

**И.М. Крастелёва**

**А.В. Симченко**

**ОПТИМИЗАЦИЯ  
ПИТАНИЯ  
НЕДОНОШЕННОГО  
РЕБЕНКА В  
ПОСТНАТАЛЬНОМ  
ПЕРИОДЕ**

**Методические  
рекомендации**

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь**  
**Государственное учреждение «Республиканский научно-практический**  
**центр «Мать и дитя»**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ**  
**НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА В**  
**ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

**Методические рекомендации**

Авторы: Крастелева И.М.

Симченко А.В.

2025

УДК 616-053.31:613.22  
ББК 57.33я73

Г61

Методические рекомендации утверждены Ученым Советом ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» 10.01.2025 г., протокол №11.

Рецензенты: доцент кафедры педиатрии №2 УО «Витебский государственный Ордена Дружбы народов медицинский университет», к.м.н., доцент Потапова В.Е., заместитель директора по педиатрии ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» д.м.н., профессор Улезко Е.А.

Крастелева, И. М.

**Оптимизация питания недоношенного ребенка в постнатальном периоде:**  
Г61 методические рекомендации / И.М. Крастелева, А. В. Симченко. – Минск : ГУ РНПЦ «Мать и дитя», 2025. – 33 с.

ISBN.

Методические рекомендации посвящены современным подходам к оптимизации питания недоношенных детей в постнатальном периоде на этапах стационарного выхаживания и последующего наблюдения. Представлены физиологические основы особых нутритивных потребностей недоношенного ребёнка, критерии выбора вида вскармливания, схемы энтерального питания и фортификации грудного молока. Описаны алгоритмы расчёта потребности в энергии и нутриентах с учётом гестационного возраста, массы тела и клинического состояния, приведены рекомендации по мониторингу роста, нутритивной толерантности и профилактике дефицитных состояний. Особое внимание уделено ведению детей с сопутствующей патологией.

Предназначено для специалистов организаций здравоохранения, оказывающих помощь матерям и детям; учреждений образования, обеспечивающих подготовку специалистов медицинского профиля.

УДК 616-053.31:613.22  
ББК 57.33я73

ISBN

© Крастелева И.М. 2025  
© Оформление. ГУ РНПЦ «Мать и дитя», 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Оптимизация питания в постнатальный период - первостепенная задача в процессе выхаживания недоношенного ребёнка.

Преждевременное рождение означает, что новорожденный лишается парентерального (внутриутробного) обеспечения питательными веществами в момент максимальной скорости роста, что приводит к задержке развития.

**Отдаленные последствия неадекватного питания у недоношенных детей:** исследование Ruth Morley включало 926 недоношенных детей в течение 3-летнего периода, масса тела при рождении которых не превышала 1850 г. Питание включало материнское и донорское молоко. Исследование проведено по методу Weschler Intelligence Scale в 9 мес., а также в 7,5-8 лет (таблица 1).

Таблица 1. Прибавка массы тела на 1 мес. жизни и IQ в возрасте 7,5-8 лет (R. Morley, 1998)

Прибавка массы тела (г/кг/сут)	Общий IQ	Речевой IQ
< 12,32	96,5	94,1
12,32<14,68	99,7	99,4
14,68<17,12	101,3	100,3
>17,12	101,7	100,5

**Некоторые особенности пренатального поступления питательных веществ к плоду:**

- трансплацентарно аминокислоты поступают к плоду в количестве 3,5-4,0 г/кг/сутки (больше, чем он может усвоить);
- избыток аминокислот у плода окисляется и служит источником энергии;
- скорость поступления глюкозы у плода 6-10 мг/кг/мин.;

- в последнем триместре беременности плод проглатывает около 150 мл/кг/сутки амниотической жидкости, которая содержит белки, углеводы, жиры, электролиты, микроэлементы, факторы роста, иммуноглобулины;
- это количество жидкости (не трансплацентарное питание) обеспечивает 0,5 г/кг/сутки белка, 0,3 г/кг/сутки углеводов;
- осмолярность амниотической жидкости – 275 mOsm/L (осмолярность грудного молока при недоношенной беременности составляет 290 mOsm/L).

**Идеальная модель нутритивной поддержки** – это имитация внутриутробного непрерывного поступления питательных веществ к ребенку соответствующего гестационного возраста с целью достижения/соответствия темпов постнатального роста внутриутробным.

Успешное вскармливание новорожденного возможно только тогда, когда сосание, глотание и дыхание становятся хорошо координированными.

Сосательный и глотательный рефлекс созревают в третьем триместре беременности, сосательный в 32-34 недели гестации.

**Не связанное с питанием сосание** помогает любому новорожденному успокоиться, улучшает сон, уменьшает восприятие боли. Профессор музыкальной терапии университета штата Флорида Jayne Standly придумала для недоношенных электронное устройство в виде соски, в которую вмонтирован микрофон. Когда малыш делает сосательные движения, из микрофона раздается приятная и нежная мелодия в качестве подкрепления в виде колыбельной песенки; музыка нравится ребенку и, чтобы она не пропадала, он старается продолжить сосательные движения.

## **Функциональное развитие и созревание ЖКТ новорожденного ребенка**

### **Моторная функция рта:**

- сосательный и глотательный рефлекс созревают во время третьего триместра беременности;

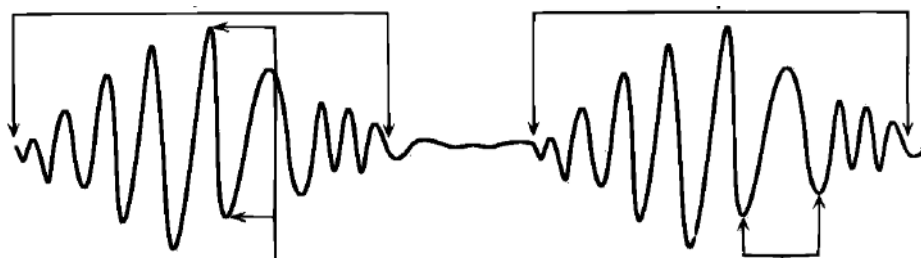
- успешное вскармливание новорожденного возможно только тогда, когда сосание, глотание и дыхание становятся хорошо скоординированными.

**Сосание** – это комплексная и координированная работа губ, щек, челюстей, языка и мягкого неба. Новорожденному присущи две разновидности сосания:

- сосание во время еды – это ритмичные движения, обеспечивающие попадание молока (смеси) в рот ребенка благодаря ритмичным прижатиям соска груди к верхнему небу с одновременным созданием отрицательного давления в ротовой полости;
- не связанное с питанием сосание – это сосательные движения, которые не зависят от приема пищи (их может вызвать пустышка, палец и др.)

**Сосание во время еды:**

- обычно сосательный комплекс состоит из 4-6 сосательных движений, после которых бывает кратковременный перерыв (рис. 1);



*Рисунок 1. Графическое изображение сосательных движений во время еды*

- между отдельными сосательными движениями имеются 0,5-2,0 секундные паузы;
- сосательный рефлекс окончательно созревает около 32-34 недели гестации.

**Не связанное с питанием сосание:**

- его функция и значение окончательно не установлены;
- уже на 13-15 нед. беременности на раздражение рта плод высовывает язык и начинает сосать;

- более зрелый плод рефлекторно сосет палец (это можно наблюдать во время ультразвукового обследования) (рис. 2):



*Рисунок 2. Сосание пальца плодом*

- глотательный рефлекс бывает достаточно развит уже к 28-30 неделе гестационного возраста, однако очень быстро истощается;
- полностью глотательный рефлекс созревает приблизительно на 34 неделе ГВ;

#### **Координация сосания и глотания:**

- уже на 28 неделе имеют место все компоненты сосания и глотания, однако новорожденный ребенок не способен их координировать;
- частично это происходит к 32-34 неделе гестации;
- полностью координация сосания и глотания созревает около 36-38 недели ГВ;
- во время первых нескольких кормлений после родов может быть так называемая транзиторная неполноценность сосательного-глотательного акта.

Взрослые люди способны глотать пищу в любую фазу дыхания, но в 80-89% случаев это происходит во время выдоха. Во время проглатывания пищи дыхание может прекратиться на 350-700 мсек.

Новорожденные более часто заглатывают пищу во время вдоха. Во время вскармливания как вдох, так и выдох становятся короче. Недоношенные и больные (особенно имеющие дыхательные проблемы) новорожденные гораздо чаще имеют проблемы вскармливания: прием пищи может усугубить дыхательную недостаточность или вызвать другие осложнения (напр., аспирацию пищи).

Грудное молоко должно являться энтеральным питанием первого выбора. При вскармливании недоношенных следует способствовать сосанию груди сразу после появления сосательного рефлекса. Кроме того, ненутритивное сосание рекомендовано в процессе перехода от зондового к полному энтеральному питанию [1].

### **Перистальтика пищевода и функция нижнего сфинктера**

Перистальтика пищевода новорожденного, особенно в первые 12 часов жизни, замедлена, а ее функция несовершенна:

- волнообразные сокращения пищевода создают более благоприятные условия для перемешивания пищи, чем для ее продвижения в желудок;
- нет координации между глотанием и перистальтическими движениями пищевода;

Тонус, давление и длина нижнего сфинктера пищевода, расположенного над диафрагмой, недостаточны:

- в результате 40% здоровых доношенных новорожденных на первой неделе жизни имеют гастроэзофагеальный рефлюкс;
- тонус сфинктера постепенно увеличивается, однако его функция остается недостаточной до 6-месячного возраста;

## Эвакуация пищи из желудка

Скорость эвакуации пищи из желудка зависит от мышечного тонуса стенки желудка и сфинктера привратника, количества слизи и характера пищи в желудке, различных гормонов. В результате:

- мышечный тонус желудка понижен, перистальтика замедлена;
- опорожнение желудка может продолжаться 2-6 час., а иногда и дольше;
- у недоношенных младенцев скорость эвакуации пищи из желудка замедлена по сравнению с доношенными детьми;
- функциональная емкость желудка новорожденного при энтеральном питании за первые 7 дней жизни увеличивается с 2 до 20 мл/кг массы тела;
- у новорожденных увеличена концентрация гастрина – это является одной из причин замедленной эвакуации пищи из желудка;
- материнское молоко эвакуируется из желудка быстрее, чем смеси;
- накопление слизи в желудке ухудшает опорожнение желудка, особенно в первые 24 часа жизни;
- углеводы замедляют, а жиры ускоряют эвакуацию пищи из желудка;
- пища быстрее эвакуируется из желудка в положении ребенка на животе или правом боку, медленнее – в положении на спине и на левом боку.

Эвакуация из желудка и перистальтика кишечника созревают к 32 неделе, но являются дезорганизованными:

- антродуоденальная активность (координированная сократимость между антральным отделом желудка и двенадцатиперстной кишки) в 5 раз ниже у недоношенных новорожденных;
- эвакуация из желудка среднецепочечных триглицеридов происходит быстрее, чем длинноцепочечных;
- высококалорийные смеси задерживаются в желудке значительно дольше;
- перистальтические волны нерегулярные и неэффективные;

- имеет место повышенная предрасположенность к парезам, что нарушает кишечный транзит и всасывание питательных веществ;
- время транзита по кишечнику у недоношенных детей составляет от 8 до 96 часов, в то время как у взрослых 4-12 часов;
- регулярная перистальтическая активность начинает постепенно созревать с 33 недели гестации до достижения доношенного срока.

### **Продвижение пищи по кишечнику**

Замедленную эвакуацию пищи обуславливает:

- незрелость мышц кишечника;
- слабая координация перистальтических волн (у недоношенных детей часто отмечаются антиперистальтические волны);
- недостаточность гормона мотилина (во время вскармливания новорожденного не происходит цикличного выделения мотилина);
- пища медленнее продвигается по верхним отделам тонкого кишечника;
- более быстро опорожняются нижние отделы тонкого и толстого кишечника:
- снижена реабсорбция воды и электролитов, вследствие чего у новорожденных более водянистый стул.

### **Поверхность кишечника**

- количество ворсинок и эпителиальных клеток кишечника увеличивается с гестационным возрастом;
- у новорожденных, особенно недоношенных, площадь кишечной поверхности, участвующей в процессе всасывания пищи, гораздо меньше по сравнению со взрослыми или более старшими детьми;
- механизмы всасывания пищи несовершенны у новорожденных, а особенно у недоношенных детей.

Анатомическое и функциональное развитие пищеварительного тракта во внутриутробном периоде представлено на рис.3.

## Анатомическое и функциональное развитие пищеварительного тракта

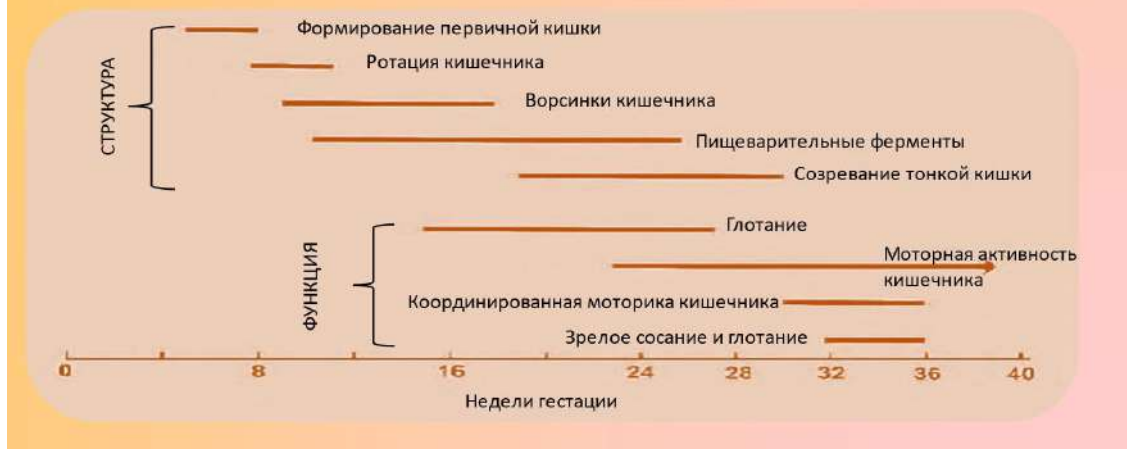


Рисунок 3. Сроки анатомического и функционального развития пищеварительного тракта во внутриутробном периоде

### Энтеральное питание

При поступлении ребенка в отделение интенсивной терапии необходимо продолжить, возобновить или начать энтеральное питание в течение 24 часов и достичь целевых объемов питания как можно раньше для всех пациентов, которые не могут принимать адекватное пероральное питание.

#### Показания к энтеральному питанию:

- все пациенты ОРИТ (включая тех, кому требуется поддержка в виде аппарата искусственной вентиляции легких);
- пациенты, которые не могут питаться перорально самостоятельно.

#### Необходимое условие:

- функционирующий желудочно-кишечный тракт;
- отсутствие противопоказаний;
- подтвержденное отсутствие кишечной непроходимости.

### Первый этап вскармливания недоношенных новорожденных

Началу кормления предшествует короткая голодная пауза, во время которой определяется наличие возможности энтеральной нагрузки и отсутствие противопоказаний для энтерального питания.

Основополагающими в принятии такого решения является состояние ЖКТ, оценка тяжести состояния ребёнка с помощью шкалы CRIB (таблица 2).

Таблица 2. Шкала оценки тяжести новорожденных CRIB

Признак	Значение	Баллы
Вес при рождении, г	более 1350	0
	851-1350	1
	701-850	4
	менее 700	7
Срок гестации, нед.	более 24	0
	менее 24	1
Врожденные пороки (исключая несовместимые с жизнью)	нет	0
	не остро опасные для жизни	1
	остро опасные для жизни	3
Максимальный избыток оснований (BE) в первые 12 часов, ммоль/л	>-7,0	0
	-7,0 – -9,9	1
	-10,0 – -14,0	2
	< - 15,0	3
Минимальная FiO <sub>2</sub> в первые 12 часов	Менее 0,40	0
	0,41–0,60	2
	0,61– 0,90	3
	0,91– 1,00	4
Максимальная FiO <sub>2</sub> в первые 12 часов	Менее 0,40	0
	0,41–0,80	1
	0,81– 0,90	3
	0,91– 1,00	5

**Общая оценка по CRIB** = (баллы за вес при рождении) + (баллы за гестационный возраст) + (баллы за ВПР) + (баллы за избыток оснований BE) + (баллы за минимальную FiO<sub>2</sub>) + (баллы за максимальную FiO<sub>2</sub>)

Интерпретация результатов: максимальная оценка 23 балла, минимальная оценка 0 баллов.

### **Второй этап** – проба на толерантность к вскармливанию

Вводится энтерально дистиллированная вода или физраствор:

- недоношенным детям с массой тела менее 1000 г. – 1-2 мл,
- 1000-1500 г. – 2-4 мл,
- 1500-2000 г. – 4-5 мл.

Следует убедиться, что отсутствуют вздутие живота и другие нарушения состояния новорожденного в течение следующих 3 часов.

Повторить несколько таких введений в нарастающем объеме (+ 1-3 мл, но не более 5-7 мл)

**Третий этап** – трофическое (минимальное) энтеральное питание недоношенных детей.

Трофическое питание (прайминг кишечника, минимальное энтеральное питание, раннее гипокалорийное питание) недоношенных детей было введено в конце 1980-х годов с целью обеспечить стимуляцию ЖКТ во время полного парентерального питания.

Трофическое питание определяется как предоставление незначительных с точки зрения питания объемов энтерального субстрата в целях стимуляции и снабжения питательными веществами развивающейся желудочно-кишечной системы.

Трофическое питание может начинаться при отсутствии кишечных шумов. Его основная функция – стимуляция созревания кишечника, предотвращение атрофии слизистой оболочки кишечника. Минимальное энтеральное питание стимулирует гормоны кишечника, способствует структурному и функциональному созреванию кишечника, снижает непрямую гипербилирубинемия и холестатическую желтуху. Трофическое питание поддерживает активность дисахаридазы желудочно-кишечного тракта,

кровоток и микробную флору, ускоряет время достижения полного объема энтерального питания, улучшает всасывание кальция и фосфора, способствует улучшению темпов роста.

Трофическое питание должны получать практически все новорожденные с очень низкой массой тела при рождении, неспособные переносить обычное кормление. Исключение составляют младенцы с некротическим энтероколитом или врожденными желудочно-кишечными аномалиями, такими как гастрошизис.

Начинать трофическое питание рекомендуется на 1-2 день жизни, при условии, что состояние ребенка стабильно. Безопасным и эффективным для трофического питания является объем, вводимый со скоростью 0,5-1 мл/кг/ч [2], не превышающий 12-24 мл/кг/сутки. Трофическое питание не является питанием, которое обеспечивает энергетические потребности ребенка.

#### **Сроки перехода на полное энтеральное питание:**

- у детей с массой тела <1000 г при рождении – около двух недель;
- у детей с массой тела 1000-1500 г при рождении – одна неделя.

Частота кормлений влияет на частоту развития пищевой непереносимости, апноэ, гипогликемии, НЭК [1].

#### **Противопоказания к энтеральному питанию:**

- пороки развития ЖКТ, требующие срочного хирургического вмешательства;
- нарушения центральной гемодинамики;
- гемодинамически значимый открытый артериальный проток, требующий хирургической коррекции или лечения ибупрофеном (отложить на 24-48 ч);
- гипоксемия или нестабильный респираторный статус;
- тяжёлая асфиксия при рождении (отложить на 24-48 ч);
- желудочно-кишечное кровотечение;
- НЭК или подозрение на его развитие.

## **Факторы риска снижения толерантности к энтеральной нагрузке:**

- масса тела менее 1000 г и (или) гестационный возраст менее 28 недель;
- гипотермия (температура тела менее 36° С);
- сепсис;
- остро возникшее жизнеугрожающее состояние, требующее проведения реанимационных мероприятий;
- асфиксия при рождении с лактат-ацидозом и полиорганной недостаточностью;
- артериальная гипотензия;
- декомпенсированные дыхательные и/или метаболические расстройства (по данным КОС и газового состава крови);
- задержка внутриутробного роста (масса тела при рождении менее 3-го перцентиля);
- наличие гемодинамически значимого открытого артериального протока;
- наличие остаточного объема на фоне пробного кормления более 30%.

Аспирацию остаточного желудочного содержимого проводить нецелесообразно. Во-первых, отрицательное давление, создаваемое в процессе аспирации, при контакте кончика зонда со стенкой желудка может повредить слизистую оболочку. Во-вторых, отсутствует единая точка зрения на количество и качество остаточного желудочного содержимого. Отсутствует единое мнение о том, что должно рассматриваться как аномальный остаточный объем, и какой остаточный объем является допустимым.

В результате на основании данных о наличии остаточного объема можно ошибочно принять решение о необходимости прекращения энтерального питания или отсрочке его начала, что приведет к пролонгированию парентерального питания. Более позднее начало полного энтерального питания, в свою очередь, сопровождается негативным влиянием на созревание слизистой оболочки желудка и неврологическое развитие недоношенных детей. Рутинная практика проверки остаточного объема перед энтеральным

болюсным кормлением у детей с очень низкой массой тела при рождении не основана на доказательствах и может быть вредной [3].

В случае стабильного состояния энтеральное питание новорожденного начинается в первые 24-72 часа жизни. Начальный объем питания для детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, составляет 0,5-1,0 мл на одно кормление. Для детей с очень низкой массой тела при рождении объем кормления должен быть 1,5-2,0 мл. Рекомендованная суточная кратность кормления – 8-12 раз. Увеличение объема энтерального кормления не должно превышать 5,0-10,0 мл/кг/сут. Скорость наращивания объема энтерального питания определяется степенью зрелости ребенка и тяжестью патологического состояния. Важно предотвратить значительную первоначальную потерю массы тела (не более 12%).

Полный объем энтерального питания составляет 140-160 мл/кг/сут., который наращивается к 3-й неделе жизни ребенка. Питание должно обеспечить скорость роста, близкую к внутриутробной, составляющей для детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела 18-21 г/кг/сут.

Рекомендованным энтеральным субстратом является материнское грудное молоко (с возможным применением обогатителей грудного молока) или специализированная адаптированная молочная смесь для вскармливания недоношенных детей.

### **Парентеральное питание**

Парентеральным питанием называется внутривенное введение аминокислот, жиров, углеводов совместно с микроэлементами и витаминами. Выделяют полное парентеральное питание, исключаящие энтеральную нагрузку, и частичное парентеральное питание, используемое в качестве дополнения к энтеральному кормлению.

Острая метаболическая реакция организма на критическое заболевание (стресс-ответ) характеризуется немедленно возникающим периодом сниженного метаболизма, за которым следует более продолжительный период

повышенной метаболической активности в форме катаболизма. Выделяют три фазы болезни у тяжелобольных детей, поступивших в ОИТР:

- острая фаза;
- стабильная фаза;
- фаза восстановления.

Все фазы характеризуются специфическими нейроэндокринными, метаболическими и иммунологическими изменениями (рис. 4). Эти фазоспецифичные изменения требуют различного потребления макронутриентов.

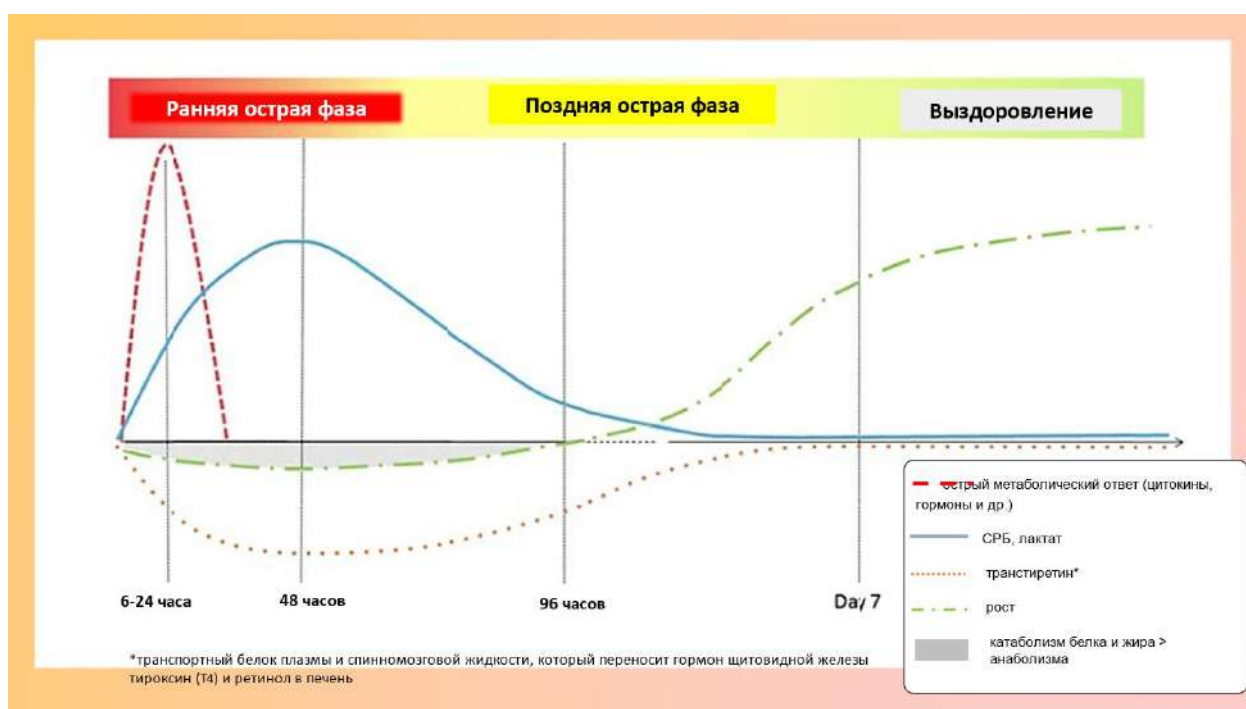


Рисунок 4. Динамика метаболического стресс-ответа у детей на критическое состояние.

На ранней фазе (6-24 часа) запасы гликогена разрушаются для покрытия энергетических потребностей. Одновременно мобилизуются белок и жир – катаболизм белка предоставляет субстрат (аминокислоты) для глюконеогенеза и синтеза в печени белков острой фазы, а липолиз обеспечивает поставку свободных жирных кислот и глицерина. Согласно последним данным, при остром стресс-ответе организма на повреждение/болезнь снижается уровень грелина (гормона, выделяемого кишечником), а уровни холецистокинина и

гормона YY повышаются, что приводит к анорексии – общему признаку поведенческой реакции на стресс [4].

У тяжелобольных детей, поступивших в отделение интенсивной терапии, энтеральное питание часто задерживается из-за дисфункции желудочно-кишечного тракта или прерывается по ряду причин (диагностические процедуры, оперативное вмешательство и пр.). Поскольку дефицит макронутриентов у этих пациентов был связан с неблагоприятными исходами в наблюдательных исследованиях, дополнительное парентеральное питание в ОИТР уже давно широко рекомендуется для удовлетворения потребностей пациента в питательных веществах. Однако неопределенность относительно сроков начала, оптимальной дозы и состава ПП привела к большому разбросу в рекомендациях по срокам его инициации, продолжительности, дозам макронутриентов и др.

Ряд исследований показал, что недоедание связано с худшим клиническим исходом [5-7]. Дефицит макронутриентов связан с инфекциями, выраженной мышечной слабостью, длительной искусственной вентиляцией легких и задержкой выздоровления. По этой причине многие руководства рекомендуют в случае недостаточного энтерального питания начинать дополнительное ПП [8-10]. Предыдущие рекомендации по оптимальному времени, количеству и составу ПП основывались на очень немногих исследованиях у детей в критическом состоянии с использованием таких критериев, как маркеры воспаления и баланс азота [11]. На основании экспертного консенсуса и наблюдательных исследований ПП рекомендовалось на всех фазах критического заболевания для обеспечения энергетических потребностей пациента [12].

Эти рекомендации были пересмотрены после результатов рандомизированного контролируемого исследования «Раннее и позднее парентеральное питание» (PERANIC) у детей [13]. Это крупное (n = 1440) многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование показало, что отказ от дополнительных макронутриентов в течение семи дней от

момента поступления (позднее ПП) по сравнению с началом ПП в течение 24 ч после поступления (раннее ПП) улучшил краткосрочные результаты.

В клинической практике это означает, что тяжелобольные новорожденные и маленькие дети при поступлении должны получать раствор с глюкозой. На второй день после поступления, если энтеральное питание отсутствует или недостаточно, рекомендуется проводить инфузию глюкозы с микронутриентами (электролитами, витаминами и микроэлементами) [14].

Мобилизация энергии через катаболизм мышц и жира может привести к временной остановке роста ребенка, поэтому необходимо адаптировать нутритивную помощь в соответствии с различными фазами метаболической реакции на стресс, чтобы избежать риска перекармливания во время ранней катаболической фазы болезни и недоедания во время поздней острой фазы и фазы восстановления.

Выработка эндогенной энергии может покрывать от половины до двух третей энергетических потребностей во время острого критического заболевания, независимо от экзогенного обеспечения энергией. Это означает, что в острой фазе потребление энергии, предоставляемое детям в критическом состоянии, не должно превышать расход энергии в состоянии покоя (рис. 5).

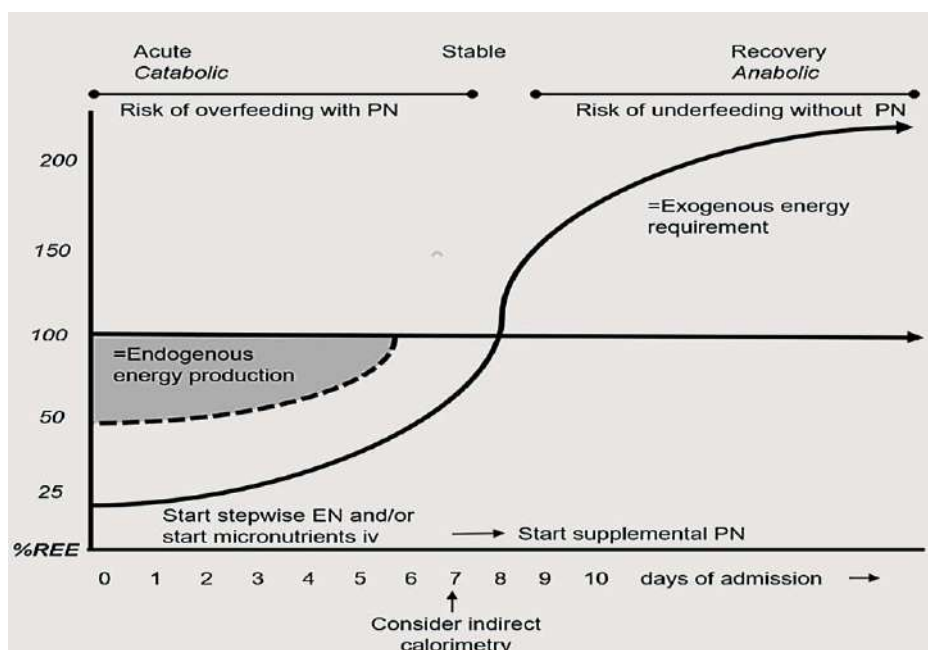


Рисунок 5. Динамика расхода энергии в зависимости от фазы критического состояния.

В фазе восстановления в организме происходит значительное увеличение скорости метаболизма, при этом энергетические потребности увеличиваются до 1,5–2 уровней основного обмена или REE (Resting Energy Expenditure – расход энергии в состоянии покоя). Если тяжелобольной ребенок полностью зависит от ПП, существует риск недоедания. При ПП поставка энергии намного меньше по сравнению с количеством энергии, которое может быть введено с помощью энтерального питания [15].

Для расчета энергетического обеспечения основного обмена наиболее оптимально использовать уравнение Шофилда, рекомендованное ВОЗ (1983), которое наиболее точно коррелирует с данными непрямой калориметрии: дети до 3-х лет жизни:

$$\text{ОО (мальчики) в ккал/сут} = (60,9 \times \text{МТ в кг}) - 54$$

$$\text{ОО (девочки) в ккал/сут} = (61 \times \text{МТ в кг}) - 51$$

### Показания к парентеральному питанию

Парентеральное питание как дополнение к энтеральной нутриционной поддержке	Парентеральное питание как единственный вариант нутриционной поддержки
Энтеральное питание недостаточно для должного энергообеспечения	Непереносимость энтерального питания
Нарушение моторики пищеварительной трубки	Отсутствие значительного участка тонкой кишки (синдром короткой кишки)
Гипоальбуминемия (<30 г/л) и гипопроteinемия (<60 г/л) на фоне проводимого адекватного энтерального питания	Состояния с предсуществующей недостаточной абсорбцией в кишечнике (в т.ч. воспалительные заболевания кишечника, обструкция пищеварительной трубки, неукротимая рвота, тяжелая диарея, динамическая кишечная непроходимость)
Низкие тонкокишечные свищи	Высокие тонкокишечные свищи

## Показания к ПП у новорожденных

<b>Абсолютные показания</b>	Недоношенные дети с гестационным возрастом <30 недель или с массой тела <1,5 кг; Кишечная недостаточность (т. е. короткая кишка, псевдообструкция); Операции на желудочно-кишечном тракте; Некротизирующий энтероколит (НЭК); Врожденные желудочно-кишечные дефекты (т. е. гастрошизис, атрезия кишечника)
<b>Относительные показания</b>	Любой младенец, гестационный возраст которого $\geq 30$ недель или вес >1,5 кг, состояние которого не улучшается, и он вряд ли сможет перейти на энтеральное питание в течение 72 часов после рождения

Полное или частичное парентеральное питание показано новорожденным, если энтеральное питание невозможно или недостаточно (не покрывает 90% потребности в питательных веществах). Недоношенные и, в меньшей степени, доношенные младенцы имеют ограниченные запасы питательных веществ, поэтому существует вероятность нарастания ИХ дефицита в случае прекращения энтерального питания. ПП следует рассматривать для любого новорожденного, ранее находившегося на энтеральном питании, когда восстановление адекватного энтерального питания в течение 2-3 дней маловероятно.

Парентеральное питание недоношенным детям с гестационным возрастом  $\leq 34$  недель беременности и/или массой тела  $\leq 2000$  г следует начинать с рождения. Доношенным детям, «поздним» недоношенным (ГВ  $\geq 35$  недель) парентеральное питание начинается в том случае, если к третьим суткам жизни объем назначенного энтерального питания не покрывает потребности ребенка (! отсроченное назначение парентерального питания не означает отказ от проведения инфузионной терапии). У детей в тяжелом состоянии, требующим проведения ИВЛ, перенесшим тяжелую асфиксию при рождении, у детей с течением сепсиса, детей с ЗВУР с массой тела при

рождении  $\leq 2000$  г парентеральное питание должно быть начато с 1 суток жизни.

### **ESPGHAN рекомендует:**

Критически больные новорожденные дети должны получать нутритивную поддержку, «начинаемую с минимального количества, необходимого для покрытия основного обмена и основных потребностей в макронутриентах в течение ранней острой фазы заболевания»:

- Для тяжелобольных недоношенных детей ПП начинают со скорости 40 ккал/кг/день в течение 8 часов с момента принятия решения о ПП, постепенно увеличивая калораж до целевой потребности.
- Для тяжелобольных доношенных детей ПП рекомендуется начинать через 48 часов со скорости 40 ккал/кг, постепенно увеличивая до целевой потребности (обязательно пытаться наладить энтеральное кормление).

### **Противопоказания:**

Парентеральное питание не проводится на фоне реанимационных мероприятий и начинается сразу после стабилизации состояния на фоне подобранной терапии. Хирургические операции, ИВЛ и потребность в инотропной поддержке не являются противопоказанием к проведению парентерального питания.

### **Потребности в энергии**

Потребности в энергии новорождённых детей должны покрывать:

- энергетические потребности для основных метаболических функций (основной обмен),
- энергию, затрачиваемую на физическую активность,
- термогенез, вызванный диетой,
- энергию для роста новых тканей и
- потерю энергии со стулом и мочой (рис.6).

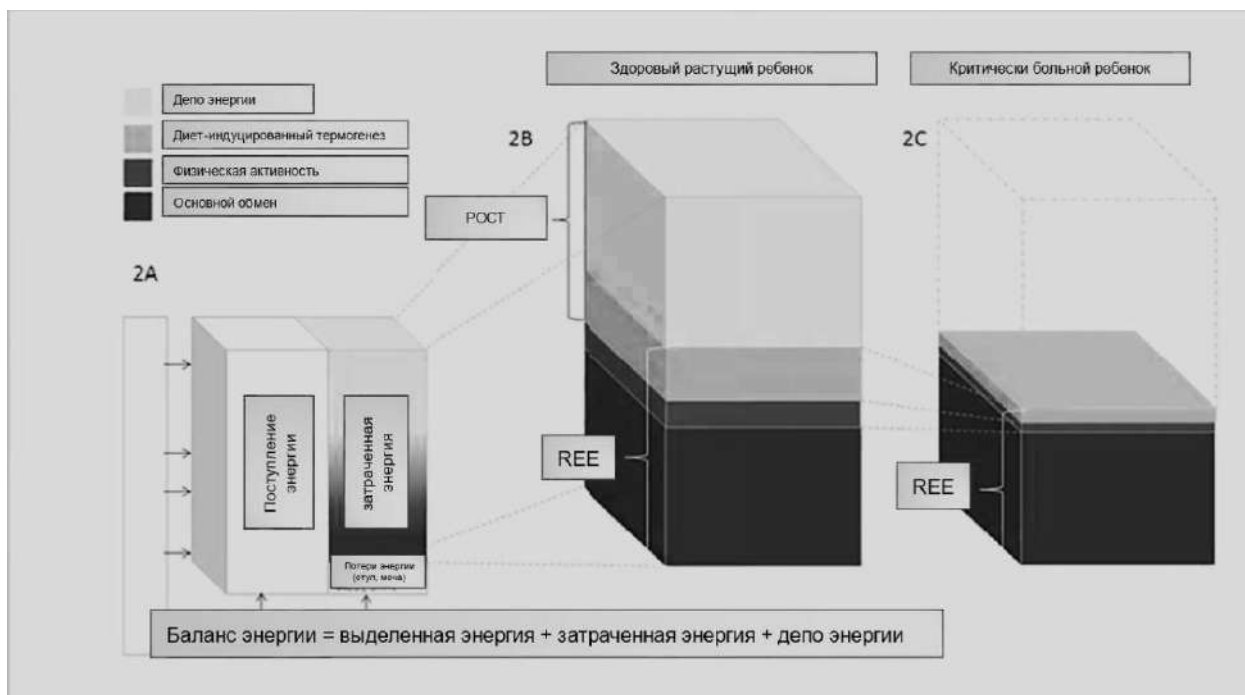


Рисунок 6. Баланс энергии у здоровых и критически больных новорожденных

Поскольку основной обмен трудно измерить, вместо этого обычно оценивают расход энергии в состоянии покоя (REE). Расход энергии у большинства недоношенных детей начинается примерно с 35-55 ккал/кг/сут и увеличивается в течение первых двух недель жизни примерно до 70 ккал/кг/сут к возрасту одного месяца (для доношенных детей это 45-50 ккал/кг/сут, увеличиваясь до 60 ккал/кг/сут к одному месяцу).

С учетом потребности в энергии для максимального усвоения белка и роста у очень недоношенных детей требуется общее потребление энергии до 120 ккал/кг/сут, а для доношенных детей — до 90 ккал/кг/сут.

#### Факторы, влияющие на энергетические потребности новорожденного:

- **Физическая активность.** 10% от общей потребности недоношенного ребенка в энергии. Эта цифра снижается, если ребенок находится на искусственной вентиляции легких, седации и получает миорелаксанты.
- **Питание.** Термический эффект пищи составляет 10% при болюсном питании. Эффект незначителен при ПП и непрерывном энтеральном питании.
- **Грудное молоко.** Непищевые факторы молока способствуют усвоению, тем самым снижая энергию, необходимую для пищеварения.

- **Чрезмерное поступление энергии.** Увеличивает термогенез и выработку CO<sub>2</sub>.
- **Увеличение веса.** Потребности в энергии требуют корректировки по мере роста ребенка.
- **ИВЛ.** В зависимости от режима вентиляции и поддержки давлением влияние на энергозатраты либо отсутствует, либо наблюдается снижение энергозатрат.
- **Назальный СРАР.** Уменьшает работу дыхания, тем самым снижая расход энергии.
- **Тепловая среда.** Как холод, так и жара могут увеличить потребность в энергии.
- **Хроническое заболевание легких.** Увеличивает работу дыхания, что приводит к повышению потребности в O<sub>2</sub>, увеличению выработки CO<sub>2</sub> и увеличению расхода энергии.
- **Сепсис.** Нет четких доказательств. Может не отмечаться никаких изменений в расходе энергии, иногда – снижение.
- **Хирургия/НЭК.** Доказательства об энергозатратах неоднозначны.

### **Потребности новорожденных в жидкости и электролитах**

Сразу после рождения начинается процесс адаптации обмена воды и электролитов, который неразрывно связан с ПП. Процесс происходит в 3 фазы и характеризуется быстрыми изменениями как внутриклеточных, так и внеклеточных компартментов организма:

- **ФАЗА I (переходная):** начальная олигурия, длящаяся часы — дни, но отмечаются значительные неощутимые потери воды через незрелую кожу. Затем следует диуретическая фаза, связанная с потерей веса до 10%. Младенцы с чрезвычайно низкой массой тела при рождении могут иметь избыточную потерю воды и могут стать обезвоженными без тщательного учета баланса жидкости.

- **ФАЗА II:** (промежуточная); фаза между самым низким весом младенца и возвращением к весу при рождении. В течение этой фазы потери электролитов снижаются, а их уровни восполняются, хотя иногда диурез может быть все еще высоким с высокой экскрецией натрия, особенно у младенцев с экстремально низкой и очень низкой массой тела.
- **ФАЗА III:** (стабильная) – фаза роста с положительным чистым балансом натрия и воды. Следует учитывать неощутимые потери и влияющие факторы окружающей среды при расчете потребности в жидкости для недоношенных детей, особенно в первую неделю жизни [16].

### Потребности в парентеральной жидкости для недоношенных детей

	<1000 г (мл/кг/сут)		1000-1500 г (мл/кг/сут)		>1500 г (мл/кг/сут)
День 1	80-100	День 1	70 – 90	День 1	60-80
День 2	100-120	День 2	90-110	День 2	80-100
День 3	120-140	День 3	110-130	День 3	100-120
День 4	140-160	День 4	130-150	День 4	120-140
День 5	160-180	День 5	160-180	День 5	140-160

### Потребности новорожденных детей в электролитах

	День 1 ммоль/кг	День 2 ммоль/кг	День 3 ммоль/кг	День 4 ммоль/кг	День 5 ммоль/кг
<b>Натрий</b>					
<1500g	0-2(3)	0-2(3)	0-5(7)	2-5(7)	2-5(7)
>1500g	0-2(3)	0-2(3)	0-3	2-5	2-5
Доношенные дети Ежедневных рекомендаций нет	2-3				
<b>Калий</b>					
Все недоношенные дети	0-3	0-3	0-3	2-3	2-3
Доношенные дети Ежедневных рекомендаций нет	1-3				
<b>Хлор</b>					
Недоношенные дети	0-3	0-3	0-3	2-5	2-5
Доношенные дети	Нет рекомендаций				

## Потребление углеводов на разных фазах критического заболевания

	Острая фаза мг/кг/мин	Стабильная мг/кг/мин	Восстановления мг/кг/мин
Новорожденные	2,5-5,0	5,0-10,0	5,0-10,0
28 сут-10 кг	2,0-4,0	4,0-6,0	6,0-10,0
11-30 кг	1,5-2,5	2,0-4,0	3,0-6,0
31-45 кг	1,0-1,5	1,5-3,0	3,0-4,0
>45 кг	0,5-1,0	1,0-2,0	2,0-3,0

Глюкоза является основным источником углеводов, определяющим также и метаболизм жира, и вносит основной вклад в осмоляльность раствора ПП. Рекомендации по дозированию глюкозы обычно основаны на скорости эндогенной продукции глюкозы (СЭПГ) и скорости окисления глюкозы (СОГ). Для недоношенных детей СЭПГ составляет приблизительно 6 мг/кг/мин (8,6 г/кг/сут), а для доношенных детей 5 мг/кг/мин (7,2 г/кг/сут). СОГ у недоношенных детей составляет 8 мг/кг/мин (11,5 г/кг/день) и 12-12,5 мг/кг/мин (17,5-18 г/кг/день) у доношенных [17].

Необходимо проявлять осторожность, чтобы не давать глюкозу сверх рекомендуемых норм, поскольку ее избыток направляется на липогенез, где глюкоза преобразуется в жир, а окисление жира прекращается, тем самым способствуя его накоплению. Избыточное обеспечение глюкозой также может нарушить функцию печени, вызывая стеатоз. Было высказано предположение, что высокое потребление глюкозы увеличивает общую секрецию триглицеридов ЛПОНП и также может нарушить метаболизм белка [16].

### Общие рекомендации:

- Глюкоза должна обеспечивать 60-75% от общей энергии [18].

- Как для недоношенных, так и для доношенных детей, если ПП начинается в первые 4 дня после рождения, потребление глюкозы должно начинаться с 4-6 мг/кг/минуту (6,0-9,0 г/кг/сут).
- Со 2-го дня и далее целевое потребление глюкозы должно составлять 6-11 мг/кг/минуту (9,0–16,0 г/кг/сут).
- Как для недоношенных, так и для доношенных детей, если ПП начинается более чем через 4 дня после рождения, подача глюкозы должна составлять 6-11 мг/кг/минуту (9,0–16,0 г/кг/сут).
- Максимальная инфузия глюкозы при длительном ПП не должна превышать 16 г/кг/сут.
- Инфузии инсулина могут использоваться у недоношенных детей с гипергликемией, но его использование должно быть только в том случае, когда изменение скорости инфузии глюкозы не устраняет гипергликемию [19].

### **Потребности в аминокислотах**

Дотацию аминокислот следует начинать с первого дня жизни, поскольку современные данные свидетельствуют о том, что безопасно начинать введение аминокислот сразу с рождения без метаболических осложнений [20, 21, 22].

Оценки потребностей в аминокислотах у недоношенных детей основаны на количестве, необходимом для достижения положительного баланса азота. Недоношенный ребенок выделяет от 0,6 до 1,1 г/кг белка в сутки, так что для предотвращения значительной его потери требуется потребление аминокислот в минимальной дозе 0,9 г/кг/сут. [23]. При наличии достаточного количества небелковой энергии положительный баланс азота может быть достигнут при потреблении аминокислот в дозе 0,9–2,65 г/кг/сут. [16].

Поскольку аминокислотный компонент ПП необходим для восстановления тканей и синтеза новых тканей, большая часть энергии, поставляемой с ПП, должна поступать из неазотистых источников (т. е. липидов и углеводов) [24].

Рекомендуется начинать прием аминокислот с 1,5-2,0 г /кг/сут для достижения анаболического состояния, постепенно увеличивая их дозу до 2-5-3,5 г /кг/сут наряду с адекватной дотацией небелкового калоража (> 65 ккал/кг/сут) [16]. Слишком низкое соотношение небелкового калоража к аминокислотам (<20 ккал/г аминокислот) может вызвать окисление аминокислот и рост уровня мочевины крови, тогда как слишком высокое соотношение (>30 ккал/г аминокислот) может привести к отложению избыточного жира в организме с риском метаболического заболевания в более позднем возрасте.

Аминокислоты таурин, цистеин и тирозин считаются полуэссенциальными в неонатальном периоде.

#### **Общие рекомендации:**

- если принято решение о назначении ПП, поступление аминокислот должно быть обеспечено в течение 8 часов с момента принятия решения;
- у недоношенных детей дотация аминокислот должна быть начата с 1,5–2,0 г/кг/сут в первый день, с постепенным увеличением до 3,0–4,0 г/кг/сут.;
- Если ПП начинается более чем через 4 дня после рождения недоношенного ребенка, с первого дня рекомендуется 3,0–4,0 г аминокислот/кг/сут.;
- у доношенных детей дотация аминокислот должна быть начата с 1,0–2,0 г/кг/сут в первый день, с постепенным увеличением до 2,5–3,0 г/кг/сут.;
- если ПП начинается более чем через 4 дня после рождения доношенного ребенка, рекомендуется 2,5 - 3,0 г аминокислот/кг/сут с 1-го дня начала ПП;
- для эффективной утилизации белка требуется соотношение энергии и аминокислот на уровне 20-30 небелковых ккал/г аминокислот.

#### **Потребности в липидах**

Согласно рекомендации ESPGHAN, небелковый калораж должен быть обеспечен жирами и углеводами в соотношении «25-50% липидной энергии и

75-50% углеводной энергии». Максимальная потребность в липидах для недоношенных и доношенных детей составляет 3-4 г/кг/день [16].

Постепенное приращение дозы липидов позволяет предотвратить гипертриглицеридемию. Раннее введение липидов в первые дни жизни (1–2-й день) безопасно, хорошо переносится и не увеличивает частоту респираторных нарушений, хронических заболеваний легких, сепсиса, некротизирующего энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний или ретинопатии недоношенных у недоношенных детей при медленном наращивании их дозы [25, 26, 27].

ESPGHAN указывает, что младенцы, которым давали чистое соевое масло (т. е. Интралипид), получают менее сбалансированное питание, чем те, кто получал композитные эмульсии (например, SMOFLipid), поэтому рекомендуется, чтобы детям, которым требуется ПП в течение длительного времени (более нескольких дней), с самого начала ПП вводили композитную липидную эмульсию, содержащую некоторое количество рыбьего жира [16].

В то же время обзор Cochrane 2019 года по использованию внутривенной липидной эмульсии у недоношенных детей пришел к выводу, что ни одна липидная эмульсия не была лучше другой для профилактики заболевания печени, ассоциированного с парентеральным питанием (PNALD), холестаза, ретинопатии недоношенных или хронического заболевания легких. Также не было никаких различий в темпах роста, летальности или других неонатальных исходов [28].

#### **Общие рекомендации:**

- как для недоношенных, так и для доношенных детей, если ПП начинается в первые 4 дня жизни, внутривенное введение липидов следует начинать с 1-2 г/кг/сут.;
- максимальное обеспечение липидами как для недоношенных, так и для доношенных детей должно составлять 3-4 г/кг/сут.;
- постепенное наращивание дозы липидов может снизить риск гипертриглицеридемии и ретинопатии недоношенных;

- недоношенные дети должны получать минимум 0,25 г/кг/сут линолевой кислоты для предотвращения дефицита ненасыщенных жирных кислот;
- липиды должны обеспечивать 25–40% небелковых калорий;
- 20% внутривенные липидные эмульсии должны быть выбором первой линии для недоношенных детей;
- нет никаких доказательств преимущества одной липидной эмульсии над другой для рутинного использования у новорожденных.

Парентеральное питание осуществляется через периферическую или центральную вену. В периферическую вену ПП обеспечивается через короткую периферическую канюлю или через midline-катетер (катетер длиной 8-20 см, периферически вводимый через подкожную медиальную вену, подкожную латеральную вену или плечевую вену. Кончик midline-катетера располагается непосредственно в подмышечной вене или ниже нее); в этом случае меньше угроза развития катетеризационного сепсиса и ниже стоимость. Такой вариант ПП чаще используется для кратковременного питания (до 5–7 суток) и только растворами, осмолярность которых не превышает 850 мОсм/л (при концентрации раствора глюкозы  $\leq 12,5\%$ ).

Осмолярность вводимого раствора рассчитывают по формуле:

$$\text{Осмолярность (мОсм/л)} = ([\text{аминокислоты (г/л)} \times 8] + [\text{глюкоза (г/л)} \times 7] + [\text{натрий (ммоль/л)} \times 2] + [\text{фосфор (мг/л)} \times 0,2] - 50)$$

Полное парентеральное питание обеспечивается через катетер в центральной вене при использовании гиперосмолярных растворов (15—20 % растворы глюкозы) в больших объемах, а также при длительном ПП. Максимальная концентрация раствора для ЦВК не должна превышать 25-30 %. Гепарин назначается в дозе 50 ЕД/кг/сут независимо от того, какой венозный доступ выбран (центральный или периферический).

## Литература

1. Dutta S, Singh b, Chessell L. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients*. 2015 Jan 8; 7(1) p.423-442.
2. Civardi et al. *Italian Journal of Pediatrics* 2015, 41(Suppl 1):A3.
3. Li YF, Lin HC, Torrazza RM, Parker L, Talaga E, Neu J. Gastric residual evaluation in preterm neonates: a useful monitoring technique or a hindrance? *Pediatr Neonatol*. 2014 Oct; 55(5):335-40.
4. Preiser J-C, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness. *British Journal of anaesthesia* 113 (6):945-54 (2014).
5. Pollack, M.M.; Ruttimann, U.E.; Wiley, J.S. Nutritional depletions in critically ill children: Associations with physiologic instability and increased quantity of care. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* 1985, 9, 309–313. [CrossRef] [PubMed].
6. Mehta, N.M.; Bechard, L.J.; Cahill, N.; Wang, M.; Day, A.; Duggan, C.P.; Heyland, D.K. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children—An international multicenter cohort study. *Crit. Care Med.* 2012, 40, 2204–2211. [CrossRef] [PubMed].
7. 11. Martinez, E.E.; Mehta, N.M. The science and art of pediatric critical care nutrition. *Curr. Opin. Crit. Care* 2016, 22, 316–324. [CrossRef].
8. 8. Favez, T.; Kerklaan, D.; Mesotten, D.; Verbruggen, S.; Joosten, K.; Van den Berghe, G. Evidence for the use of parenteral nutrition in the pediatric intensive care unit. *Clin. Nutr.* 2017, 36, 218–223.
9. Joffe, A.; Anton, N.; Lequier, L.; Vandermeer, B.; Tjosvold, L.; Larsen, B.; Hartling, L. Nutritional support for critically ill children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. [CrossRef].
10. Mehta, N.M.; Compher, C.; ASPEN Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support of the critically ill child. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* 2009, 33, 260–276. [CrossRef].
11. Joosten, K.; van Puffelen, E.; Verbruggen, S. Optimal nutrition in the paediatric ICU. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2016, 19, 131–137.
12. Koletzko, B.; Goulet, O.; Hunt, J.; Krohn, K.; Shamir, R. for the Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005, 41 (Suppl. 2), S1–S87.

13. Fivez, T.; Kerklaan, D.; Mesotten, D.; Verbruggen, S.; Wouters, P.; Vanhorebeek, I.; Debaveye, Y.; Vlasselaers, D.; Desmet, L.; Casaer, M.P.; et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *N. Engl. J. Med.* 2016, 374, 1111–1122.
14. Eveleens, R.D.; Witjes, B.C.M.; Casaer, M.P.; Vanhorebeek, I.; Garcia Guerra, G.; Hanff, L.M.; Cosaert, K.; Desmet, L.; Maebe, S.; Vlasselaers, D.; et al. Micronutrient supplementation in the PEPaNIC Randomised Controlled Trial: Composition and preparation of the prescription. *Clin. Nutr. Espen.* 2021, 42, 244–251.
15. Joosten, K.F.M.; Eveleens, R.D.; Verbruggen, S.C.A.T. Nutritional support in the recovery phase of critically ill children. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2019, 22, 152–158.
16. ESPEN/ESPEN/ESPR/CSPEN Working Group on Pediatric Parenteral Nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition. *Clin Nutr* 2018;37:2306e8.
17. Moltu S, Bronsky J. et al. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Aug 1;73(2):274-289.
18. Neonatal Parenteral Nutrition, NICE guideline (2020) [www.NICE.org.uk/guidance/ng154](http://www.NICE.org.uk/guidance/ng154).
19. Parenteral Feeding of Infants on the Neonatal Unit. Lynne Radbone, Lead Neonatal Dietitian, East of England ODN Date of Ratification: September 2022.
20. Te Braake FWJ., van den Aaker CHP., Wattimena JL. et al. Amino acid administration to preterm infants directly after birth. *J Pediatr* 2005;147:456-61.
21. Ibrahim HM., Jeroudi MA., Baler RJ. et al. Aggressive early total parenteral nutrition in low birth weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 482-86.
22. Kotsopoulos K., Benadiba-Torch A., Cuddy A. Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks gestation: prospective observational comparison. *J Perinatol* 2006;12:749-54.
23. Thureen PJ., Anderson AH., Baron KA. et al. Protein balance in the first week of life in ventilated neonates receiving parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1128-35.
24. The Provision of Parenteral Nutrition within Neonatal Services – A Framework for Practice. BAPM 2016.
25. Vlaardingerbroek H. et al. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr* 2013;163:638e44.
26. Koletzko B, Boey CCM, Campoy C, Carlson SE, Chang N, Guillermo- Tuazon MA, et al. Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in

pregnancy, lactation and infancy. Systematic review and practice recommendations from an Early Nutrition Academy workshop. *Ann Nutr Metab* 2014;65:i49e80.

27. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;97:816e26.
28. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 6. Art. No.: CD013163.