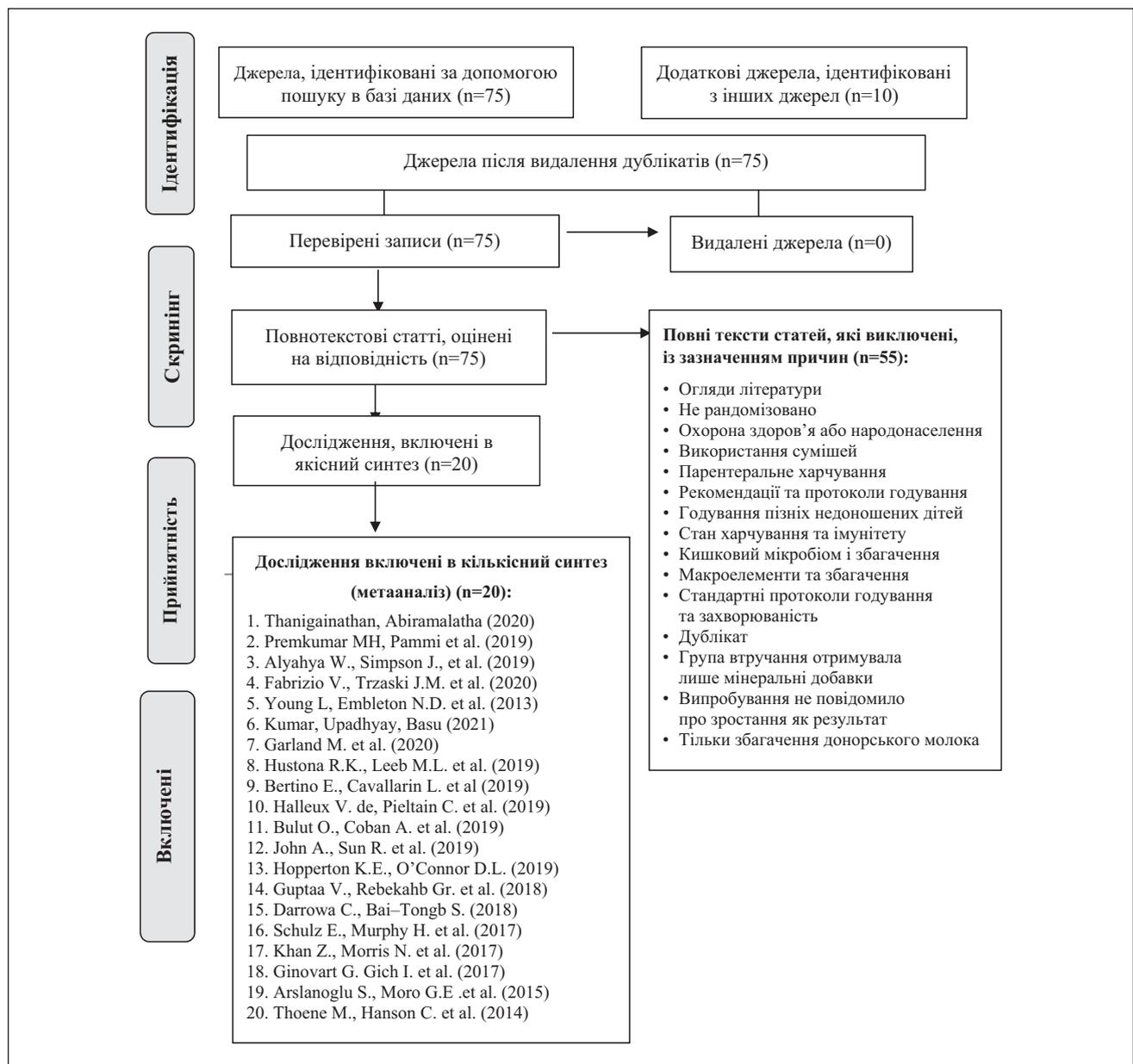


Рис. Схема процесу рецензування (методи рецензування) для Кокранівської бази даних, систематичних оглядів і метааналізів (PRISMA)

в тому випадку, якщо вони містили необхідну інформацію.

**Критерії включення та виключення.** Дослідження відповідало критеріям включення, якщо це були огляди «Cochrane», систематичні огляди, рандомізовані (РКД) або квазірандомізовані контрольовані дослідження, і досліджувані мали дуже низьку вагу при народженні та годувалися виключно або переважно ВММ. Включено лише дослідження, призначені для оцінювання раннього збагачення (тобто добавка при малому ентеральному об'ємі) проти відстроченого збагачення (тобто добавка при більшому ентеральному об'ємі), а також включено дослідження, у яких оцінено різні стратегії збагачення: стандартне та індивідуальне збагачен-

ня ГМ. Слід було виміряти принаймні один із первинних результатів. Дослідження виключено, якщо воно не відповідало цим критеріям або включало дітей із вродженими аномаліями. Дані з повних текстів статей розміщено в таблиці 1. Рукописи організовано в таблиці так: спочатку — огляди «Cochrane» та систематичні огляди, а потім — окремі дослідження, які не цитувалися в жодному із систематичних оглядів. До таблиці 1 внесено такі дані: рік публікації, автори, умови дослідження, країна або походження, учасники, втручання в харчування та отримані результати.

**Вибір дослідження.** Розглянуто тези всіх потенційно релевантних досліджень і отримано їхній повний текст. Оцінено повні тексти за заздалегідь визначеними критеріями включен-

ОГЛЯДИ

ня та виключення за допомогою форми контрольного списку включення. Виключені дослідження подвійно перевірені; дані з досліджень, які відповідають критеріям включення, вилучено за допомогою таблиці вилучення даних. Вилучено такі елементи даних: рік публікації, автори, параметри дослідження, країна, де проводилося дослідження, дизайн, учасники, втручання в харчування та результати, що цікавлять. Застосовано критерії, запропоновані інструментом «Cochrane Collaboration». Судження щодо потенційної упередженості в кожній методології дослідження класифіко-

вано як низьке, високе або неясного ризику відповідно до таких галузей: генерація випадкової послідовності, приховування розподілу, засліплення учасників і персоналу, сліпе оцінювання результатів, неповні дані про результати та вибіркове звітування. Якість кожного окремого дослідження оцінено за допомогою розробленого нами інструмента підрахунку балів. Критерії оцінки якості враховували такі аспекти: кількість центрів, які беруть участь у дослідженні, розмір вибірки, опис втручання, визначення результатів у звітності та метод вимірювання, однорідність

Таблиця 1

Таблиця доказів

N	APA цитування	Рік	Країна походження	Дизайн	Результати та наслідки	Сильні сторони	Обмеження	Рівень доказів
1	Thanigainathan, Abiramalatha <i>Early fortification of human milk versus late fortification to promote growth in preterm infants.</i>	2019	Індія	Кокранівська база даних рандомізованих або квазірандомізованих досліджень і кластерних рандомізованих досліджень	Оцінено вплив раннього збагачення жіночого молока порівняно з пізнім збагаченням на ріст і захворюваність на НЕК у недоношених дітей; вивчено, чи змінено ефект залежно від ГВ, ваги при народженні або типу збагачувача (ЗГМ <sup>1</sup> на основі молока великої рогатої худоби або збагачення молочної суміші). Враховуючи потенційне використання раннього збагачення жіночого молока для покращення постнатального росту, а також можливі ризики, проведено систематичний огляд, який ідентифікує та оцінює дані з РКД, щоб забезпечити синтез доказів для інформування практики та досліджень	Враховуючи потенційне використання раннього збагачення ГМ для покращення постнатального росту, а також можливі ризики, проведено систематичний огляд, який ідентифікує та оцінює дані з РКД, щоб забезпечити синтез доказів для інформування практики та досліджень	Не виявлено	1
2	Premkumar, Pammi, Suresh <i>Human milk-derived fortifier versus bovine milk-derived fortifier for prevention of mortality and morbidity in preterm neonates</i>	2019	США	Кокранівська база даних систематичного огляду	Встановлено, що використання поживних речовин, отриманих із жіночого молока, порівняно з поживними речовинами, отриманими з коров'ячого молока, не зменшувало ризику НЕК, проблем із годуванням, смерті, інфекцій або покращувало ріст недоношених дітей, яких годували ГМ. Одне рандомізоване дослідження за участю 127 немовлят відповідало критеріям прийнятності та мало ризик помилок. Збагачувач на основі жіночого молока не зменшував ризику НЕК у недоношених немовлят, які харчувалися виключно ГМ (ВР — 0,95, 95% ДІ — від 0,2 до 4,54; 1 дослідження, 125 немовлят, низька надійність доказів)	Збагачувачі, отримані з жіночого молока, не прискорювали ріст, не зменшували непереносимості годування, ПНС або смерті. Не виявлено достатніх доказів щодо оцінки збагачувача, отриманого з жіночого молока, і збагачувача, отриманого з коров'ячого молока, у недоношених немовлят, яких годували виключно ГМ. Докази з низьким рівнем достовірності, отримані в одному дослідженні, засвідчили, що в недоношених немовлят, які годуються виключно ГМ, збагачувачі, отримані з жіночого молока, порівняно зі збагачувачами, отриманими з коров'ячого молока, можуть не змінювати ризику НЕК, смертності, непереносимості, інфекції, покращення росту	Для оцінювання короткострокових і віддалених результатів необхідні добре сплановані РКД <sup>4</sup>	1
3	Alyahya, Simpson, Garcia, Mactier, Edwards <i>Early versus Delayed Fortification of Human Milk in Preterm Infants: A Systematic Review</i>	2019	Велика Британія	Систематичний огляд	Основними результатами систематичного огляду були короткострокові параметри росту (довжина, ріст голови та збільшення ваги), непереносимість годування (визначається лише як клінічні ознаки і/або припинення годування), тривалість перебування в лікарні та ПМВ <sup>2</sup> при виписці. Вторинними наслідками були НЕК і сепсис	Відповідні дослідження включали РКД <sup>4</sup> , розроблені для порівняння РФ з ВФ з використанням мультиінтентного збагачувача для немовлят із вагою при народженні <1500 г, яких годували виключно або переважно ЗГМ <sup>1</sup> . Усього перевірено 1972 статті; 2 студії відповідали критеріям включення та були включені із загальною кількістю учасників 171	Не виявлено значного впливу РФ проти ВФ на всі результати. Поточні дані обмежені та не дають доказів щодо оптимального часу для початку збагачення. Слід узгодити визначення РФ і ВФ. Необхідні подальші РКД <sup>4</sup>	1

Продовження таблиці 1

N	APA цитування	Рік	Країна походження	Дизайн	Результати та наслідки	Сильні сторони	Обмеження	Рівень доказів
4	Fabrizio, Trzaski, Brownell, Esposito, Lainwala, Lussier, Hagadorn Targeted or adjuv-table versus standard diet fortification for growth and development in very low birth weight infants receiving human milk	2019	США	Кокранівська база даних систематичних оглядів	Враховуючи відомі варіації складу макроелементів жіночого молока до збагачення, необхідна систематична оцінка стандартного проти регульованого чи цільового збагачення раціону годування немовлят із низькою масою тіла. Цей огляд включає складні досягнення в техніках годування ГМ, для яких тільки з'являється важлива література. Крім того, цей огляд робить доступними підсумкові результати РКД різних стратегій збагачення, що підтримує лікування та сприятиме оптимальним результатам у немовлят із ННВН	Вплив використання аналізаторів на харчову підтримку, клінічні результати або тривалий розвиток нервової системи в немовлят із ННВН, які отримують ГМ, ще не показано в умовах інтенсивної терапії. Порівняльні переваги цих принципово різних підходів до фортифікації не визначені чітко	Не виявлено	1
5	Young, Embleton, McCormick, McGuire Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge.	2013	Канада, Данія	Кокранівська база даних систематичних оглядів	Оцінено вплив збагаченого багатьма поживними речовинами ГМ на ріст і розвиток недоношених дітей після виписки з лікарні. Визначено два невеликі дослідження за участю 246 немовлят. Не виявлено доказів того, що збагачення ГМ багатьма поживними речовинами протягом трьох-чотирьох місяців після виписки з лікарні впливає на темпи росту в дитинстві. В одному дослідженні оцінено немовлят у 18-місячному скоригованому віці та не виявлено жодного статистично значущого впливу на результати розвитку нервової системи	Сучасні дані щодо впливу збагаченого багатьма поживними речовинами ГМ після виписки з лікарні на ріст і розвиток недоношених дітей дуже обмежені та не надають жодних доказів того, що такі втручання є корисними. Крім того, вплив на довгострокове зростання ще належить дослідити. Підвищення мінеральної щільності кісткової тканини в групі лікування в одному дослідженні могло бути пов'язане з тим, що немовлята в групі лікування отримували більшу кількість віт. D. Подальші дослідження в цій галузі є виправданими, враховуючи потенційну користь для недоношених немовлят на ріст і розвиток	Обмежені наявні дані не надають переконливих доказів того, що годування недоношених немовлят ГМ, збагаченим поживними речовинами, порівняно з незбагаченим ГМ після виписки з лікарні впливає на важливі результати, зокрема, на темпи росту в дитинстві. Даних про довгострокове зростання не виявлено. Підготовка ГМ для немовлят, яких годують безпосередньо з грудей, складна з логістики та може заважати грудному вигодовуванню. Велике обмеження цього огляду в тому, що більшість випробувань проведено в закладах охорони здоров'я країн із високим рівнем доходу, і жодного — у місцевих громадах або в країнах із низьким рівнем доходу. Надані докази можуть бути обмежено корисними для інформування про практику в умовах обмежених ресурсів, де в усьому світі доглядають за більшістю недоношених і немовлят із ННВН	1
6	Garland Targeted Fortification of Donor Breast Milk in Preterm:	2020	США	Рандомізоване Інтервенційне дослідження	Дизайн дослідження передбачав визначення вмісту макроелементів і калорій у донорському ГМ за допомогою аналізатора жіночого молока. Індивідуальні концентрації макроелементів орієнтовані в групі втручання так, щоб немовля отримувало білок у дозі 4 г/кг/добу, жир — 6,6 г/кг/добу, вуглеводи — 11,6–13,2 г/кг/добу. Учасники контрольної групи отримували донорське молоко, збагачене стандартним способом у нашому закладі; тобто до 100 мл донорського ГМ додавали 4 пакетики суміші «Human Milk Fortifier». Додаткове збагачення, таке як рідкий білок або мікроліпіди, додавали до донорського молока та власного молока матері у відповідь на низький ріст для учасників обох груп, як це є стандартом лікування в інтенсивній терапії. Пацієнти як в експериментальній, так і в контрольній групах отримували спочатку власне молоко матері, коли воно було доступним	Ця РКД, яке порівнювало стандартне збагачення донорського ГМ з цільовим збагаченням донорського ГМ в недоношених немовлят. Мета дослідження — визначити, чи є користь від цільового збагачення донорського ГМ в недоношених дітей. Дослідники припустили, що немовлята, які отримують цільове збагачення донорського ГМ, матимуть кращий ріст порівняно з немовлятами, які отримують стандартне збагачення донорського ГМ	Не виявлено	2

N	АРА цитування	Рік	Країна походження	Дизайн	Результати та наслідки	Сильні сторони	Обмеження	Рівень доказів
7	Hustona, Leeb, Riderc, Stawarzd, Hedstrom, Pencet, Chanb, Chambersc, Rogersd, Segere, Riemanne, Cohen <i>Early fortification of enteral feedings for infants &lt;1250 grams birth weight receiving a human milk diet including human milk based fortifier</i>	2019	США	Багатоцентрове ретроспективне когортне дослідження	Мета цього дослідження полягала в тому, щоб визначити, чи покращується ріст при ранньому збагаченні ГМ для недоношених немовлят, що підтримується збагачувачем на основі жіночого молока. Жоден інший результат, у тому числі НЕК, не був пов'язаний із раннім або пізнім збагаченням. Дослідження надало додаткові дані на підтримку практики збагачення ГМ дітьми з вагою $\leq 1250$ г при меншій об'ємній годувальності, ніж це було стандартною практикою годування в минулому. Раннє збагачення є безпечним і може посилити ріст у ВІПН, а також покращити деякі короткострокові результати, такі як ХЗЛ <sup>3</sup>	Доведено, що вигодовування виключно жіночим молоком, у тому числі збагачення збагачувачами на основі жіночого молока, зменшує виникнення НЕК, але швидкість росту може бути меншою для немовлят, які отримують виключно ГМ порівняно із сумішами. Результати дослідження показали, що раннє збагачення ГМ позитивно впливає на ріст немовлят, збагачення ГМ збагачувачем на основі жіночого молока, без побічних ефектів. Захворюваність на ХЗЛ <sup>3</sup> була знижена в групі раннього збагачення	Ретроспективно висновки є асоціаціями і не підтверджують причинно-наслідкового зв'язку. Виявлено певні відмінності в практиці підтримки харчування на різних сайтах. Першу дозу амінокислот почали вводити в 1-шу добу життя, але регресійний аналіз включав зв'язок групи збагачення з конкретними результатами. Дані показали, що раннє високе споживання амінокислот порівняно з низьким споживанням впливає на ріст і є «дуже низькою якістю» та нещодавнім РКД <sup>4</sup> . Огляд не виявив жодного позитивного ефекту раннього застосування високої дози амінокислот порівняно з низькою дозою на ріст недоношених новонароджених із дуже низькою вагою	2
8	Bertino, Cavallarini, Cresi, Tonetto, Peila, Ansalidi, Raia, Valarda, Giribaldi, Conti, Antoniazzi, Moro, Spada, Milani, Coscia <i>A Novel Donkey Milk-derived Human Milk Fortifier in Feeding Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial</i>	2019	Італія	Рандомізоване контрольоване дослідження	Це дослідження проведено за участю 156 новонароджених, які народилися в терміні гестації менше 32 тижнів і/або з вагою при народженні 1500 г. Новонароджених рандомізували у співвідношенні 1:1 як групу збагачення коров'ячим фортифікатором (КФ) та групу збагачення новим фортифікатором з осялячого молока (ОФ) протягом 21 доби. Протокол збагачення був однаковим для обох груп дослідження, а 2 дієти були розроблені як ізопротейні та ізокалорійні. Толерантність до годування оцінювали за стандартним протоколом. Мета РКД <sup>4</sup> полягала в тому, щоб порівняти використання ОФ і КФ у дуже недоношених або немовлят із ННВН, з точки зору переносимості. Результати: ризик харчової непереносимості зазвичай був нижчим у групі ОФ, ніж у групі КФ, з відносним зниженням ризику на 0,63 (95% ДІ: 0,29, 0,90).	Новий збагачувач жіночого молока, отриманий з осялячого молока, підходить для годування недоношених дітей і дітей з ННВН. Збагачувач, отриманий з осялячого молока, порівняно з коров'ячим аналогом в ізокалорійній та ізопротейній дієті, імовірно, покращує переносимість харчування з подібним аукологічним результатом. Висновки: ці результати свідчать, що ОФ покращує толерантність до годування порівняно зі стандартними збагачувачами коров'ячого походження з подібним аукологічним результатом	Обмеження цього дослідження полягає в тому, що воно розроблено як відкрите РКД <sup>4</sup> , оскільки медсестри, відповідальні за приготування харчування, також відповідали за оцінку ознак переносимості годування. Медсестри, які беруть участь у дослідженні, повинні дотримуватися суворого протоколу, щоб зменшити свій вплив на оцінку ознак харчової непереносимості	2
9	De Halleux, Pieltain, Senterre, Studzinsk, Kessen, Rigo, Rigo <i>Growth Benefits of Own Mother's Milk in Preterm Infants Fed Daily Individualized Fortified Human Milk</i>	2019	Бельгія	Одноцентрове проспективне та неінтервенційне дослідження	Основна мета цього дослідження — оцінити ріст немовлят із ННВН, яких годували індивідуально збагаченим ГМ з перед ВММ (75%) або переважним ПДЛМ (75%). Висловлено припущення, що, використовуючи індивідуальне збагачення, що забезпечує контрольоване аналітичне споживання білка та енергії, застосування ВММ може покращити ріст протягом перших тижнів життя. Друга мета полягає в тому, щоб визначити вплив нативного та пастеризованого ВММ, припускаючи, що пастеризація може погіршити біодоступність поживних речовин і, отже, знизити швидкість росту новонароджених протягом періоду дослідження	Це дослідження виявило значний позитивний вплив як пастеризованого, так і нативного ВММ на ріст недоношених дітей, яких годували ГМ. Це одне з перших досліджень, яке показало, що щоденне контрольоване споживання високого вмісту білка та енергії збагаченого ВММ пов'язане з важливими перевагами росту недоношених дітей. Це також свідчить про те, що пастеризоване ВММ забезпечує обмежену, але значну користь для росту порівняно з ПДЛМ, припускаючи, що пастеризація значно погіршує біодоступність білка та споживання енергії. З огляду на ці результати можна припустити збільшення споживання білка та/або енергії недоношеними немовлятами, які отримують збагачену пастеризовану ГМ, але це необхідно визначити в подальших дослідженнях	Ідіаграма зростання Фентона, і INTERGROWTH-21st мають обмеження. Графіки Фентона побудовані на основі метаналізу ідіаграм плода без урахування того, що склад постнатального росту відрізняється від складу росту плода. Навпаки, діаграма INTERGROWTH-21 є поздовжньою, а не поперечною, та не є плодовою. Крім того, дослідження печує обмежену, але значну користь для росту порівняно з ПДЛМ, припускаючи, що пастеризація значно погіршує біодоступність білка та споживання енергії. З огляду на ці результати можна припустити збільшення споживання білка та/або енергії недоношеними немовлятами, які отримують збагачену пастеризовану ГМ, але це необхідно визначити в подальших дослідженнях	2

Продовження таблиці 1

N	АРА цитування	Рік	Країна походження	Дизайн	Результати та наслідки	Сильні сторони	Обмеження	Рівень доказів
10	Bulut, Coban, Uzunhan, Ince <i>Effects of Targeted Versus Adjustable Protein Fortification of Breast Milk on Early Growth in Very Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial</i>	2019	Туреччина	Проспективне, одноцентрове, рандомізоване дослідження	У цьому дослідженні немовлята отримували або цільову, або регульовану схему збагачення білком протягом 4 тижнів. Парентеральне харчування розпочато в 1-шу добу життя з дози 70–80 мл/кг/добу, яку збільшено до 150–160 мл/кг/добу протягом першого тижня. Мінімальне ентеральне харчування розпочато з початком молозива. Коли об'єм годування досягав 80 мл/кг/добу, ГМ збагачено комерційно доступним збагачувачем («Aptamil Eoprotin», «Milupa», «Fulda», Німеччина), спочатку 1 одиниця/80 мл, потім 3 одиниці/90 мл і, нарешті, 4 одиниці/100 мл молока (стандартне збагачення)	Результати вказали на те, що цілеспрямоване збагачення є безпечним методом контролюваного збільшення споживання білка у немовлят із ННВН, і це пов'язано з більшим набиранням ваги та кращим ростом окружності голови в ранньому постнатальному періоді, ніж при використанні регульованого методу фортифікації. Результати пов'язані з тим, що модифікували регульований метод збагачення, певною мірою обмеживши споживання білка	Обмеження дослідження включали невеликий розмір групи та відсутність даних про довгостроковий ріст і розвиток у когорті немовлят. Ця робота підтвердила необхідність проведення РКД з оцінюванням впливу різних рівнів збагачення білками на довгостроковий ріст і нейророзвиток недоношених новонароджених з надзвичайно низькою вагою при народженні (ННВН)	2
11	John, Sun, Maillart, Schaefer, Spence, Perrin <i>Macronutrient variability in human milk from donors to a milk bank: Implications for feeding preterm infants</i>	2019	США	Ретроспективне, спостережене дослідження	MMBNT <sup>5</sup> дотримується вказівок HMBANA <sup>6</sup> і приймає молоко після того, як донори пройдуть інтерв'ю і серологічний скринінг. Проаналізовано дані про макроелементи 1119 зразків ГМ від 443 окремих донорів банку ГМ. Протестовано стратегії збагачення потенційними комерційними збагачувачами основного, середнього і високого вмісту білка та калорій. Змодельовано випадкове об'єднання кількох донорів, щоб спрогнозувати вплив мінливості макроелементів на змішане донорське молоко	Метою дослідження стало використання набору даних про склад молока донорів банку ГМ, щоб: (1) описати мінливість макроелементів у жіночому молоці та досягти цільових показників білка та калорій для недоношених немовлят, які потребують збагачення наявними у продажу мультинутриєнтними збагачувачами; (2) оцінити, як часові та предметні ефекти пояснюють мінливість макропоживних речовин; (3) визначити, як мінливість макроелементів впливає на розподіл поживних речовин в об'єднаних ПДЛМ	В огляді виявлено, що середня різниця в білках становила лише 0,2 г/дл до 2-го тижня після пологів, що призвело б до зменшення об'єму на 17–23 мл/кг/добу порівняно з повторними результатами цього дослідження. Це свідчить, що багатьом зразкам, навіть якщо їх скоригувати на вищий рівень білка, який очікується в недоношеному молоці, знадобиться об'єм >150–160 мл/кг/добу, щоб досягти високих цільових показників білка. Пули донорів представляють молоко від ряду донорів на кожній стадії лактації; отже, деякі тимчасові зміни, які відбуваються в ранньому післяпологовому періоді, включаючи збільшення жиру та лактози, не виявлено в цьому наборі даних	2
12	Hopperton, O'Connor, Bando, Conway, Ng, Kiss, Jackson, Ly, the OptiMoM Feeding Group, L. Unge <i>Nutrient Enrichment of Human Milk with Human and Bovine Milk-Based Fortifiers for Infants Born &lt;1250 g: 18-Month Neurodevelopment</i>	2019	Канада	Спостереження за результатами рандомізованого клінічного дослідження	Проведено порівняння нейророзвитку в немовлят, які народилися з вагою <1250 г, яких годували материнським молоком із донорським молоком і або HMBF <sup>10</sup> , або BMBF <sup>11</sup> . Це продовження завершеного прагматичного потрійного сліпого РКД з паралельними групами з толерантністю до годування як основним результатом. Немовлят з вагою <1250 г при народженні рандомізовано сторонньою онлайн-службою для отримання або HMBF <sup>10</sup> (n=64), або BMBF <sup>11</sup> (n=63), доданого до материнського молока з додатковим донорським молоком під час госпіталізації. Нейророзвиток оцінено у 18-місячному скоригованому віці за допомогою шкал Бейлі розвитку немовлят і дітей раннього віку в жовтні 2017 року. <b>Висновки:</b> забезпечення HMBF <sup>10</sup> порівняно з BMBF <sup>11</sup> не покращує оцінки нейророзвитку у 18-місячному скоригованому віці у немовлят, які народилися з масою тіла <250 г, інакше харчуючись жіночим молоком	Не виявлено жодних статистично значущих відмінностей між збагачувачами для когнітивних комбінованих балів, мовних комбінованих балів [скориговані бали 92,4 у групі HMBF <sup>10</sup> та 93,1 у групі BMBF <sup>11</sup> ; повністю відкоригована середня різниця або комбіновані бали моторики [скориговані бали 95,6 у групі HMBF <sup>10</sup> та 97,7 у групі BMBF <sup>11</sup> ; повністю скоригована середня різниця. Не виявлено різниці в частці учасників, які померли або мали порушення нервового розвитку чи інвалідність між групами	З дослідження можна зробити обмежені висновки щодо ролі збагачувача, оскільки годують немовлят або ГМ із додаванням HMBF <sup>10</sup> до материнського або донорського молока, або сумішшю, збагаченою BMBF <sup>11</sup>	2

N	АРА цитування	Рік	Країна походження	Дизайн	Результати та наслідки	Сильні сторони	Обмеження	Рівень доказів
13	Guptaa, Rebekahb, Sudhakar, Santhanama, Kumara, Thomasa <i>A randomized controlled trial comparing the effect of fortification of human milk with an infant formula powder versus unfortified human milk on the growth of preterm very low birth weight infants.</i>	2018	Індія	Проспективне, рандомізоване, контрольоване дослідження	Для оптимізації росту немовлят із низькою масою тіла збагачення жіночого молока є стандартом лікування в неонатальних відділеннях країн із високим рівнем доходу. Однак комерційні збагачувачі можуть бути недоступними або занадто дорогими в умовах обмежених ресурсів. Як альтернатива використанню збагачувачів жіночого молока вивчено вплив збагачення молока дитячою сумішшю на ріст і біохімічні параметри в немовлят із ННВН	Використання молочної суміші для немовлят замість комерційного ЗГМ може бути практичною, здійсненою та дешевшою альтернативою для покращення росту недоношених немовлят із низькою масою тіла в умовах бідних ресурсів. Це може допомогти уникнути проблеми значної вартості та обмеженої доступності цього комерційного ЗГМ в умовах низьких ресурсів. Майбутні дослідження мають бути зосереджені на довгостроковому спостереженні за цими немовлятами, щоб оцінити результат розвитку нервової системи та смертність у віці 18–24 місяців	ВООЗ не рекомендує збагачувати жіноче молоко ЗГМ для годування немовлят із низькою вагою в умовах обмежених ресурсів через відсутність довгострокової користі для росту та розвитку нервової системи, хоча були короткострокові переваги для росту під час перебування в лікарні. Значні витрати, обмежена доступність і невизначеність щодо шкоди, як-от смертність і НЕК, у зв'язку з використанням збагачувачів на основі коров'ячого молока порівняно з годуванням незбагаченим жіночим молоком в умовах обмежених ресурсів були іншими причинами для формулювання цих рекомендацій на основі доказів низької якості	2
14	Darrowa, BaiTongb, Kangc, Thompson, Walsh <i>Use of acidified versus non-acidified liquid human milk fortifier in very low birth weight infants: A retrospective comparison of clinical outcomes</i>	2018	США, Японія	ретроспективне порівняльне дослідження	У дослідженні проведено порівняння результатів лікування немовлят із низькою вагою, які отримували два зазвичай комерційні рідкі збагачувачі жіночого молока. У 70,5% немовлят, які отримували ALHMF <sup>7</sup> , розвинувся метаболічний ацидоз, порівняно з лише 11,8% у групі NLHMF <sup>8</sup> (p<0,001). Крім того, немовлята, які отримували NLHMF <sup>8</sup> , мали на 10% більшу швидкість росту протягом періоду збагачення (p=0,01). Протягом повного курсу госпіталізації між групами не виявлено різниці у швидкості росту, а в групі ALHMF <sup>7</sup> встановлено вищий приріст росту	Використання жіночого молока, збагаченого ALHMF <sup>7</sup> , пов'язане з підвищеною частотою метаболічного ацидозу та уповільненням росту під час періоду збагачення порівняно з годуванням, збагаченим NLHMF <sup>8</sup> . Показано послідовний зв'язок між ALHMF <sup>7</sup> і метаболічним ацидозом, а також відсутність переваги росту в разі використання ALHMF <sup>7</sup> , незважаючи на більший вміст білка	Ці ефекти зростання не були очевидними, коли враховували тривалість госпіталізації, що свідчить про необхідність подальших досліджень, щоб краще охарактеризувати переваги та недоліки кожного збагачувача	2
15	Schulz, Murphy, Taylor <i>Sooner or later: does early human milk fortification improve outcomes?</i>	2017	США	Проспективне рандомізоване контрольоване клінічне дослідження	Вид дослідження — лікування. Пацієнт розподілено випадковим чином 1:1 на раннє збагачення ГМ (РФ — початок з об'єму годування 20 мл/кг/добу; n=50) або відстрочене збагачення (ВФ — з об'єму годування 100 мл/кг/добу; n=50). Використано підхід блокованої стратифікованої рандомізації з розміром блоку 4 і стратифікацією за вагою при народженні	Дослідження наслідків у перинатальних новонароджених, особливо в перші дні після народження, виявило методологічні проблеми, бо ступінь захворювання обернено пропорційний ступеню недоношеності. Дослідження навело докази збільшення споживання білка в разі раннього збагачення. Центри, чия практика не досягла оптимальних об'ємів білка, особливо під час переходу від парентерального до ентерального харчування, мають розглядати збагачення з 20 мл/кг/добу	Незважаючи на невелику вибірку для оцінки безпеки, це дослідження показало відсутність оптимального часу переходу до повного годування та відсутність різниці в толерантності до годування	2
16	Khan, Morris, Unterrainer, Haiden, Holasek Urlesberger <i>Effect of standardized feeding protocol on nutrient supply and postnatal growth of preterm infants: A prospective study</i>	2017	Австралія, Пакистан	Проспективне когортне дослідження	Оцінено передчасно народжених дітей з екстремальною вагою, $\geq 28$ тижнів. Проведено дослідження, яке включало недоношених дітей, народжених <32 тижнів, госпіталізованих до ВІН протягом 1 року. Критеріями включення були передчасні пологи (<32 тижнів), а критеріями виключення — вроджені вади розвитку, метаболічні розлади та хірургічні умови. Первинними результатами стала щоденна кількість нутрієнтів (білка, глюкози, жиру, енергії та рідини), а вторинними результатами — параметри росту (вага, довжина та окружність голови)	Необхідно забезпечити активне парентеральне харчування протягом перших 3 тижнів життя та раннє збагачення. Якщо ентеральне харчування переноситься добре, збагачення слід розпочинати, коли буде досягнуто ентерального об'єму 100 мл/кг/добу. Використання збагачувача материнського молока привело до споживання глюкози вище рекомендованого ESPGHAN/AAP <sup>8</sup> , а це потребує оцінки в подальших дослідженнях	Після впровадження стандартизованого протоколу годування показники шкали WAZ в обох групах залишалися нижче нуля протягом періоду спостереження. Використання збагачувача ГМ привело до вищого споживання глюкози, що перевищувало рекомендації ESPGHAN/AAP <sup>8</sup> — це необхідно оцінити в подальших дослідженнях	3

Продовження таблиці 1

N	АРА цитування	Рік	Країна походження	Дизайн	Результати та наслідки	Сильні сторони	Обмеження	Рівень доказів
17	Ginovart, Gich, Gutiérrez, Verd <i>A Fortified Donor Milk Policy is Associated With Improved In-Hospital Head Growth and Weight Gain in Very Low-Birth-Weight Infants</i>	2017	Іспанія	Пре-/постре-троспективне дослідження	Це пре-/постре-троспективне дослідження включало новонароджених немовлят із вагою <1500 г, госпіталізованих до ВІТН IV рівня до та після введення політики надання донорського молока, коли власного молока матері було недостатньо для задоволення потреб немовляти. Коли ентеральне харчування досягало 80 мл/кг/добу, все жіноче молоко було збагачене	У дослідженні встановлено, що збільшення окружності голови та ваги за z-показником під час госпіталізації пов'язане з раннім наданням ГМ зі стандартним збагаченням від 80 мл/кг/добу. Стійкість цього зв'язку підтверджена багатовимірним аналізом. Це нове відкриття вказує на важливість ГМ для запобігання госпіталізованим порушенням росту серед немовлят із ННВН	Цей дизайн ретроспективного огляду мав певні обмеження, у тому числі відсутність даних, тривалий період дослідження та відсутність стандартизації методів оцінки. Слабкі сторони дослідження — обмежений розмір вибірки та ретроспективний характер. Дані про z-оцінку росту реєструвалися лише при народженні, на 28-му добу життя, на 36-му тижні ПМВ <sup>2</sup> та під час випіски. Неможливо було оцінити час найнижчого показника зростання z для немовлят, або те, як траєкторія росту могла змінюватися щодня чи щотижня під час госпіталізації	3
18	Arslanoglu, Moro, Ziegler <i>Human Milk in Feeding Premature Infants:</i>	2015	Італія, США	Проспективне, контрольоване дослідження	Протестовано новий регульований метод збагачення ГМ, призначений для забезпечення потреб недоношених дітей у білках. Нова схема включала збільшення кількості збагачувача та додавання додаткового білка до ГМ. Ці коригування фортифікації керувалися визначеннями АСК. Дослідження перевіряло гіпотезу про те, що новий метод приведе до більшого споживання білка та покращить набір ваги порівняно зі стандартним збагаченням. Основним результатом був ріст, біохімічні показники сироватки крові, споживання поживних речовин були вторинними результатами	На сьогодні лише метод регульованої фортифікації дає змогу подолати недостатньо низький вміст білка в ГМ, яким годують недоношених дітей. Цей метод доведено ефективний. Але поки всі недоношені немовлята не отримають адекватного споживання білка тим чи іншим способом, вони продовжуватимуть рости неоптимально з усіма несприятливими наслідками, що веде до уповільнення росту	Недоношені діти, які отримували новий регульований режим збагачення, мали значно більший приріст ваги та окружності голови, ніж діти, які отримували стандартне збагачення. Завдяки новому режиму споживання білка наблизилося до рівня внутрішньоутробного природного зростання метаболічного стресу. Новий метод збагачення видається перспективним підходом до вирішення проблеми недоїдання недоношених дітей, які отримують ГМ	3
19	Thoene, Hanson, Lyden, Dugick, Ruybal, Anderson–Berry <i>Comparison of the Effect of Two Human Milk Fortifiers on Clinical Outcomes in Premature Infants</i>	2014	США	Ретро-спективне дослідження	Використання нового ALHMF <sup>7</sup> призвело до збільшення клінічних ускладнень і зниження росту, як у г/добу, так і в г/кг/добу. Це одне з перших досліджень, в яких оцінено використання нового ALHMF <sup>7</sup> у ВІТН, не виключаючи немовлят із серйозними респіраторними захворюваннями або низькими балами АПГАР за 5 хвилин. Необхідні подальші дослідження з ALHMF <sup>7</sup> для порівняння толерантності та результатів серед немовлят із різним гестаційним віком, вагою та підвищеним клінічним ризиком	Отримано дуже детальну систему медичної документації про харчування, Intuicare. Ця система дає змогу легко отримувати детальну інформацію про харчування, включаючи добовий відсоток ГМ, добове споживання калорій і добове споживання білка в г/кг/добу. Це забезпечує мінімальну помилку звітності в ретроспективному дослідженні, такому як це, і забезпечує харчування кожного немовляти	Частка годування ГМ або сумішшю залишалася різною для кожної дитини. В ідеальному дослідженні всі зареєстровані немовлята отримували б лише ГМ. Хоча захворюваність на НЕК була статистично значущою, вона не була врахована як основний результат дослідження. Тому аналіз даних залишається обмеженим	3

досліджуваних груп і врахування факторів, що змішують.

### Результати дослідження

Здійснено спробу дослідити дві основні проблеми: різні стратегії збагачення (стандартні

проти індивідуальних) і час збагачення (ранній або відстрочений підходи).

Стратегії збагачення людського молока проаналізовано та переглянуто в 7 відповідних дослідженнях, у тому числі в 4 систематичних оглядах і 4 РКД [3,4,10,20,27,32,34,61].

**Сучасні методи збагачення жіночого молока**  
(Arşanoglu S. та співавт., 2019, *Frontiers in Pediatrics*, [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)) [52,64]

Метод фортифікації	Принципи	Переваги/недоліки
<b>Стандартизоване збагачення грудного молока (СЗГМ)</b>	Метод фортифікації, який зараз використовується в більшості ВІН. Фіксована кількість фортифікатора додається до фіксованого об'єму ГМ відповідно до інструкцій виробника	Практично. Але не вирішено проблеми недоїдання білка для немовлят ННВН. Незважаючи на СЗГМ, у багатьох немовлят із ННВН спостерігається неоптимальне зростання
<b>Індивідуалізовані методи збагачення грудного молока</b>		
<b>а. Регульоване збагачення грудного молока (РЗГМ)</b>	Достатність білка контролюється за рівнем азоту сечовини крові (АСК) двічі щотижня, граничні рівні АСК становлять 10–16 мг/дл*. Якщо рівень < 10 мг/дл, додатковий білок додається до збагачення СЗГМ	Практичний, не трудомісткий. Не потрібні дорогі пристрої. Контролює споживання білка кожного немовляти. Захисні засоби також від надмірного споживання білка. Доведено, що він ефективний для оптимізації росту та споживання білка за допомогою РКД. Справжній метод індивідуалізації, який враховує потребу білка для кожного з немовлят
<b>б. Цільове збагачення грудного молока (ЦЗГМ)</b>	Концентрації макроелементів у ГМ аналізуються, і на основі результатів молоко доповнюється додатковим білком і/або жиром	Усі макроелементи можна доповнювати. Потрібні аналізатори ГМ. Може бути трудомістким. Доповнення здійснюється відповідно до рекомендацій, проте враховується, що потреби кожного немовляти можуть бути різними

Примітка: \* — рівень АСК 10–16 мг/дл свідчить про концентрацію рівня сечовини крові 21,40–34,24 мг/дл (3,57–5,71 ммоль/л).

Намагаючись уточнити термінологію щодо практики збагачення ГМ, у 2010 р. робоча група WAPM з питань харчування визначила методи збагачення в поточній практиці таким чином [6,64,65], таблиця 2:

1. Стандартне збагачення (фортифікація) ГМ (СЗГМ).
2. Індивідуалізоване збагачення (фортифікація) ГМ (ІЗГМ):
  - а. Регульоване збагачення (фортифікація) ГМ (РЗГМ);
  - б. Цільове збагачення (фортифікація) ГМ (ЦЗГМ).

**Стандартна фортифікація.** Це найпоширеніший метод фортифікації. Стандартною практикою є додавання фіксованої кількості мультинутриєнтного збагачувача на 100 мл ГМ для досягнення рекомендованого споживання поживних речовин. Ця фіксована кількість розрахована та визначена виробником, припускаючи фіксований вміст білка для всіх зразків молока без урахування внутрішньо-, міжіндивідуальних і часових коливань. Стандартне збагачення зазвичай розпочинають, коли об'єм згодованого молока становить 50–100 мл/кг. Міланський EMBA/ESPGHAN/AAP Joint Meeting Consensus рекомендує збагачувати ГМ передчасно народженим немовлятам із вагою < 1800 г [4,24].

#### *Недоліки «Стандартної фортифікації».*

Причини обмеженого успіху збагачення, пов'язаного із СЗГМ, такі. Недостатнє харчування, особливо білкове. СЗГМ не враховує варіабельності вмісту макронутрієнтів ГМ і варіабельності потреб немовлят. Передчасно народжені немовлята, яких годують збагаченим ГМ при СЗГМ, отримують менше білка, ніж їм потрібно, у зв'язку з різними клінічними умовами. Білок необхідний для розвитку тканин та органів і є тим фактором, дефіцит якого обмежує швидкість росту. Швидкість постнатального росту, подібна до внутрішньоутробного, може бути досягнута лише за умови адекватного споживання білка та енергії (3,5–4,5 г/кг/добу, 110–130 ккал/кг/добу, відповідно, табл. 3).

Стандартне збагачення зазвичай забезпечує рекомендоване споживання енергії, але не може забезпечити адекватне споживання білка для багатьох немовлят із ННВН (фактичне споживання білка — 2,8–2,9 г/кг/добу) [29]. S. Arşanoglu та співавт. [6,51,64] порівняли передбачуваний вміст білка у збагачених зразках ГМ і отримане споживання білка з фактичним (вимірним) вмістом/споживанням білка в групі немовлят, які народилися передчасно. Фактичне споживання білка було незмінним і значно нижчим за припущення, коли збагачення проводилося способом СЗГМ (діапазон розбіжностей —

**Потреби в білку та енергії; найкращі оцінки факторними та емпіричними методами**  
(E.E. Ziegler, 2014) [64,65]

Таблиця 3

Вага, г	500–1000 г	1000–1500 г	1500–2000 г
Набір ваги, г/кг/д	19,0	17,4	16,4
Білок, г/кг/д	4,0	3,9	3,7
Енергія, ккал/кг/д	106	115	123
Білок/енергія, г/100 ккал	3,8	3,4	3,0

**Потреби в основних мінералах і електролітах, визначених факторним методом, перераховані за масою тіла**  
(E.E. Ziegler та співавт., 2002) [7,52,65]

Таблиця 4

Елемент	500–1000 г		1000–1500 г		1500–2000 г	
	приріст	вимоги	приріст	вимоги	приріст	вимоги
Ca (mg)	102	184	99	178	96	173
P (mg)	66	126	65	124	63	120
Mg (mg)	2,8	6,9	2,7	6,7	2,5	6,4
Na (meq)	1,54	3,3	1,37	3,0	1,06	2,6
K (meq)	0,78	2,4	0,72	2,3	0,63	2,2
Cl (meq)	1,26	2,8	0,99	2,7	0,74	2,5

0,5–0,8 г/кг/добу). З іншого боку, відмінності в споживанні енергії були невеликими і не завжди значущими. Це спостереження було важливим, оскільки забезпечувало раціональну основу для простого додавання більшої кількості білка в молоко для тих немовлят, раціон яких складався лише з молока, особливо протягом тривалого періоду після народження [4,64]. Подібні висновки зроблені в наступні роки іншими дослідниками [8,45,64]. J.C. Picaud та співавт. [52] показали, що одна третина немовлят із ННВН потребує додаткового білка для досягнення очікуваного збільшення ваги. У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі (щодо макроелементів і енергетичного складу передчасного ГМ) F.V. Mimouni та співавт. [50] заявили, що вміст білка значно зменшився (наполовину) з 1–3-ї доби до 10–12 тижнів. Це також показано в дослідженнях E.E. Ziegler та співавт. (2002) (табл. 4).

Протягом того ж періоду вміст жиру, лактози та енергії показали значне лінійне збільшення. Зовсім нещодавно в дослідженні «передчасного молока» J. Malu та співавт. [45] повідомили, що вміст білка знизився протягом перших 3 тижнів лактації, а рекомендовані норми споживання білка не могли бути досягнуті за допомогою збагачення методом СЗГМ у більшості немовлят. Основною причиною тривалого білкового недоїдання, незважаючи на збагачення ГМ, є те, що режим фортифікації методом СЗГМ базується на припущеннях щодо вмісту білка

в молоці. Зазвичай виробники припускають, що концентрація білка становить 1,4–1,5 г/дл, що спостерігається лише протягом перших 2–3 тижнів лактації. Концентрація білка ГМ зменшується з тривалістю лактації та падає приблизно до 1 г/дл на 4–6-му тижні [10,65]. Таким чином, споживання білка буде недостатнім протягом значного періоду збагачення [6,15,64,65]. Оптимізація фортифікації ГМ широко вивчається. Поліпшення якості та джерела фортифікаторів, підвищення вмісту білка в продуктах, ранній початок фортифікації – це зусилля для покращення фортифікації методом СЗГМ. Спроба більш раннього початку збагачення сприяла кращому приросту голови протягом перебування дитини в стаціонарі та збільшенню ваги дитини в нещодавньому дослідженні до та після впровадження цього методу [51]. Однак систематичний огляд і метааналіз, які вивчали, чи РКД визначили ефективність раннього або пізнього початку збагачення на клінічний стан, дали непереконливі результати. В огляді F.V. Mimouni та співавт. [50] дійшли висновку, що існує мало доказів, що раннє введення збагачення жіночого молока має важливе значення. Але більш актуальні висновки щодо ранньої та відстроченої фортифікації наведено нижче. Індивідуалізація збагачення вважається вирішенням проблеми білкової недостатності зі збагаченням методом СЗГМ і наразі є методом, рекомендованим науковими дослідниками та групами експертів [6,26,51].

Таблиця 5

**Необхідні продукти та порогові значення метаболічного маркера, що використовують для методу регульованого збагачення грудного молока**  
(S. Arsanoglu та співавт., 2019, *Frontiers in Pediatrics*, [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)) [51,64]

Фортифікатор/потрібне доповнення	
1. Мультинутриєнтний збагачувач 2. Білкова добавка <b>Метаболічний маркер і порогові значення, використувані для регулювання надходження білка</b>	
АСК	10 мг/дл — збільшення збагачення на наступний рівень 10–16 мг/дл — без змін >16 мг/дл — зменшення збагачення на один рівень

Таблиця 6

**Схема фортифікації регульованого збагачення грудного молока, оновлена у 2012 р.**  
(S. Arsanoglu та співавт., 2019, *Frontiers in Pediatrics*, [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)) [52,64]

Варіанти збагачувача/добавки	Збагачення/добавки	Рівні збагачення та кількість збагачувача/добавки, яку потрібно додати (г на 100 мл ГМ)				
		-1	0 стандарт (STD)	1	2	3
Багатопоживний збагачувач ГМ	1/4 порції	1/2 порції	повна порція	повна порція	повна порція	повна порція
Білкова добавка	–	–	–	0,4	0,8	1,2

### Індивідуалізована фортифікація

**Регульоване збагачення ГМ.** Метод РЗГМ розроблений спеціально, щоб уникнути як недостатнього харчування, так і перегодовування. За допомогою цього методу споживання білка регулюють на основі метаболічної реакції кожної дитини. Фортифікацію ГМ розпочинають за допомогою збагачувача з кількома поживними речовинами методом СЗГМ, і, як тільки збагачення повною мірою буде досягнуто, керуються рівнями АСК як критерієм для оцінки адекватності рівня білка. Якщо рівень АСК нижчий за попередньо визначене порогове значення (<10 мг/дл, відповідно до протоколу 2012 року), додають додатковий білок у формі білкової добавки. Якщо рівень АСК перевищує вказане значення, що свідчить про надмірний вміст білка (>16 мг/дл), то рівень збагачення знижують (таблиці 5 та 6).

Пороговий діапазон АСК для регулювання надходження білка обраний довільно в першому дослідженні (9–14 мг/дл) [24,64]. Коригуючи споживання білка відповідно до цих значень, дослідники помітили, що слід підвищувати рівень збагачення протягом довшого періоду збагачення; споживання білка не досягло рекомендованого рівня в перший тиждень збагачення. Виникла потреба удосконалити протокол, тому обережно запропонували лише невелике збіль-

шення. Порогові значення для АСК змінили на 10–16 мг/дл [13,24]. У таблицях 5 і 6 показано подробиці поточного режиму збагачення АСК. Збагачення методом РЗГМ починається як збагачення методом СЗГМ, коли об'єм молока, яке споживає дитина, досягає 50–80 мл/кг/добу за допомогою мультинутриєнтного збагачувача (рівень 0). Адекватність рівня білка оцінюється за допомогою визначення АСК двічі на тиждень. Екстрабілок додається у вигляді білкової добавки згідно з протоколом у 3 рівнях до 1,2 г на 100 мл ГМ (табл. 6).

J.C. Picaud та співавт. [52] у своєму нещодавньому ретроспективному дослідженні, проведеному серед передчасно народжених немовлят із вагою <1250 г при народженні, повідомили, що 1/3 немовлят із надзвичайно низькою вагою при народженні потребує додаткового білка, щоб доповнити стандартне збагачення для адекватного збільшення ваги. Відповідно до практики в їхніх ВІТН проводили щотижневі вимірювання рівнів сечовини та росту разом, щоб визначити потребу в додатковому білку. Вони підтвердили висновки S. Arslanoglu та співавт. [6] про те, що додаткове білкове споживання не тільки збільшує вагу, але й окружність голови. У двох обсерваційних дослідженнях дещо модифіковані форми збагачення методом РЗГМ були пов'язані як із кращим ростом, так і з кращими результатами розвитку нервової

системи. E. Ergenekon та співавт. у своєму ретроспективному дослідженні [24] повідомили про кращий ріст голови та збільшення ваги дуже передчасно народжених немовлят немовлят у ВІТН зі збагаченням методом РЗГМ. Це поліпшення росту було пов'язане зі значним покращенням показників Бейлі у скоригованому віці 18 місяців. Крім того, в обсерваційному дослідженні А. Biasini та співавт. [13] покращення росту з вищим споживанням білка в немовлят із ННВН було пов'язане з кращим нейророзвитком, оціненим за шкалою психічного розвитку Гріффітса (Griffiths Mental Development Scores) у скоригованому віці 12 місяців. Через 24 місяці передчасно народжені новонароджені з ВМГ, які споживали більше білка, мали вищі бали.

Нещодавно М. Mathes та співавт. [46] показали високу позитивну кореляцію між концентрацією сечовини в плазмі та фактичним споживанням білка і співвідношенням «сечовина-креатинін» у сечі. Вони припустили, що співвідношення «сечовина-креатинін» у сечі, як і концентрація сечовини в плазмі, може допомогти оцінити фактичний запас білка в передчасно народжених немовлят.

**Цільова фортифікація ГМ.** Концепція цільового збагачення полягає в аналізі макроеlementного складу ГМ і його збагаченні таким чином, щоб кожна дитина завжди отримувала ту кількість поживних речовин, яка пропонується в рекомендаціях для населення. Цей метод запропонований і досліджений уперше S. Polberger та співавт. у 1999 р. [53,64], названий «індивідуалізоване збагачення білком ГМ». У цьому дослідженні білок був єдиною поживною речовиною, яка розглядалася для доповнення на додаток до збагачення методом СЗГМ. Грудне материнське молоко періодично аналізували та визначали цільове споживання поживних речовин (білка), яке становило 3,5 г/кг/добу. Паралельно із запровадженням аналізаторів жіночого молока для дослідників і практичних лікарів-неонатологів стало можливим аналізувати та адаптувати вміст макроеlementів на основі аналізу ГМ у реальному часі. У своєму дослідженні V. De Halleux та співавт. [20] порівнювали стандартні та цільові (згадані авторами як «індивідуалізовані») підходи до збагачення; щоденний склад ГМ вимірювали аналізатором молока в середньому інфрачервоному діапазоні. Вони додали модульний жир до ГМ, щоб досягти цільового вмісту жиру 4 г/дл.

Додали збагачувач, щоб досягти споживання білка 4,3 г/кг/добу. У результаті варіабельність макроеlementів у підході «індивідуалізованих» значно зменшилася, але середнє споживання жиру становило 8,6 г/кг/добу, що перевищувало рекомендації (табл. 3). Збільшення ваги було вищим, ніж у групі збагачення, що передається СЗГМ, і було подібним до групи, яка отримувала штучне вигодовування. Дані щодо приросту окружності голови та лінійного росту не були показані. Використовуючи інший підхід, Hair та співавт. (2014) [30] у двоцентровому РКД вимірювали щільність енергії ГМ за допомогою аналізатора ближнього інфрачервоного діапазону. Немовлята отримували «вершки» (жир) з ГМ на додаток до збагачувача, отриманого з ГМ, якщо щільність енергії була <67 ккал/100 мл. Жир, отриманий з ГМ, був стандартизований до 25% ліпідів і містив 2,5 ккал/мл. Немовлята, рандомізовані до групи, яка отримувала жир з ГМ, показали кращий приріст ваги та зросту, порівняно з контрольною групою немовлят, які не отримували такого жиру. Однак дослідження перевірки за допомогою інфрачервоних аналізаторів показали, що вимірювання калорій не є достовірним через неможливість точного вимірювання лактози за допомогою цих пристроїв.

### Опис досліджень

Визначено три відповідні дослідження (систематичні огляди): V. Fabrizio та співавт. (2019) [25], M. Garland (2020) [27], (обидва — США), L. Young, N.D. Embleton (2013) [65] (Канада, Данія) (табл. 1). В огляді (V. Fabrizio та співавт. (2019) [25]) проведено порівняння трьох підходів до збагачення жіночого молока для передчасно народжених немовлят: стандартний, регульований і цільовий (S. Alan (2013) [1]; P.G. Radmacher (2017) [55]). Стандартне збагачення, як найчастіше використовуваний підхід, припускає, що все ГМ має середню калорійність і макроеlementний склад, а потім збагачується заздалегідь визначеною кількістю збагачувача. У разі регульованого збагачення додавання збагачувальних поживних речовин розраховується на основі метаболічної реакції немовляти на ентеральне споживання білка, що вимірюється АСК (S. Alan (2013) [1]). РЗГМ зазвичай підвищує вміст білка, якщо рівень АСК залишається низьким (S. Arslanoglu, (2019) [5]). ЦЗГМ індиві-

дуалізує потреби, використовуючи результати аналізу ГМ, зокрема, додаючи додаткові білки, жири або вуглеводи на основі вимірної концентрації макроелементів (S. Arslanoglu, 2019 [5]). Аналізатори молока оцінюють вміст у ГМ вуглеводів, жиру, білка, загальної кількості сухої речовини та енергії та можуть допомогти медичним працівникам задовольнити потреби немовлят, яким потрібні додаткові поживні речовини через передчасні пологи або інші захворювання. У 2018 р. Food and Drug Administration, США (FDA) схвалила аналізатор жіночого молока для клінічного використання. ВІТН мають включати аналізатори в клінічну практику (Wake Forest/Baptist Medical Center, 2018).

Дані L. Young, N.D. Embleton (2013) [64] (14 РКД і загалом 1071 немовля) свідчать, що збагачення кількома поживними речовинами (як енергією, так і білком, а також мінералами та вітамінами) приводить до невеликого, але статистично значущого зростання темпів збільшення ваги, зросту та окружності голови передчасно народжених дітей. Однак більшість досліджень повідомляють про параметри росту лише протягом короткострокових періодів дослідження під час первинного прийому новонароджених у відділення. Доступно дуже мало даних щодо результатів росту та розвитку, оцінених після дитинства, і вони не показують статистично значущих ефектів збагачення. Жодне з цих випробувань не повідомляє про дані щодо можливих довгострокових «запрограмованих» метаболічних або фізіологічних наслідків багатопоживних добавок у ранньому дитинстві. Метааналіз даних досліджень, які включали контрольну групу без мінеральних добавок для кісткової тканини, показує, що збагачення декількома поживними речовинами знижує рівень лужної фосфатази у сироватці крові, однак надає обмежені докази впливу на інші параметри мінералізації або здоров'я кісткової тканини. У цьому огляді не виявлені послідовні докази іншого потенціалу переваги або шкоди збагачення, включаючи відсутність даних, які б припускали, що збагачення підвищує ризик непереносимості харчування або НЕК у передчасно народжених дітей. Подальші випробування можуть бути зосереджені на немовлятах, які потребують додаткового харчування, наприклад, на тих, хто має обмежену здатність вигодуватися безросередньо з грудей. Обмежені наявні дані не надають переконливих доказів того, що го-

дування передчасно народжених немовлят ГМ, збагаченим багатьма поживними речовинами, порівняно з незбагаченим ГМ після виписки з лікарні впливає на важливі результати, зокрема, на темпи росту в дитинстві. Даних про довгострокове зростання немає. Збагачення ГМ для немовлят, які годуються безпосередньо з грудей, є складним із матеріально-технічної точки зору та може заважати грудному вигодовуванню. Останнє велике обмеження цього огляду полягає в тому, що більшість включених досліджень проведені в медичних закладах у країнах із високим рівнем доходу, і жодного — у місцевих громадах або країнах із низьким рівнем доходу. Таким чином, наведені докази можуть бути обмежено корисними для інформування про практику догляду в умовах обмежених ресурсів, де в усьому світі доглядають за більшістю передчасно народжених та дітей з низькою вагою при народженні.

**Раннє (РЗ) проти відстроченого збагачення (ВЗ):** проаналізовано та переглянуто в 5 відповідних дослідженнях, які включали 3 систематичні огляди та 2 РКД [3,16,36,54,60].

Переглянуто систематичний огляд W. Alyahya та співавт. (2019) [3]; основний висновок цього огляду полягає в тому, що немає достатніх доказів для оцінювання ефектів РЗ проти ВЗ жіночого молока в немовлят із дуже низькою вагою при народженні. Незважаючи на перевірку великої кількості міжнародних досліджень із використанням надійної стратегії пошуку, знайдено мало доказів щодо переваг РЗ порівняно з ВЗ. Кількість досліджень була невеликою, а визначення РЗ і ВЗ — різними. В одному з включених дослідів, проведених E.V. Shah та співавт. [57], первинним результатом були дні для досягнення повного об'єму годування. Вони показали, що середня кількість діб для досягнення повного годування та кількість випадків харчової непереносимості були подібними в групах РЗ та ВЗ. Існувала неузгодженість у визначеннях РЗ і пізніше або ВЗ між двома дослідженнями. У дослідженні E.V. Shah та співавт. [58] РЗ починався з 20 мл/кг/добу, а ВЗ — з 100 мл/кг/добу. Це дослідження не повідомляло про постнатальний вік, у якому розпочато збагачення. У дослідженні T.P. Alizadeh та співавт. [2] РЗ зазначене як «перше годування», а ВЗ починали з 75 мл/кг/добу. Перше годування описане як початок у «першу добу», як тропічне годування зі швидкістю, що залежить

від ваги при народженні та рівня зрілості. Автори повідомили, що середній постнатальний вік на момент введення збагачення в групі РЗ становив 3–7 діб. В обох дослідженнях немовлят годували виключно ГМ. У дослідженні E.V. Shah та співавт. [58] немовлят годували як власним, так і донорським жіночим молоком. Немовлята в групі ВЗ отримували більшу частку донорського жіночого молока, ніж діти в групі РЗ (67% проти 54%), але не повідомлялося, чи було це статистично значущим. У дослідженні R.K. Hustona та співавт. [33] немовлят годували лише материнським молоком. В обох дослідженнях використовували збагачувач на основі молока великої рогатої худоби, а метод збагачення полягав у додаванні стандартної кількості для всіх немовлят, а не в індивідуальному підході.

У систематичному огляді M.H. Premkumar та співавт. (2019) [54] збагачувачі, отримані з жіночого молока, не покращували ріст, не зменшували непереносимість їжі, не впливали на ранній неонатальний сепсис або смертність. Не виявлено достатніх доказів оцінки збагачувача, отриманого з людського молока, і збагачувача, отриманого з молока великої рогатої худоби, у передчасно народжених немовлят, яких годували виключно ГМ. Докази з низьким рівнем достовірності, отримані в одному дослідженні, вказали на те, що в передчасно народжених немовлят, які харчувалися тільки ГМ, збагачувачі, отримані з людського молока, порівняно зі збагачувачами, отриманими з молока великої рогатої худоби, не змінили ризик НЕК, смертність, харчову непереносимість, інфекції або покращили зростання.

Деякі опубліковані дослідження, які не відповідали нашим критеріям включення, показали певні переваги РЗ. В одному обсерваційному дослідженні порівнювали РЗ (80 мл/кг/добу) з ВЗ (160 мл/кг/добу) у пізніх передчасно народжених немовлят і виявили, що немовлята в групі РЗ швидше відновлювали вагу при народженні та мали менше випадків харчової непереносимості [2,34]. Клінічне випробування, проведене S. Sullivan та співавт. [59] (яке не розроблено для порівняння РЗ проти ВЗ) показало, що фортифікація збагачувачем на основі людського молока переносилася при дозі 40 мл/кг/добу. Обсерваційне дослідження, проведене S. Tillman та співавт. [62], показало, що РЗ (від першого годування) покращує мі-

нералізацію кісток (знижує лужну фосфатазу) і не має вищих рівнів непереносимості годування. Тим не менш, належні РКД, призначені для оцінки ефективності та безпеки РЗ у немовлят із високим ризиком, необхідні для інформування практики годування. Незважаючи на те, що оптимізація харчування для передчасно народжених немовлят є перевагою з точки зору покращення короткострокового росту, усе ще бракує доказів щодо довгострокових переваг збагачення ГМ. Нещодавно опублікований Кокранівський метааналіз, у якому порівнювалися результати росту та розвитку від використання збагаченого ГМ проти незбагаченого ГМ, виявив недостатньо даних, щоб зробити будь-які значущі висновки [16,29]. Незважаючи на сувору методологію пошуку, автори дійшли висновку, що існує обмежена кількість доказів для оцінки переваг збагачення кількома поживними речовинами ГМ порівняно з незбагаченим ГМ. Можна зробити висновок, що наявні дані не дають чітких рекомендацій щодо оптимального часу початку збагачення. Потрібні подальші масштабніші РКД для порівняння ефекту РЗ і ВЗ. Майбутні дослідження повинні вимірювати основні результати, важливі як для батьків, так і для медичних працівників, щоб дозволити порівнювати та об'єднувати різні результати [19,62].

### Рекомендації

Запропоновано різні стратегії для поліпшення росту передчасно народжених дітей, які отримують ГМ, у лікарні. Дослідження, наведені в таблиці 1, де ці стратегії порівнювалися зі стандартним збагаченням, були порівнянними з точки зору критеріїв включення та виключення, гестаційного віку немовлят і використання виключно жіночого молока. Вони відрізнялися за кількістю обстежених при народженні, часом стандартного збагачення, загальним об'ємом отриманого жіночого молока, тривалістю дослідження, типом використовуваного збагачувача та модульних добавок. Незважаючи на цю неоднорідність, заслуговує на увагу те, що найкращі результати спостерігалися щодо поліпшення росту окружності голови та зросту, і насамперед у менших, більш незрілих передчасно народжених дітей. Важливість цього факту потребує подальшого дослідження, оскільки, по-перше, окружність голови та зріст можуть бути індикаторами зростання безжирової маси тіла, по-дру-

ге, менші, більш незрілі передчасно народжені діти також є найбільш уразливими з точки зору порушення нейрокогнітивного розвитку. Важлива відмінність між цими дослідженнями стосується параметрів, за якими повідомлялося про зростання в лікарні, починаючи від зростання в одиницях/маси тіла/добу до індексів росту та швидкості. У цьому відношенні нещодавно опубліковані матеріали Конференції з розвитку консенсусу заявили, що «...метою постнатального росту є не втрата більш ніж 1 СВ у вазі та окружності голови від народження до виписки». Ця рекомендація передбачає перевагу індексів зростання, які виражаються через Z-показники. Інша рекомендація вищезазначеної Консensusної конференції розвитку полягає в тому, що стандартне збагачення повинно бути обов'язковим для всіх немовлят із вагою при народженні <1800 г, якщо це не призводить до належного росту, слід розглянути індивідуальне збагачення (цільове або регульоване). Для застосування в умовах обмежених ресурсів вага при народженні <1500 г може вважатися пороговою для стандартного збагачення, оскільки це вага, рекомендована іншими авторами, включаючи ААР. Для передчасно народжених немовлят, у яких стандартне збагачення не призводить до достатнього росту в лікарні, можна розглянути стратегії коригованого та суперзбагачення. Через високу вартість і необхідність наявності працівників, які здійснюють цільову фортифікацію, це не буде прийнятним варіантом в умовах обмежених ресурсів. Слід зосередитися на досягненні рекомендованого співвідношення білка та енергії. Протоколи слід розробляти з урахуванням поточного стану відділень для новонароджених, де переповненість і нестача персоналу часто є реальністю. Суттєвим елементом будь-якої стратегії збагачення має бути стимулювання використання ГМ, особливо ВММ для немовлят, які народилися передчасно.

### Висновки

Наявні докази свідчать, що ГМ є найкращою поживною речовиною, яка унікально підходить не лише для доношених, але й для передчасно народжених дітей, приносить користь для здоров'я як у короткостроковій та довгостроковій перспективі, у тому числі захищає від ускладнень у ВІГН, таких як НЕК, ретинопатія новонароджених (РПН), сепсис, бронхо-легенева

дисплазія (БЛД) і нейрокогнітивне поліпшення. Тому це перший вибір при вигодовуванні передчасно народжених дітей.

Незбагачене ГМ не забезпечує достатньої кількості поживних речовин крихітним немовлятам, якщо їх годують у звичайних об'ємах. Щоб запобігти ЗПР, яка пов'язана із негативним нейрокогнітивним результатом, і щоб уникнути певного дефіциту поживних речовин, необхідне збагачення ГМ.

Методи фортифікації, які використовуються наразі: А. Стандартна фортифікація, В. Індивідуальна фортифікація: «Регульована фортифікація» та «Цільова фортифікація».

Незважаючи на збагачення методом СЗГМ, багато новонароджених із ННВН продовжують зростати неоптимально. Необхідна оптимізація фортифікації ГМ.

Показано, що збагачення методом РЗГМ поліпшує споживання білка, соматичний ріст і ріст голови, і, здається, це практичний метод оптимізації збагачення ГМ. Оскільки рівень сечовини в сироватці крові регулярно перевіряється в передчасно народжених дітей у лікарнях, збагачення РЗГМ може бути реалізовано, якщо встановлено відповідні протоколи. Такі протоколи слід розробляти з урахуванням поточного стану відділень для новонароджених, де переповненість і недостатня кількість персоналу часто є реальністю.

Цілеспрямована фортифікація, яка є реальною та ефективною в деяких дослідженнях, потребує вдосконалення.

Ще одним важливим питанням є підвищення якості фортифікаторів на основі ГМ. Незважаючи на те, що збагачувач на основі ГМ здається багатообіцяючим, і деякі дослідження свідчать про переваги з точки зору профілактики захворюваності та смертності, коли немовлят годують виключно на основі жіночого молока з використанням цих продуктів, все ще існують занепокоєння щодо ефективності, безпечності та етичних питань.

Слід зосередитися на досягненні рекомендованого співвідношення білка та енергії.

Не виявлено переконливих доказів щодо підтримки використання гідролізованого білка у збагачувачах.

Немає одностайної думки щодо харчування після виписки. Дослідження, які оцінювали збагачення ГМ після виписки, не показали його шкідливого впливу на подаль-

ше грудне вигодовування і навіть припустили деякі переваги.

Існує мало доказів того, що раннє введення збагачення ГМ порівняно з пізнім збагаченням впливає на такі важливі результати, як раннє зростання.

Немає переконливих доказів того, що збагачувачі на основі жіночого молока в передчасно новонароджених дітей, які вигодовуються виключно ГМ, впливають на віддалені результати.

Є обмежені докази того, що збагачувач на основі коров'ячого молока, який використовується разом із жіночим молоком і сумішшю на

основі суміші, піддає немовля вищому ризику розвитку НЕК.

Існує певна потреба в додаткових дослідженнях, які б включали також довгострокові результати, щоб визначити, чи поліпшується стан здоров'я новонароджених і дітей раннього віку і разі використання збагачувачів на основі жіночого молока.

**Подяка Річарду Джеймсу**, керівнику біомедичної бібліотеки Школи медсестер Пенсильванського університету, США за допомогу в пошуку літературних джерел.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alan S, Atasay B, Cakir U, Yildiz D, Kilic A, Kahvecioglu D et al. (2013). An intention to achieve better postnatal in-hospital-growth for preterm infants: adjustable protein fortification of human milk. *Early Hum Dev.* 89: 1017–1023. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.015.
- Alizadeh TP, Sajjadian N, Asgharyan FM, Shariat M. (2017, Nov 27). Is early breast milk fortification more effective in preterm infants?: a clinical trial. *J Perinat Med.* 45 (8): 953–957.
- Alyahya W, Simpson J, Garcia AL, Mactier H, Edwards ChA. (2020). Early versus Delayed Fortification of Human Milk in Preterm Infants: A Systematic Review. *Neonatology.* 117(1): 24–32. doi: 10.1159/000501279.
- Arslanoglu S, Bertino E, Coscia A, Tonetto P, Giuliani F, Moro GE. (2012). Update of adjustable fortification regimen for preterm infants: a new protocol. *J Biol Regul Homeost Agents.* 26; Suppl 3: 65–67.
- Arslanoglu S, Boquien CY, King C et al. (2019). Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Front Pediatr.* 7: 76. Published 2019 Mar 22. doi: 10.3389/fped.2019.00076.
- Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V et al. (2013). ESPGHAN Committee on Nutrition. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 57: 535–542. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a3af0a.
- Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, The WAPM Working Group On Nutrition. (2010). Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med.* 38: 233–238. PMID: 20184400 doi: 10.1515/jpm.2010.073
- Arslanoglu S. (2015). IV. Individualized fortification of human milk: adjustable fortification. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 61 (1): S4–5. doi: 10.1097/01.mpg.0000471452.85920.4d.
- Ballard O, Morrow AL. (2013). Human milk composition. *Pediatr Clin North Am.* 60(1): 49–74.
- Bertino E, Cavallarin L, Cresi F, Tonetto P, Peila C, Ansaldi G et al. (2019). A Novel Donkey Milk-derived Human Milk Fortifier in Feeding Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *JPGN.* 68: 116–123.
- Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Dhanireddy R. (2016). Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol.* 36: 913–920. doi: 10.1038/jp.2016.98.
- Bhatia J. (2013). Human Milk and the Premature Infant. *Ann Nutr Metab.* 62; Suppl 3: 8–14.
- Biasini A, Monti F, Laguardia MC, Stella M, Marvulli L, Neri E. (2018). High protein intake in human/maternal milk fortification for  $\leq 1250$  gr infants: intrahospital growth and neurodevelopmental outcome at two years. *Acta Biomed.* 88: 470–476. doi: 10.23750/abm.v88i4.5316.
- Brown JV, Lin L, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. (2020). Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 6: CD000343. doi: 10.1002/14651858.CD000343.
- Buffin R, Decullier E, De Halleux V, Loys CM, Hays S, Studzinsky F et al. (2017). Assessment of human milk composition using mid-infrared analyzers requires calibration adjustment. *J. Perinatol.* 37: 552–557. doi: 10.1038/jp.2016.230.
- Bulut O, Coban A, Uzunhan O, Ince Z. (2020). Effects of Targeted Versus Adjustable Protein Fortification of Breast Milk on Early Growth in Very Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *Nutr Clin Pract.* 35(2): 335–343. doi: 10.1002/ncp.10307.
- Burjonrappa SC, Crete E, Bouchard S. (2010). The role of amniotic fluid in influencing neonatal birth weight. *J Perinatol.* 30: 27–29.
- Colaizy TT, Carlson S, Saftlas AF, Morriss FH. (2012). Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: A retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 12: 124.
- Darrow CJ, Bai-Tong SS, Kang EM, Thompson CL, Walsh MC. (2020). Use of acidified versus non-acidified liquid human milk fortifier in very low birth weight infants: A retrospective comparison of clinical outcomes. *J Neonatal Perinatal Med.* 13(1): 71–79. doi: 10.3233/NPM-180188.
- De Halleux V, Pieltain C, Senterre T et al. (2019). Growth Benefits of Own Mother's Milk in Preterm Infants Fed Daily Individualized Fortified Human Milk.

- Nutrients. 11(4): 772. Published 2019 Apr 3. doi: 10.3390/nu11040772.
21. De Halleux V, Pieltain C, Senterre T, Rigo J. (2017). Use of donor milk in the neonatal intensive care unit. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 22: 23–29.
  22. Dicky O, Ehlinger V, Montjoux N, Gremmo-Féger G, Sizun J, Rozé JC et al. (2017). Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 106: 755–762. doi: 10.1111/apa.13757.
  23. Eidelman Al. (2012). Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeeding Med.* 7: 323e4. doi: 10.1089/bfm.2012.0067.
  24. Ergenekon E, Soysal Ş, Hirfanoğlu I, Baş V, Gücüyener K, Turan Ö et al. (2013). Short- and long-term effects of individualized enteral protein supplementation in preterm newborns. *Turk J Pediatr.* 55: 365–370.
  25. Fabrizio V, Trzaski JM, Brownell EA, Esposito P, Lainwala S, Lussier MM, Hagadorn JI. (2020). Individualized versus standard diet fortification for growth and development in preterm infants receiving human milk. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 11: CD013465. doi: 10.1002/14651858.CD013465.
  26. Fusch G, Kwan C, Kotrri G, Fusch C. (2017). “Bed Side” human milk analysis in the neonatal intensive care unit: a systematic review. *Clin Perinatol.* 44: 209–267. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.001.
  27. Garland M. (2020). Targeted Fortification of Donor Breast Milk in Preterm. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04294368.* URL: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04294368>.
  28. Ginovart G, Gich I, Gutiérrez A, Verd S. (2017, Aug). A Fortified Donor Milk Policy is Associated With Improved In-Hospital Head Growth and Weight Gain in Very Low-Birth-Weight Infants. *Advances in Neonatal Care.* 17; 4: 250–257. doi: 10.1097/ANC.0000000000000387.
  29. Gupta V, Rebekah G, Sudhakar Y, Santhanam S, Kumar M, Thomas N. (2020, Aug). A randomized controlled trial comparing the effect of fortification of human milk with an infant formula powder versus unfortified human milk on the growth of preterm very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 33 (15): 2507–2515. doi: 10.1080/14767058.2018.1554046
  30. Hair AB, Blanco CL, Moreira AG, Hawthorne KM, Lee ML, Rechtman DJ, Abrams SA. (2014, Nov). Randomized Trial of Human Milk Cream as a Supplement to Standard Fortification of an Exclusive Human Milk-Based Diet in Infants 750–1250 g Birth Weight. *The Journal of Paediatric.* 165; 5: 915–920. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.005>.
  31. Hay WW, Ziegler EE. (2016). Growth failure among preterm infants due to insufficient protein is not innocuous and must be prevented. *J Perinatol.* 36: 500–502. doi: 10.1038/jp.2016.85.
  32. Hopperton KE, O'Connor DL, Bando N, Conway AM, Ng DNV, Kiss A et al. (2019). Nutrient Enrichment of Human Milk with Human and Bovine Milk-Based Fortifiers for Infants Born <1250 g: 18-Month Neurodevelopment Follow-Up of a Randomized Clinical Trial. *Curr Dev Nutr.* 3: nzz129. NCT02137473.
  33. Hustona RK, Leeb ML, Rider ED, Stawarzd ML, Hedstrom DM, Pencef MM et al. (2019). Early fortification of enteral feedings for infants <1250 grams birth weight receiving a human milk diet including human milk based fortifier. *J. of Neonatal-Perinatal Medicine.* 13(2): 215–221. doi: 10.3233/NPM-190300.
  34. Jensen GB, Ahlsson F, Domellöf M et al. (2021). Nordic study on human milk fortification in extremely preterm infants: a randomised controlled trial — the N-forte trial. *BMJ Open.* 11: e053400. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053400.
  35. Kemp JE, Wenhold FAM. (2016). Human milk fortification strategies for improved in-hospital growth of preterm infants. *South African Journal of Clinical Nutrition.* 29; 4: 157–164. doi: 10.1080/16070658.2016.1217646.
  36. Khan Z, Morris N, Unterrainer H, Haiden N, Holasek SJ, Urlesberger B. (2018). Effect of standardized feeding protocol on nutrient supply and postnatal growth of preterm infants: A prospective study. *J Neonatal Perinatal Med.* 11(1): 11–19. doi: 10.3233/NPM-18179.
  37. Kim JA, Chan CS, Vaucher YE et al. (2013). Challenges in the practice of human milk nutrition in the neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev.* 89: S25–S38.
  38. Kleinman RE, Greer FR. (2013). *Pediatric Nutrition. Handbook, ed 7.* Elk Grove Village/IL, American Academy of Pediatrics.
  39. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. (2014). Recommended nutrient intake levels for stable, fully enteral fed very low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet.* 110: 297–299. doi: 10.1159/isbn.978-3-318-02641-2.
  40. Kreins N, Buffin R, Michel-Molnar D, Chambon V, Pradat P, Picaud JC. (2018). Individualized fortification influences the osmolality of human milk. *Frontiers Pediatr.* 6: 322. doi: 10.3389/fped.2018.00322.
  41. Kumar M, Upadhyay J, Basu S. (2021, Jan). Fortification of Human Milk with Infant Formula for Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Systematic Review. *Indian Pediatrics.* 58: 253–258. doi: 10.1007/s13312-021-2166-x.
  42. Kumar RK, Singhal A, Vaidya U, Banerjee S, Anwar F, Rao S. (2017). Optimizing nutrition in preterm low birth weight infant -Consensus Summary. *Front Nutr.* 26: 20. doi: 10.3389/fnut.2017.00020.
  43. Madore LS, Bora S, Erdei C, Jumani T, Dengos AR, Sen S. (2017). Effects of Donor Breastmilk Feeding on Growth and Early Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants: An Observational Study. *Clin. Ther.* 39: 1210–1220.
  44. Maffei D, Schanler RJ. (2017). Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing colitis. *Semin Perinatol.* 41: 36–40. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.016.
  45. Maly J, Burianova I, Vitkova V, Ticha E, Navratilova M, Cermakova E, PREMATURE MILK study group. (2019). Preterm human milk macronutrient concentration is independent of gestational age at birth. *Arch Dis Child Fatal Neonatal Ed.* 104: F50–56. doi: 10.1136/archdischild-2016-312572.
  46. Mathes M, Maas C, Bleeker C, Vek J, Bernhard W, Peter A et al. (2018). Effect of increased enteral protein intake on plasma and urinary urea concentrations in preterm infants born at <32 weeks gestation and <1500 g birth weight enrolled in a randomized controlled trial — a secondary analysis. *BMC Pediatr.* 18: 154. doi: 10.1186/s12887-018-1136-5.
  47. McLeod G, Sherriff J, Hartmann PE, Nathan E, Geddes D, Simmer K. (2016). Comparing different methods of human breast milk fortification using measured v. assumed macronutrient composition to target reference growth: A randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 115: 431–439.

48. Miller EM, Aiello MO, Fujita M, Hinde K, Milligan L, Quinn EA. (2013). Field and laboratory methods in human milk research. *American Journal of Human Biology*. 25: 1–11.
49. Mimouni FB, Lubetzky R, Yochpaz S, Mandel D. (2017). Preterm human milk macronutrient and energy composition: a systematic review and metaanalysis. *Clin Perinatol*. 44: 165–172. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.010 93.
50. Mimouni FB, Nathan N, Ziegler EE, Lubetzky R, Mandel D. (2017). The use of multinutrient human milk fortifiers in preterm infants: a systematic review of unanswered questions. *Clin Perinatol*. 44: 175–178. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.011.
51. Moro GE, Arslanoglu S, Bertino E, Corvaglia L, Montirosso R, Picaud JC, Ziegler EE. (2015). XII. Human Milk in Feeding Premature Infants: Consensus Statement. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 61; Suppl 1: S16–S19.
52. Picaud JC, Houeto N, Buffin R, Loys CM, Godbert I, Haÿs S. (2016). Additional protein fortification is necessary in extremely low-birth-weight infants fed human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 63: 103–105. doi: 10.1097/MPG.0000000000001142.
53. Polberger S, Raiha NCR, Juvonen P, Moro GE, Minoli I, Warm A. (1999). Individualized protein fortification of human milk for preterm infants: comparison of ultrafiltrated human milk protein and a bovine whey fortifier. *JPediatr Gastr Nutr*. 29: 3328. doi: 10.1097/00005176-199909000-00017.
54. Premkumar MH, Pammi M, Suresh G. (2019). Human milk-derived fortifier versus bovine milk-derived fortifier for prevention of mortality and morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 11: CD013145. doi: 10.1002/14651858.CD013145.pub2.
55. Radmacher PG, Adamkin DH. (2017). Fortification of human milk for preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 22: 30–35. doi: 10.1016/j.siny.2016.08.004.
56. Rochow N, Fusch G, Choi A, Chessell L, Elliott L, McDonald K et al. (2013). Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J. Pediatr*. 163: 1001–1007.
57. Schulz EV, Murphy HJ, Taylor SN. (2018). Sooner or later: does early human milk fortification improve outcomes? *Journal of Perinatology*. 38: 311–314.
58. Shah SD, Dereddy N, Jones TL, Dhanireddy R, Talati AJ. (2016, Jul). Early versus Delayed Human Milk Fortification in Very Low Birth Weight Infants-A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 174: 126–131.e1.
59. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U et al. (2010, Apr). An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 156 (4): 562–567.e1.
60. Thanigainathan S, Abiramalatha T. (2020). Early fortification of human milk versus late fortification to promote growth in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 7: CD013392. doi: 10.1002/14651858.CD013392.
61. Thoene M, Hanson C, Lyden E, Dugick L, Ruybal L, Anderson-Berry A. (2014). Comparison of the effect of two human milk fortifiers on clinical outcomes in premature infants. *Nutrients*. 6(1): 261–275. Published 2014 Jan 3. doi: 10.3390/nu6010261.
62. Tillman S, Brandon DH, Silva SG. (2012, Jul). Evaluation of human milk fortification from the time of the first feeding: effects on infants of less than 31 weeks gestational age. *J Perinatol*. 32 (7): 525–531.
63. WHO. (2013). Part I. Recommendations, rationale and evidence for nutrition actions; in *World Health Organization: Essential Nutrition Actions: Improving Maternal, Newborn, Infant and Young Child Health and Nutrition*. Geneva, WHO.
64. Young L, Embleton ND, McCormick FM, McGuire W. (2013). Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2: CD004866. Published 2013 Feb 28. doi: 10.1002/14651858.CD004866.pub4.
65. Ziegler EE. (2014). Human milk and human milk fortifiers. *World Rev Nutr Diet*. 110: 215–227. doi: 10.1159/000358470 45.

**Відомості про авторів:**

**Костюк Олена Олександрівна** — к. мед. н., доц. каф. неонатології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3115-9260>.

**Спатц Діана Л. (Diane L. Spatz, PhD, RN-BC, FAAN)** — доктор філософії, RN-BC, FAAN, проф. перинатального медсестринства; проф. дієтології Школи медсестринства Хелен М. Ширер — Університету Пенсільванії; дослідник та менеджер Програми лактації та клінічний координатор Банку донорського материнського молока Дитячої лікарні Філадельфії (СНОР), Філадельфія, Пенсильванія, США. Address correspondence to: [spatz@nursing.upenn.edu](mailto:spatz@nursing.upenn.edu).

**Шуцько Єлизавета Євгенівна** — чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., зав. каф. неонатології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38(044) 236-09-61. <http://orcid.org/0000-0002-4883-2549>.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.