

## Вплив підвищеного споживання білка та дотації L-карнітину на результати виходжування доношених новонароджених в інтенсивній терапії

I. O. Anikin<sup>1</sup> \*A,B,C,D,F, L. S. Stryzhak<sup>1</sup> B,C,E

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Вивчили можливості підвищеної дотації протеїнів і L-карнітину в доношених новонароджених із захворюваннями перинатального періоду для покращення результатів інтенсивної терапії.

**Мета роботи** – оцінити вплив короткотривалого підвищеного споживання білка доношеними новонародженими та дотації L-карнітину на основні показники ефективності лікування у відділенні інтенсивної терапії.

**Матеріали та методи.** Для перевірки впливу запропонованого методу харчування новонароджених у дослідження залучили 59 доношених дітей, яких рандомно поділили на дві групи. Діти першої групи (n = 30) отримували стандартне харчування молоком матері або формулою, пацієнти другої групи (n = 29) одержували фортифікований білковою добавкою харчовий продукт і дотацію L-карнітину протягом перебування в лікарні.

**Результати.** Немовлята обох груп мали статистично зіставні антропометричні характеристики на початку дослідження. Пропорції дітей обох статей відповідали межам 50 % перцентилію. Починаючи з третього тижня, споживання калорій у групі стандартного харчування (СХ) та групі збагачення (ГЗ) становило 111,83 ± 7,19 ккал/кг/добу та 113,44 ± 5,61 ккал/кг/добу відповідно, p = 0,0667. На 1 г білка діти у ГЗ споживали кількість небілкових калорій на рівні 28,68 (27,50; 29,80) ккал/кг/добу, а пацієнти із групи СХ – 42,37 (41,60; 38,00) ккал/кг/добу (U = 28,0000, p = 0,0001). Дотація карнітину в ГЗ сприяла підвищенню рівня вільного карнітину в зразках плазми крові, що одержали безпосередньо перед випискою дітей додому.

Загалом запропонована стратегія харчування сприяла поліпшенню показників фізичного розвитку малюків, статистично вірогідно швидшому відновленню маси тіла в групі фортифікації. Так, узагальнений показник маси тіла дітей із ГЗ становив 3966,90 ± 439,08 г, а в групі СХ – 3554,62 ± 452,28 г (p = 0,0033). Встановили, що діти, які споживали більше білка, були раніше переведені з відділення інтенсивної терапії (10,00 (8,00; 12,00) дня проти 12,00 (11,00; 16,00) дня, U = 235,00, p = 0,0024); раніше виписані зі стаціонара (21,00 (19,00; 27,00) дня проти 26,50 (22,00; 31,00) дня, U = 267,00, p = 0,0109).

Запропонована стратегія безпечна. Це підтверджено нормальними рівнями фенілаланіну та сечовини на всіх етапах обстеження дітей.

**Висновки.** Короткотривале підвищене споживання білка на тлі дотації карнітину сприяє покращенню результатів фізичного розвитку новонароджених і показників перебування у стаціонарі та відділенні інтенсивної терапії. Актуальними є дослідження з більшою кількістю учасників і катанестичне спостереження за дітьми.

### Ключові слова:

діти, харчування, інтенсивна терапія, білок, новонароджений.

### Патологія. 2023.

Т. 20, № 3(59),  
С. 271-280

### \*E-mail:

anikin1974@ukr.net

## The influence of increased protein intake and L-carnitine supply on the outcomes of term newborns in intensive therapy

I. O. Anikin, L. S. Stryzhak

We studied the possibilities of increased protein and L-carnitine supplementation in full-term newborns with perinatal diseases to improve the results of intensive care.

**Aim:** to assess the impact of short-term increased protein consumption and L-carnitine supplementation by full-term newborns on the main indicators of treatment effectiveness in the intensive care unit.

**Materials and methods.** To check the impact of the proposed method of feeding newborns, the life indicators of 59 full-term children, who were randomly divided into two groups, were studied. The first group (n = 30) received standard nutrition with mother's milk or formula, the second group (n = 29) received a food product fortified with a protein supplement and a subsidy of L-carnitine during hospital stay.

**Results.** Infants of both groups had statistically equivalent anthropometric characteristics at the beginning of the study. The proportions of infants of both sexes were within the 50 % percentile. Starting from the third week, caloric intake for the standard diet group (SG) and the enrichment group (FG), respectively, was 111.83 ± 7.19 kcal/kg/day, against 113.44 ± 5.61 kcal/kg/day, p = 0.0667. Per 1 g of protein, children in the FG group had amount of non-protein calories as 28.68 (27.50; 29.80) kcal/kg/day, compared to the indicator in the SG group of 42.37 (41.60; 38.00) kcal/kg/day, with U = 28.0000; p = 0.0001. Carnitine supplementation in the FG group led to an increase in the level of free carnitine in the last blood plasma samples, before the children were discharged home.

### Key words:

children, nutrition assessment, intensive care, protein, newborn.

Pathologia, 2023.  
20(3), 271-280

In general, the proposed nutrition strategy was accompanied by better indicators of the physical development of children, and a statistically probable faster recovery of body weight in the fortification group. Thus, the generalized indicator of body weight of children of the SG group was  $3966.90 \pm 439.08$  g, compared to the FG group of  $3554.62 \pm 452.28$  g, with  $p = 0.0033$ . In general, children who consumed more protein were transferred from the intensive care unit earlier – 12.00 (11.00; 16.00) days, against 10.00 (8.00; 12.00) days, with  $U = 235.00$ ;  $p = 0.0024$ ; previously discharged from the hospital – 26.50 (22.00; 31.00) days, against 21.00 (19.00; 27.00) days, with  $U = 267.00$ ,  $p = 0.0109$ .

This strategy proved to be safe, as confirmed by normal levels of phenylalanine and urea at all stages of the examination of children.

**Conclusions.** Short-term increased protein consumption against the background of carnitine supplementation improves the results of physical development of newborns and indicators of hospitalization and intensive care unit stay. Larger studies and catamnestic observation of children are needed.

Протягом останніх двадцяти років учені з багатьох країн світу здійснюють дослідження для пошуку оптимальної програми харчування дітей перших двох років життя. Особливої уваги потребує нутритивна підтримка новонароджених, які знаходяться в періоді пластичного розвитку. Доведено, що затримка фізичного розвитку в цьому віці асоціюється з негативними наслідками неврологічного прогресу дітей. Особливо актуальним це є для передчасно народжених дітей із низькою масою тіла [1,2].

Показовим щодо неврологічних наслідків є відставання приросту об'єму голови щодо перцентильних кривих, які розроблені на підставі фізіологічного розвитку плодів і малюків першого року життя [3]. Вторинним ефектом, що пов'язаний із пошуками оптимального складу макронутрієнтів у харчуванні, є метаболічне програмування тривалого фізичного розвитку та складу тіла малюків. Експериментальні дослідження надали особливо переконливі докази щодо програмування виникнення ожиріння та пов'язаних із ним неінфекційних захворювань у дорослому віці (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія тощо) [4,5]. Зауважимо, що в усіх попередніх дослідженнях вивчали надмірне споживання нутрієнтів здоровими новонародженими, які не мали обмежень або харчувалися з перших годин після народження [5].

Чинні рекомендації щодо стратегії нутритивної підтримки новонароджених у загальній популяції дають змогу отримати задовільні результати. Втім, незважаючи на дотримання рекомендацій щодо харчування новонароджених, відставання в розвитку, пов'язане з нутритивною недостатністю, виявляють у малюків, які потребують тривалої інтенсивної терапії через захворювання перинатального періоду. Про це свідчать звіти відділень інтенсивної терапії новонароджених.

Доведено, що у критично хворих дітей першого року життя короткотривале підвищене споживання білка й енергії сприяє швидшому одужанню [6]. Фактори, що перешкоджають повноцінному харчуванню, добре відомі: порушення внутрішньоклітинної передачі сигналів інсуліну, порушення поглинання глюкози та зниження рівня працездатності мітохондрій під час критичного захворювання. Ці механізми притаманні новонародженим та зумовлюють підвищений катаболізм білків і потребу в додатковій енергії для подолання захворювань [7,8,12].

У багатьох обсерваційних дослідженнях та опитуваннях щодо харчування в недоношених і доношених немовлят, які одержують лікування внаслідок критичних захворювань, показано: призначене і фактично

доставлене споживання нутрієнтів зазвичай нижче за рекомендоване, а кумулятивний дефіцит білка й енергії може становити до 40–45 % протягом усієї госпіталізації [7]. Ці особливості корелюють із тривалістю потреби в штучній вентиляції легень.

Відомо, що під час критичної хвороби деградація білка посилюється. Вивільнення цитокінів, кортизол і гормон росту спричиняють протеоліз скелетних м'язів так, що специфічні амінокислоти можуть бути перенаправлені та використані як субстрати для глюконеогенезу в печінці. Це може відігравати важливу роль у затримці росту немовлят з обмеженими запасами білка та енергії [7]. Загально визнаною стратегією, що спрямована на покращення фізичного розвитку малюків, є забезпечення достатньою кількістю протеїнів у грудному молоці або формулі для годування і доношених, і передчасно народжених дітей. Харчові протеїни забезпечують незамінні амінокислоти для синтезу білка, що необхідний для росту.

Норми споживання протеїну та стратегії підвищення вмісту білка щодо протокольних рекомендацій залишаються предметом наукового пошуку [9]. Передусім проблема актуальна для дітей, які народилися з масою тіла менше ніж 1500 г, і лише обмежене коло досліджень присвячене пошуку оптимального споживання протеїну в доношених дітей [4,10].

Доведено, що підвищене споживання білка з достатнім енергетичним забезпеченням сприяє анаболізму в недоношених немовлят, у новонароджених із хірургічними проблемами та дітей з опіками. Еталонну потребу в споживанні протеїнів доношеними у першій місяць життя, згідно з останнім систематичним оглядом, визначають на рівні в 2,5 г/кг ваги на добу. Втім діти, які мають захворювання перинатального періоду, потребують більшої дотації енергії та протеїну, мають проблеми з харчуванням [11,12].

Ще одна стратегія, що протягом останніх років стала предметом досліджень, – покращення результатів виходжування новонароджених шляхом дотації L-карнітину в програмі нутритивної підтримки. Він відіграє важливу роль в окисненні жирних кислот шляхом полегшення транспортування довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану. Отримана енергія може сприяти покращенню синтезу протеїнів.

Карнітин – умовно незамінна поживна речовина, що міститься в жіночому молоці, її додають до дитячої формули. Більшість досліджень, що здійснені раніше в недоношених новонароджених, не довели поліпшення результатів лікування малюків, крім збільшеного вмісту карнітину в плазмі крові. Однак останнім часом з'яви-

лися дані щодо позитивної кореляції між споживанням карнітину за розміром головного мозку та фізичним розвитком дітей [13]. Досліджень за участю народжених у строк дітей, які потребували інтенсивної терапії, майже не здійснювали.

Отже, оптимізація нутритивної підтримки доношених новонароджених шляхом підвищеної дотації білка з L-карнітином є перспективним напрямом наукового пошуку в галузі неонатальної інтенсивної терапії.

## Мета роботи

Оцінити вплив короткотривалого підвищеного споживання білка доношеними новонародженими та дотації L-карнітину на основні показники ефективності лікування у відділенні інтенсивної терапії.

## Матеріали і методи дослідження

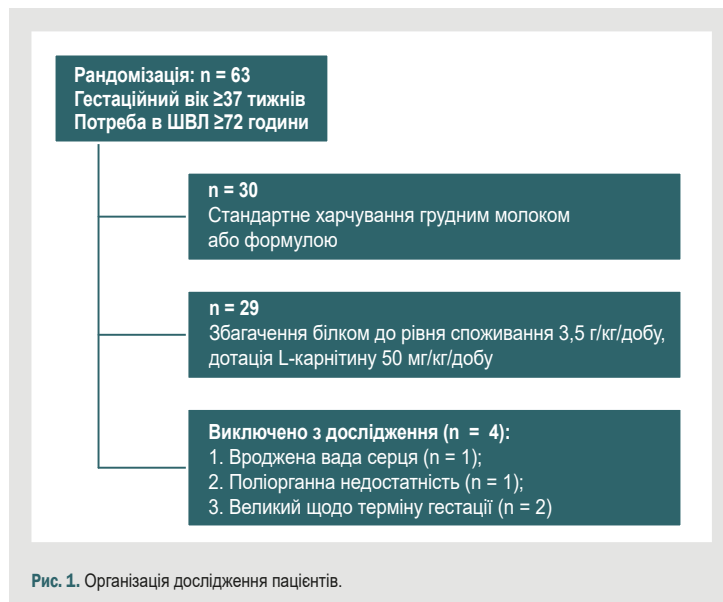
Наша гіпотеза полягала в тому, що раннє призначення підвищеної дотації білка (щодо звичайного споживання) та додавання L-карнітину в програмі харчування доношених новонароджених, які потребують інтенсивної терапії, дасть змогу покращити показники виходжування дітей у стаціонарі.

Дослідження здійснили в відділенні інтенсивної терапії новонароджених третинного рівня КНП «Запорізька обласна дитяча лікарня» ЗОР, що є клінічною базою Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Заплановано проспективне рандомізоване контрольоване дослідження, в яке залучали дітей різних термінів гестації (від 24 до 42 тижнів). Малюків стратифікували на 4 групи за ступенем зрілості. В цій статті проаналізовано дані дітей, народжених у термін від 37 тижнів гестації.

У період із жовтня 2017 року до травня 2020 року обстежили 59 немовлят, які народжені в терміні понад 37 тижнів. Новонароджених транспортували з пологових будинків і госпіталів другого рівня надання допомоги. У першу добу життя надійшли 52 (88 %) малюки, інші – у термін до 36 годин після народження; це не порушувало протокол дослідження. Значуща універсальна вимога для залучення в дослідження – необхідність подовженої штучної вентиляції легень понад 72 години, зумовлена критичними станами, що виникли в перинатальному періоді. Програма інтенсивної терапії призначена відповідно до чинних протоколів і стандартів МОЗ України, а також міжнародних рекомендацій із допомоги новонародженим.

У дослідження не залучали дітей, замалих і завеликих щодо терміну гестації (оцінювали, використовуючи номограми фізичного розвитку плодів Fenton 2013), пацієнтів із вродженими вадами розвитку, які потребували хірургічного лікування, малюків із вродженими порушеннями метаболізму, хромосомними аномаліями, осіб із термінальними стадіями захворювання печінки або нирок, немовлят із гестаційним віком <37 тижнів.

Так, на етапі обстеження залучили 63 дітей, але надалі з дослідження виключили чотирьох малюків: одного – у зв'язку з виявленою вродженою вадою серця з хірургічною корекцією, ще одного – внаслідок



розвитку термінальної поліорганної недостатності; дві дитини після антропометрії визначені як великі щодо терміну гестації (рис. 1).

Зовнішнє дихання у дітей обох груп заміщали штучною вентиляцією легень (ШВЛ) до відновлення рівня свідомості, стабілізації функції серцево-судинної системи та появи ефективного самостійного дихання.

Для вивчення результатів впливу різних стратегій харчування на наслідки лікування в стаціонарі всіх немовлят рандомно поділили на 2 групи за допомогою випадкових чисел, згенерованих у програмі Statistica.

У групу стандартного харчування залучили 30 дітей, які отримували переважно грудне молоко. На початковому етапі надання допомоги дітям призначили зондове харчування, а після відновлення ковтання вони були переведені на годування грудьми або з пляшечки. Об'єм харчування збільшували щодня поступово, користуючись клінічними ознаками толерантності до їжі.

У групі дослідження (29 дітей) призначили дотацію протеїну до рівня споживання 3,5 г/кг/добу. Її здійснили, використавши харчову білкову добавку, що призначена для додавання в грудне молоко або формулу для годування, до індивідуально необхідного рівня. Цей фортифікатор є гідролізатом казеїну, що не містить глютену. Зазвичай її використовують для фортифікації у недоношених дітей.

Фортифікацію починали при ентеральному засвоєнні об'єму 80–90 мл/кг/добу. Необхідну дозу збагачувача розраховували щоденно, додаючи необхідну кількість у грудне молоко або формулу для годування. Для розрахунку використовували усереднені дані щодо вмісту протеїну в грудному молоці жінок, які народили в термін [11], та вмісту білка відповідно до інструкції в разі годування формулою. Зазвичай добову кількість фортифікатора рівномірно розподіляли в усі порції при зондовому годуванні та в 4 порції, якщо діти могли самостійно ковтати. Після виписки зі стаціонара збагачення грудного молока фортифікатором припиняли.

Таблиця 1. Характеристика груп дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Стандартне харчування, n = 30	Група збагачення, n = 29	p-рівень
Термін гестації, тижні	38,73 ± 1,26	39,00 ± 1,13	0,3964
Маса тіла при народженні, г	3265,13 ± 366,60	3452,24 ± 413,58	0,0709
Довжина тіла при народженні, см	52,17 ± 2,32	53,16 ± 2,13	0,0938
Обвід голови, см	34,27 ± 1,17	34,69 ± 1,01	0,1427
Хлопчики, n (%)	21 (70,00 %)	18 (62,07 %)	0,5282
Дівчатка, n (%)	9 (30,00 %)	11 (37,93 %)	
Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині, бали	6 (5,00; 7,00)	7 (5,00; 7,00)	0,3641
Оцінка за шкалою Апгар на п'ятій хвилині, бали	6 (7,00; 8,00)	7 (7,00; 8,00)	0,3101
Кесарів розтин, n (%)	5 (16,67 %)	6 (20,69 %)	0,6977
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, n (%)	26 (86,67 %)	25 (86,21 %)	0,9598
Неонатальний сепсис, n (%)	1 (3,33 %)	2 (6,90 %)	0,5415
Неонатальна аспірація, n (%)	3 (10,00 %)	2 (6,90 %)	0,6752

Додатково використали введення препаратів L-карнітину в добовій дозі 50 мг/кг/добу діючої речовини. Ентеральне введення карнітину починали, коли об'єм харчування становив 90–100 мл/кг/добу. Для цього використовували сироп, який містить L-карнітин. Добову дозу карнітину вводили в три прийоми, додаючи в формулу для харчування або грудне молоко. Парентеральне введення карнітину використали для запобігання накопиченню вторинного дефіциту, оскільки діти протягом майже 10 днів не могли отримувати необхідний для нормального годування ентеральний об'єм. Доки дитина не починала отримувати названий об'єм ентерального харчування, L-карнітин вводили у формі розчину для інфузії, додаючи добову дозу в підготовлену в відділенні суміш рідини й електролітів, яку вводили зазвичай протягом доби з однаковою швидкістю.

Оцінили фізичний розвиток малюків у день народження й на 7, 14, 21, 28 доби життя або в день виписки з лікарні. Для цього виміряли основні антропометричні показники. Процедури вимірювання стандартизовані за рекомендаціями ВООЗ. Два антропометристи виконали вимірювання незалежно один від одного. Вагу визначали з точністю до 5 г на каліброваних електронних вагах. Якщо в результаті вимірювання різниця за вагою перевищувала 50 г, за довжиною – 7 мм, за обводом голови – 5 мм, то обидва співробітники повторювали процедуру.

Результати зіставили з номограмами фізичного розвитку Фентона, номограмами постнатального розвитку новонароджених ВОЗ, здійснили порівняльний аналіз показників за групами. Додатково здійснили комплексне оцінювання соматичного та неврологічного статусу малюків. Біохімічний профіль новонароджених вивчали щотижня. Ефективність дотації L-карнітину оцінювали, вимірюючи плазмову концентрацію вільної речовини на початку дослідження та перед випискою; безпеку навантаження білком досліджували за рівнем фенілаланіну в плазмі крові. Для визначення цих даних застосували метод рідинної хроматографії мас-спектрометрії (LC MS-Agilent 1260 Infinity HPLC System, США).

Статистично результати опрацювали за допомогою комп'ютерних програм Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc., ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404). У тексті й таблицях дані наведено як  $M \pm SD$

(середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення), якщо розподіл даних відповідав закону нормального розподілу, та  $Me (Q1; Q3)$  (медіана вибірки з зазначенням інтерквартильного розмаху (верхній (75 %) і нижній (25 %) квантилі)) – при розподілі, що не відповідав закону нормальності. Категоріальні змінні наведені як абсолютна кількість випадків (n) у групі та частота у відсотках (%). Для оцінювання вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин між незалежними вибірками використали непараметричні методи статистичного аналізу – критерій Манна–Вітні (U). Рівень  $p < 0,05$  визначили як вірогідний у всіх тестах.

Дослідження здійснили відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. Перед залученням дітей у дослідження від усіх батьків одержали письмову інформовану згоду на участь.

## Результати

Загалом у дослідження залучили 59 новонароджених: 30 пацієнтів – у групі стандартного харчування (СХ), 29 – у групі збагачення протеїном і карнітином (ГЗ). Характеристика немовлят детально наведені в таблиці 1. Групи дослідження зіставні за гестаційним віком та антропометричними характеристиками дітей при народженні. Виявили значущу різницю розподілу за статтю в кожній групі, оскільки переважали хлопчики (70 % та 62 % відповідно). Діти обох груп мали прояви помірної асфіксії при народженні, яку визначили за шкалою Апгар. Відсоток полог, які проведено шляхом кесаревого розтину, в групах також не відрізнявся: 16,67 % – у групі СХ, 20,69 % – ГЗ. Не виявили відмінностей за діагностованими станами перинатального періоду. Основна проблема – гіпоксично-ішемічна енцефалопатія помірного ступеня (86,67 % і 86,21 %, різниця статистично невірогідна). Немовлят обох груп здебільшого вигодували тільки грудним молоком: 86 % випадків у групі СХ, 90 % – ГЗ ( $p = 0,6931$ ).

Діти обох груп мали статистично зіставні антропометричні характеристики на початку дослідження. Пропорції ваги при народженні та обводу голови немовлят обох статей були в межах 50 % перцентилу. Щодо довжини тіла при народженні обидві когорти мали показники в межах <90 % та >50 % процентилю, статистично зіставні (табл. 1).

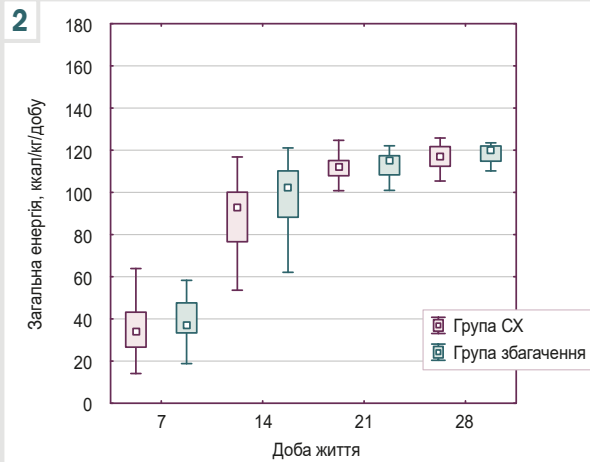


Рис. 2. Загальне споживання енергії в групах протягом лікування.

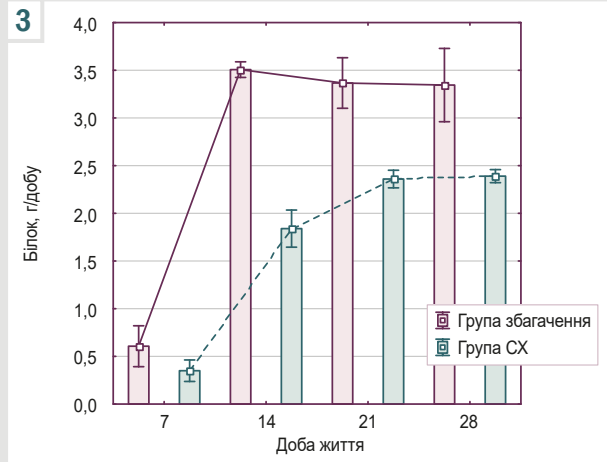


Рис. 3. Загальне споживання протеїнів у групах протягом лікування.

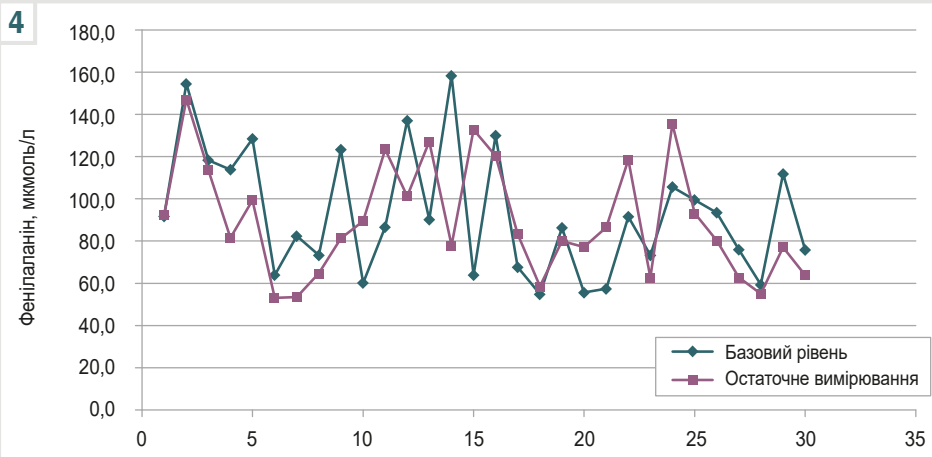
Для забезпечення толерантності до харчового навантаження поступово збільшували щоденний об'єм годування, що в групах наприкінці першого тижня життя становив у ГЗ  $141,81 \pm 20,18$  мл/кг/добу, у СХ –  $131,87 \pm 30,63$  мл/кг/добу ( $p = 0,1256$ ); на 14 добу –  $163,43 \pm 9,46$  мл/кг/добу та  $156,12 \pm 13,25$  мл/кг/добу ( $p = 0,0748$ ) відповідно за групами. Ці дані свідчать про хорошу толерантність до засвоєння їжі, а також агресивну стратегію збільшення харчування, що дало змогу здійснювати дотацію білка протягом першого тижня після народження. Збільшення припиняли, коли кількість спожитого харчування за добу становила 150–165 мл/кг. У жодному випадку не здійснювали парентеральне харчування з використанням ліпідних емульсій та амінокислот, відповідно до рекомендацій ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN 2018. Для забезпечення рідиною використовували розчини глюкози, яку вводили парентерально; це забезпечувало метаболічну швидкість споживання 4–6 мг/кг/хв. Загальне споживання білка та калорій, досягнуте в дослідженні, наведено на рис. 2 і 3.

Отже, протягом двох тижнів зафіксували неоднорідність споживання калорій у групах зі значним відхиленням від середніх показників: у групі СХ –  $98,00 \pm 16,75$  ккал/кг/добу, ГЗ –  $89,9 \pm 16,48$  ккал/кг/добу,  $p = 0,0667$ . Це зумовлено тим, що деякі діти споживали неповний ентеральний об'єм та отримували дотацію вуглеводних калорій парентерально у формі розчину глюкози. Починаючи з третього тижня життя і надалі, всі малюки споживали рекомендовану кількість калорій, що становила  $111,83 \pm 7,19$  ккал/кг/добу та  $113,44 \pm 5,61$  ккал/кг/добу ( $p = 0,0667$ ) у групах СХ і ГЗ відповідно. Зауважимо, що однакову кількість калорій діти одержали на тлі різного співвідношення білок / калорії. Так, кількість небілкових калорій, яку діти споживали на 1 г харчового білка, статистично достовірно відрізнялася в групах на 3 тижні виходжування. Кількість спожитих небілкових калорій для ГЗ становила  $28,68$  (27,50; 29,80) ккал/кг/добу, а в групі СХ –  $42,37$  (41,60; 38,00) ккал/кг/добу ( $U = 28,0000$ ,

$p = 0,000001$ ). Відповідно, це забезпечувало рівень споживання білка та калорій у групі стандартного харчування на рівні співвідношення 2,0 г білка на 100 ккал, що є стандартною рекомендацією [10]. Запропонована стратегія дала змогу забезпечити співвідношення в ГЗ на рівні 3,0 г / 100 ккал.

Безпосередньо споживання протеїну збільшувалося щотижня в обох групах до часу виписки зі стаціонара (рис. 3).

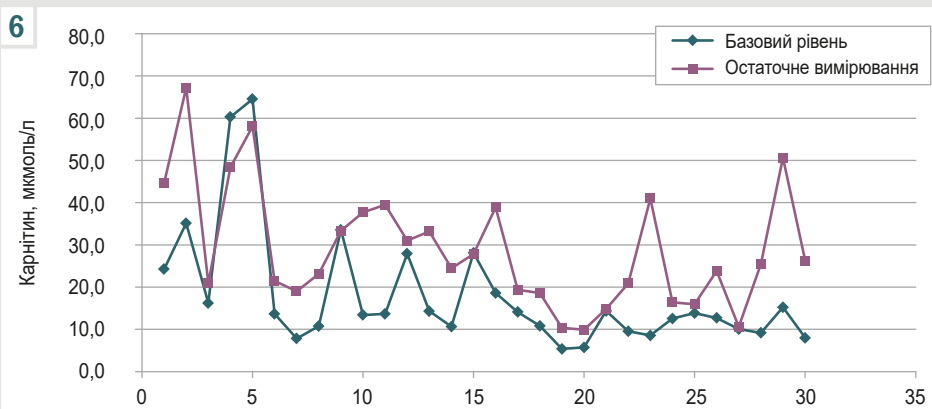
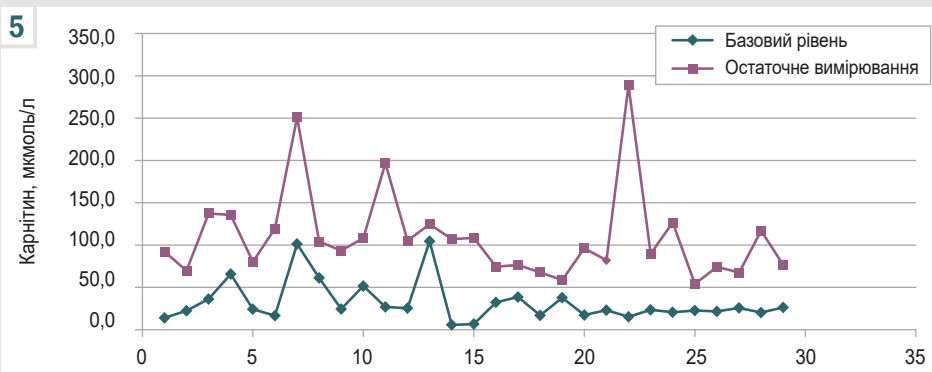
За даними, що наведені на діаграмах, в групі збагачення, починаючи з 7 доби життя, вдалося забезпечити дотацію білка на рівні майже 3,5 г/кг/добу. Це відповідає фазі «відновлення» для критичних захворювань перинатального періоду, а загальна доза білка сягала максимально рекомендованої для споживання [7]. При цьому зафіксували низький рівень відхилення від середнього; це досягнуто завдяки щоденному комп'ютерному розрахунку програми харчування малюків. Так, на 14 та 21 доби діти ГЗ споживали протеїни у дозі 3,5 (3,4; 3,6) г/кг/добу та 3,5 (3,5; 3,5) г/кг/добу відповідно. Загалом спожитий білок складався з протеїнів грудного молока або формули – 2,3 (2,3; 2,5) г/кг/добу та 2,4 (2,3; 2,6) г/кг/добу відповідно. Інший білок забезпечений фортифікатором. Загалом дотримано дизайн дослідження, а загальна кількість протеїнів виявилася вищою, ніж рекомендовані рівні споживання доношеними дітьми. Споживання білка малюками при стандартному харчуванні на 14 та 21 добу становило в середньому 2,35 (2,30; 2,50) г/кг/добу та 2,40 (2,30; 2,50) г/кг/добу. Статистично харчовий протеїн не відрізнявся в групах дослідження, а за рівнем споживання в групі СХ новонароджені отримували кількість протеїнів, що відповідає чинним рекомендаціям [7, 11]. В обох групах на 7 добу лікування діти не отримували достатньої кількості білків через труднощі з толерантністю до харчування у найбільш нестабільних малюків. Це підкреслює актуальність проблеми мальнутриції навіть у вчасно народжених дітей у відділеннях інтенсивної терапії. Порівнюючи споживання загальної кількості білків у стабільну фазу



**Рис. 4.** Динаміка змін рівня фенілаланіну в групі збагачення.

**Рис. 5.** Рівень вільного карнітину в групі збагачення.

**Рис. 6.** Рівень вільного карнітину в групі стандартного харчування.



виходжування, зауважимо, що виявили статистично значущу різницю, а саме 3,50 (3,40; 3,60) г/кг/добу проти 2,35 (2,30; 2,50) г/кг/добу ( $U = 80,0000$ ,  $p = 0,0001$ ) на 14 добу життя; 3,5 (3,5; 3,5) г/кг/добу проти 2,4 (2,3; 2,5) г/кг/добу ( $U = 50,0000$ ,  $p = 0,0001$ ) – на 21 день.

Підвищення споживання протеїнів не призводило до негативних наслідків. На це вказує задовільна толерантність до амінокислотного навантаження. Толерантність вивчали за рівнем фенілаланіну плазми крові. Динаміку зміни базового рівня та наприкінці лікування наведено на *рис. 4*.

Міжнародна база даних, в яку надходять результати зі 133 лабораторій, повідомляє про середній граничний рівень для фенілаланіну 130 мкмоль/л (діапазон значень – 65–234 мкмоль/л); рівні фенілаланіну

в крові необхідно підтримувати в усіх пацієнтів у межах 120–360 мкмоль/л. У нашому дослідженні середній рівень фенілаланіну в плазмі крові перед початком фортифікації становив 91,18 (65,56; 112,61) мкмоль/л, наприкінці обстеження – 88,07 (62,49; 112,40) мкмоль/л ( $U = 429,0000$ ;  $p = 0,7618$ ). У жодного малюка не виявили перевищення порогового рівня цієї амінокислоти, а отже використання запропонованої стратегії безпечне.

Крім того, досліджували рівень сечовини плазми, який протягом усього дослідження не перевищував референтні показники в усіх малюків. Так, наприкінці першого тижня перебування у стаціонарі сечовина плазми у групі СХ становила 6,39 (3,54; 9,73) ммоль/л, у ГЗ – 4,92 (3,65; 7,10) ммоль/л ( $U = 372,0000$ ,  $p = 0,4598$ ). Перед випискою на третьому тижні показники також

Таблиця 2. Показники фізичного розвитку залежно від статі обстежених, М ± m

Показник, одиниці вимірювання	Стандартне харчування, n = 30 <sup>1</sup>	Група збагачення, n = 29 <sup>1</sup>	p-рівень
<b>Хлопці, маса тіла, г</b>			
При народженні	3323,05 ± 363,38	3442,50 ± 397,59	0,3335
7 доба	3320,71 ± 394,86	3517,28 ± 401,07	0,1324
14 доба або виписка	3486,91 ± 417,41	3781,35 ± 393,54	0,0330
21 доба або виписка <sup>2</sup>	3654,17 ± 451,05	4009,30 ± 396,12	0,0475
28 доба або виписка <sup>4</sup>	3936,92 ± 555,66	–	–
<b>Дівчата, маса тіла, г</b>			
При народженні	3130,00 ± 357,39	3468,18 ± 457,98	0,0874
7 доба	2998,33 ± 408,34	3592,55 ± 427,59	0,0055
14 доба або виписка	3220,00 ± 310,56	3738,82 ± 396,10	0,0050
21 доба або виписка <sup>3</sup>	3330,63 ± 392,00	3924,50 ± 496,08	0,0139
<b>Хлопці, довжина тіла, см</b>			
При народженні	52,71 ± 1,52	53,14 ± 2,13	0,4733
7 доба	53,00 ± 1,48	53,42 ± 1,91	0,4418
14 доба або виписка	53,55 ± 1,73	55,35 ± 3,32	0,0413
21 доба або виписка <sup>2</sup>	54,11 ± 1,57	55,55 ± 1,17	0,0177
28 доба або виписка <sup>4</sup>	54,57 ± 1,83	–	–
<b>Дівчата, довжина тіла, см</b>			
При народженні	50,89 ± 3,33	53,18 ± 2,23	0,0825
7 доба	51,22 ± 3,77	54,46 ± 1,40	0,0165
14 доба або виписка	51,78 ± 3,11	55,23 ± 1,86	0,0065
21 доба або виписка <sup>3</sup>	52,19 ± 2,45	56,10 ± 1,66	0,0010
<b>Хлопці, обвід голови, см</b>			
При народженні	34,55 ± 1,12	34,81 ± 0,86	0,4303
7 доба	35,00 ± 0,95	35,19 ± 0,94	0,5259
14 доба або виписка	35,21 ± 1,06	35,88 ± 0,99	0,0540
21 доба або виписка <sup>2</sup>	35,89 ± 1,30	36,89 ± 0,82	0,0464
28 доба або виписка <sup>4</sup>	36,19 ± 1,33	–	–
<b>Дівчата, обвід голови, см</b>			
При народженні	33,61 ± 1,05	34,50 ± 1,25	0,1065
7 доба	33,56 ± 0,85	34,95 ± 1,21	0,0091
14 доба або виписка	34,17 ± 1,22	35,59 ± 1,04	0,0116
21 доба або виписка <sup>3</sup>	34,81 ± 1,44	35,80 ± 0,92	0,0953

<sup>1</sup>: кількість дітей з 1 до 14 доби спостереження; <sup>2</sup>: кількість спостережень для хлопців на 21 добу становила 18 у групі СХ, 10 – у ГЗ; <sup>3</sup>: кількість спостережень для дівчат на 21 добу становила 8 у групі СХ, 10 – у ГЗ; <sup>4</sup>: кількість спостережень для хлопців на 28 добу становила 14 у групі СХ, 5 – у ГЗ.

не мали статистичної різниці: СХ – 3,17 (2,30; 4,19) ммоль/л, ГЗ – 4,95 (4,10; 5,20) ммоль/л ( $U = 326,0000$ ,  $p = 0,2044$ ).

Рівень креатиніну в обох групах статистично не відрізнявся на всіх етапах, відповідав нормальним референтним значенням відповідно до віку. Діти не мали ознак гострого ураження нирок за класифікацією KDIGO (2012); рівень діурезу достатній на всіх етапах обстеження.

Дотацію карнітину контролювали за рівнем вільної речовини на початку дослідження та в кінці перевірки гіпотези. Рівні вільного карнітину значно підвищені в дітей групи фортифікації. Так, за останніми даними, рівень вільного карнітину в середньому становив 96,18 (76,33; 119,32) мкмоль/л, а в перших зразках у цій групі – 24,17 (20,22; 36,29) мкмоль/л, різниця статистично вірогідна ( $U = 35,0000$ ;  $p = 0,0001$ ) (рис. 5).

У групі стандартного харчування різниця між вихідними даними та результатами, що встановили наприкінці дослідження, щодо рівнів вільного карнітину також статистично достовірна. Це зумовлено надходженням карнітину з молоком матері або з формулою для харчування, що також містить цей компонент (рис. 6). Так, рівень вільного карнітину на

початку дослідження становив 13,67 (10,08; 18,61) мкмоль/л, наприкінці – 24,97 (18,99; 38,85) мкмоль/л ( $U = 202,0000$ ,  $p = 0,0002$ ).

Зауважимо, що зовнішня додаткова дотація карнітину в дозі 50 мг/кг/добу призводить до підвищення рівня плазмового карнітину майже в 3,5 раза.

Зафіксували значущі відмінності за збільшенням маси тіла між групами обстежених (табл. 2). Орієнтуючись на узагальнені дані (не враховуючи стать, табл. 3), встановили: немовлята в групі СХ спочатку втратили більше маси тіла, і її відновлення було повільнішим порівняно з малюками із ГЗ. Так, у середньому відновлення маси тіла при народженні в дітей із групи дотації протеїну зафіксували майже вдвічі раніше порівняно з пацієнтами із групи СХ: 5,0 (1,0; 8,0) дня проти 10,0 (8,0; 16,0) дня відповідно ( $U = 173,0000$ ,  $p = 0,0002$ ). Зазначимо, що це відбулося на тлі однакових об'ємів харчування. Крім того, в дітей із групи збагачення визначили статистично істотніше збільшення маси тіла: 24,76 (14,20; 30,36) г/кг/добу проти 18,62 (12,50; 24,30) г/кг/добу ( $U = 263,0000$ ,  $p = 0,0237$ ) (табл. 4). Відповідно, новонароджені із ГЗ менший час перебували в відділенні інтенсивної терапії та в стаціонарі. Так, у групі підвищеного споживання

Таблиця 3. Узагальнені показники фізичного розвитку, М ± m

Показник, одиниці вимірювання	Стандартне харчування, n = 30 <sup>1</sup>	Група збагачення, n = 29 <sup>1</sup>	p-рівень
<b>Маса тіла, г</b>			
При народженні	3265,13 ± 366,60	3452,24 ± 413,58	0,0709
7 доба	3224,00 ± 419,64	3545,83 ± 405,39	0,0041
14 доба або виписка	3406,83 ± 402,79	3764,64 ± 687,73	0,0011
21 доба або виписка <sup>2</sup>	3554,62 ± 452,28	3966,90 ± 439,08	0,0033
28 доба або виписка <sup>3</sup>	3814,74 ± 546,99	–	–
<b>Довжина тіла, см</b>			
При народженні	52,17 ± 2,32	53,16 ± 2,13	0,0938
7 доба	52,47 ± 2,47	53,81 ± 1,78	0,0199
14 доба або виписка	53,00 ± 2,35	55,30 ± 2,79	0,0014
21 доба або виписка <sup>2</sup>	53,52 ± 2,04	55,83 ± 1,43	0,0001
28 доба або виписка <sup>3</sup>	54,10 ± 2,10	57,29 ± 1,25	0,0009
<b>Обвід голови, см</b>			
При народженні	34,27 ± 1,17	34,69 ± 1,01	0,1427
7 доба	34,57 ± 1,13	35,10 ± 1,04	0,0624
14 доба або виписка	34,90 ± 1,19	35,77 ± 1,00	0,0042
21 доба або виписка <sup>2</sup>	35,56 ± 1,41	36,32 ± 1,02	0,0526
28 доба або виписка <sup>3</sup>	35,47 ± 2,61	–	–

<sup>1</sup>: кількість дітей із 1 до 14 доби спостереження; <sup>2</sup>: кількість спостережень на 21 добу становила 26 у групі СХ, 20 – у ГЗ; <sup>3</sup>: кількість спостережень на 28 добу становила 20 у групі СХ, 7 – у ГЗ n = 7.

Таблиця 4. Результати виходжування у групах дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Стандартне харчування, n = 30	Група збагачення, n = 29	p-рівень	U
День відновлення ваги при народженні	10,0 (8,0; 16,0)	5,0 (1,0; 8,0)	0,0002	173,00
Збільшення ваги, г/кг/добу	18,62 (12,50; 24,30)	24,76 (14,20; 30,36)	0,0237	263,00
Тривалість ШВЛ, дні	7,5 (5,0; 10,0)	6,0 (4,0; 7,0)	0,0069	258,00
Тривалість перебування у ВАІТН, ліжко-дні	12,0 (11,0; 16,0)	10,0 (8,0; 12,0)	0,0024	235,50
Тривалість перебування у стаціонарі, ліжко-дні	26,5 (22,0; 31,0)	21,0 (19,0; 27,0)	0,0109	267,00

білка лише 7 (24,14 %) дітей залишилися на лікуванні після 23 доби, а з групи стандартного харчування – 15 (50 %) малюків. Враховуючи це, порівняльний аналіз фізичного розвитку після 21 доби життя не доцільний.

Краще відновлення маси тіла зафіксували в дівчат, у яких уже на сьому добу встановили статистичну значущу різницю за цим показником. У хлопців на сьому добу життя не виявили статистично значущої різниці за масою тіла. Аналогічні тенденції фізичного розвитку встановили за показниками довжини тіла та обводу голови (табл. 2). Починаючи з другого тижня виходжування дітей у стаціонарі, не визначали різницю за фізичним розвитком залежно від статі. У дітей із ГЗ незалежно від статі спостерігали статистично достовірно краще збільшення маси, довжини тіла й обводу голови. Проаналізувавши середні значення показників фізичного розвитку малюків за допомогою діаграм кривих Фентона, що адаптовані до 50 тижня скорегованого віку, виявили паралельний характер збільшення маси тіла й обводу голови в малюків із ГЗ, починаючи від першого тижня життя. Для новонароджених групи стандартного годування спостерігали низхідний характер цих параметрів від народження до сьомого дня життя. Втім, надалі напрямок графіка зростання змінився, набув висхідного характеру, паралельно кривій, що відповідала 50 % перцентилію.

За даними, що наведені в таблиці 3, відмінності фізичного розвитку малюків стосувалися передусім маси та довжини тіла. Збільшення обводу голови не мало статистичної значущої різниці у групах, відпові-

дало кривій, що мала висхідний характер, паралельно 50 % перцентилію.

Крім загальних позитивних результатів застосування запропонованої стратегії харчування дітей у відділенні інтенсивної терапії, зауважимо: коротший період перебування у стаціонарі пов'язаний із меншою тривалістю механічної вентиляції легень. Так, діти з групи збагачення потребували ШВЛ протягом 6,0 (4,0; 7,0) дня. У разі стандартної нутритивної підтримки потреба в протезуванні дихання подовжувалася до 7,5 (5,0; 10,0) дня, різниця статистично вірогідна (U = 258,00, p = 0,0069).

## Обговорення

У результаті дослідження виявили, що короткотривале споживання білка в поєднанні з зовнішньою дотацією карнітину сприяє покращенню фізичного розвитку доношених новонароджених, які перебували на лікуванні в відділенні інтенсивної терапії. Проаналізували 790 антропометричних параметрів 59 малюків (маса тіла, довжина тіла й обвід голови), які визначали щотижня від народження до виписки зі стаціонара. Порівнявши одержані дані фізичного розвитку новонароджених із номограмами росту плодів Фентона та ВООЗ, встановили істотні відмінності за довжиною тіла [9]. На відміну від маси тіла й обводу голови, які відповідали межах 50 % перцентилію, довжина тіла в усіх дітей виявилась непропорційно більшою, визначена на межі 90 % перцентилію.



Вважаємо, що антропометричні показники та постнатальний фізичний розвиток мають залежність від географічного регіону, національності дітей та охоплює певну популяцію. Так, Фентон розробляв номограми на підставі даних, що отримані для жителів Канади та Сполучених Штатів Америки.

У 2015 році опубліковано результати роботи INTERGROWTH-21st. Це багаточентрове дослідження, спрямоване на розроблення нового стандарту маси тіла новонароджених, враховуючи відмінності, визначені в різних країнах [15]. Порівняно з діаграмами Фентона, діаграми INTERGROWTH-21st мають тенденцію до значної ідентифікації немовлят, малих щодо терміну гестації при народженні. Отже, ідеального інструменту оцінювання антропометричних показників, на жаль, досі немає. Можливим перспективним науковим напрямом буде вивчення когорти дітей, які народжуються в Україні або в Східній Європі.

Вивченню дотації білків у ранньому дитинстві та в періоді новонародженості присвячено чимало публікацій, що характеризуються різними ступенями доказовості. Зазвичай ці дослідження охоплюють когорту дітей із масою тіла менше ніж 1500 г. Дизайн багатьох досліджень однаковий: підвищену кількість протеїну досягають, додаючи білковий фортифікатор до грудного молока, або використовують формулу з підвищеним вмістом білка на 100 г рідкого продукту.

У дослідженні В. Koletzko et al. вивчали вплив годування дітей формулою з підвищеним вмістом протеїнів порівняно зі стандартними сумішами, вміст протеїнів у яких близький до такого в грудному молоці [10]. Априорі відомо, що грудне молоко, яке містить менше білків, знижує ризик діабету та ожиріння, але спричиняє повільніше збільшення маси тіла. Високий вміст білка становив 2,90 г білка/100 ккал, подібний до грудного молока – 1,77 г білка/100 ккал. Це дослідження починалося в неонатальному періоді та тривало до 8 років. Автори вивчали індекс маси тіла (ІМТ) та склад тіла дітей. Порівняно з дітьми, яких годували грудьми, діти, яких годували сумішшю з більшим вмістом білка, мали значно вищі рівні ІМТ та z-показники ІМТ; діти групи з низьким вмістом білка не відрізнялися від обстежених, які були на грудному вигодовуванні [10].

У нашому дослідженні діти споживали кількість білка, що подібна до дослідженої В. Koletzko et al. [10]. Загалом зафіксовано кращі показники фізичного розвитку дітей і визначені сприятливі кінцеві моделі перебування у стаціонарі. Після виписки діти отримували стандартне, не фортифіковане молоко або звичайну формулу.

Зауважимо, що в дослідженні В. Koletzko et al. залучали здорових доношених дітей. На відміну від цього, ми вивчали споживання протеїнів критично хворими малюками. У результаті роботи визначили співвідношення утилізації енергії на 1 г спожитих протеїнів: у групі збагачення – 28,68 ккал/кг/добу, у групі стандартного харчування – 42,37 ккал/кг/добу. Ці результати, встановлені для ентерального харчування, майже відповідають межах, що рекомендовані ESPGHAN-2021 для критично хворих новонароджених. Втім, зазначимо, що це споживання в межах запасу

енергії 30–40 ккал на 1 г білка не є точно визначеним, може коливатися в окремих випадках. У випадках парентерального харчування для оптимального використання білка рекомендовано споживання на рівні >25 ккал/г амінокислот [7]. Загальна кількість протеїнів, що споживали діти в нашому дослідженні, хоч і вірогідно відрізнялась у групах, але відповідала межах, що рекомендовані ESPGHAN для критично хворих новонароджених.

Вивчення можливих ефектів застосування L-карнітинової дотації в новонароджених почали наприкінці 1990-х років. Вивчали передусім результати у передчасно народжених із низькою вагою. Очікували, що при стандартному годуванні дотація карнітину запобігатиме затримці фізичного розвитку (сприятиме кращому збільшенню маси тіла). Раніше доведено, що позитивно на збільшення маси тіла це не впливає, зумовлюючи тільки підвищення вільного та зв'язаного карнітину в малюків. Однак дослідження останніх років показали позитивний кореляційний зв'язок між рівнями карнітину, фізичним розвитком і масою головного мозку [13, 14]. Визначено позитивний вплив карнітину при тривалому парентеральному харчуванні, зокрема дітей, які народилися в строк.

У нашому дослідженні діти обох груп мали обмежені можливості щодо ентерального харчування протягом перших двох тижнів, отже не отримували дотації карнітину з молоком матері на необхідному рівні. Відповідно, це збільшувало ризики вторинного дефіциту карнітину.

Зауважимо, що референтні значення вмісту вільного карнітину в новонароджених різняться. Є дані (Н. Снасе), що нормальний рівень вільного карнітину в доношених становить  $46,41 \pm 20,73$  мкмоль/л. Інші автори визначили граничні показники вільного карнітину в межах 20–26 мкмоль/л; вони можуть змінюватися протягом першого місяця життя. Отже, відомості, що отримані в останні роки, різняться. В одному обсерваційному дослідженні повідомляли, що гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) – доведений фактор ризику вторинної карнітинової недостатності. В групі дітей з ГІЕ встановили статистично нижчий рівень карнітину порівняно зі здоровими ( $13,2 \pm 6,8$  мкмоль/л). В цій роботі визначили вірогідно вищі рівні вільного карнітину в доношених малюків на тлі дотації екзогенного продукту, діти мали кращі показники фізичного розвитку, якщо додатково одержували білок.

Використання моделі логістичної регресії дасть змогу вивчити вагомість впливу обох компонентів дизайну.

Результати, що ми одержали, обмежені через відсутність точних даних щодо споживання білка при прямому грудному вигодовуванні. Кращі результати можна отримати шляхом вимірювання вмісту макроелементів грудного молока кожної жінки та здійснення індивідуальної фортифікації. Для отримання вірогідніших результатів використали найкращу наукову літературу, що доступна, для оцінювання середнього складу жіночого молока [11, 15]. Щоденний розрахунок споживання макронутрієнтів і калорій здійснювали за допомогою комп'ютерних програм.

## Висновки

1. Збільшене споживання білка та дотація L-карнітину з першого тижня життя доношеними новонародженими, які потребують інтенсивної терапії, супроводжується меншою втратою ваги та її швидким відновленням порівняно з дітьми із групи стандартного годування. Загальне споживання білків відповідало межам, що наведені в сучасних рекомендаціях для годування критично хворих новонароджених.

2. Добове збільшення маси тіла при короткотривалому підвищеному споживанні протеїнів виявилось статистично істотнішим порівняно з таким у малюків, які перебували на стандартному вигодовуванні. Підвищене споживання протеїнів виявилось безпечним.

3. Діти, які отримували збагачення молока або формули для годування в поєднанні з дотацією карнітину, достовірно менше перебували на лікуванні в стаціонарі. Це є перспективним напрямом покращення результатів лікування новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в організації дослідження з більшою групою новонароджених, наступним катаместичним оцінюванням фізичного, неврологічного розвитку, а також вивчення впливу дотації протеїну на склад тіла у ранньому дитинстві.

## Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетіологічних уражень головного мозку, шлунково-кишкового тракту та нирок у новонароджених та дітей старшого віку», держреєстрації № 0118U007142 (2018–2022).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.09.2023

Після доопрацювання / Revised: 07.11.2023

Схвалено до друку / Accepted: 10.11.2023

## Відомості про авторів:

Анікін І. О., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1125-0123

Стрижак Л. С., асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4204-2159

## Information about authors:

Anikin I. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Stryzhak L. S., MD, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

1. Mabhandi, T., Ramdin, T., Ballot, D. E. (2019). Growth of extremely low birth weight infants at a tertiary hospital in a middle-income country. *BMC pediatrics*, 19(1), 231. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1568-6>

- Hee Chung, E., Chou, J., & Brown, K. A. (2020). Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. *Translational pediatrics*, 9(Suppl 1), S3-S8. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.10>
- Chen, Z., Xiong, C., Liu, H., Duan, J., Kang, C., Yao, C., Chen, K., Chen, Y., Liu, Y., Liu, M., & Zhou, A. (2022). Impact of early term and late preterm birth on infants' neurodevelopment: evidence from a cohort study in Wuhan, China. *BMC pediatrics*, 22(1), 251. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03312-3>
- Koletzko, B., Godfrey, K. M., Poston, L., Szajewska, H., van Goudoever, J. B., de Waard, M., Brands, B., Grivell, R. M., Deussen, A. R., Dodd, J. M., Patro-Golab, B., Zalewski, B. M., & EarlyNutrition Project Systematic Review Group (2019). Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. *Annals of nutrition & metabolism*, 74(2), 93-106. <https://doi.org/10.1159/000496471>
- Watchmaker, B., Boyd, B., & Dugas, L. R. (2020). Newborn feeding recommendations and practices increase the risk of development of overweight and obesity. *BMC pediatrics*, 20(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-1982-9>
- Misirlioglu, M., Yildizdas, D., Ekinci, F., Horoz, Ö. Ö., Özkale, Y., Özkale, M., Yönten, A., Arslan, İ., & Tümçör, G. (2023). The Effects of Protein Intake on Clinical Outcome in Pediatric Intensive Care Units. *Turkish archives of pediatrics*, 58(1), 68-74. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatri.2022.22108>
- Moltu, S. J., Bronsky, J., Embleton, N., Gerasimidis, K., Indrio, F., Köglmeier, J., de Koning, B., Lapillonne, A., Norsa, L., Verduci, E., Domellöf, M., & ESPGHAN Committee on Nutrition (2021). Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 73(2), 274-289. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003076>
- Fu, M., Song, W., Yu, G., Yu, Y., & Yang, Q. (2023). Risk factors for length of NICU stay of newborns: A systematic review. *Frontiers in pediatrics*, 11, 1121406. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1121406>
- Fenton, T. R., Al-Wassia, H., Premji, S. S., & Sauve, R. S. (2020). Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD003959. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003959.pub4>
- Koletzko, B., Demmelmair, H., Grote, V., & Totzauer, M. (2019). Optimized protein intakes in term infants support physiological growth and promote long-term health. *Seminars in perinatology*, 43(7), 151153. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.001>
- Richter, M., Baerlocher, K., Bauer, J. M., Elmadfa, I., Heseker, H., Leschik-Bonnet, E., Stangl, G., Volkert, D., Stehle, P., & on behalf of the German Nutrition Society (DGE) (2019). Revised Reference Values for the Intake of Protein. *Annals of nutrition & metabolism*, 74(3), 242-250. <https://doi.org/10.1159/000499374>
- Yalçın, N., Kaşıkçı, M., Çelik, H. T., Demirkan, K., Yiğit, Ş., & Yurdakök, M. (2023). Development and validation of machine learning-based clinical decision support tool for identifying malnutrition in NICU patients. *Scientific reports*, 13(1), 5227. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32570-z>
- Manninen, S., Silvennoinen, S., Bendel, P., Lankinen, M., Schwab, U. S., & Sankilampi, U. (2022). Carnitine Intake and Serum Levels Associate Positively with Postnatal Growth and Brain Size at Term in Very Preterm Infants. *Nutrients*, 14(22), 4725. <https://doi.org/10.3390/nu14224725>
- Crefcoeur, L. L., de Sain-van der Velden, M. G. M., Ferdinandusse, S., Langeveld, M., Maase, R., Vaz, F. M., Visser, G., Wanders, R. J. A., Wijburg, F. A., Verschoof-Puite, R. K., & Schielen, P. C. J. I. (2020). Neonatal carnitine concentrations in relation to gestational age and weight. *JIMD reports*, 56(1), 95-104. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12162>
- Tuzun, F., Yucesoy, E., Baysal, B., Kumral, A., Duman, N., & Ozkan, H. (2018). Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 31(17), 2252-2257. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1339270>