



ISSN 2226-1230 (Print)
ISSN 2413-4260 (Online)

89773

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

T.XI, № 2(40), 2021

DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021



НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ISSN 2226-1230 (PRINT)
ISSN 2413-4260 (ONLINE)

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал. Свідоцтво про державну реєстрацію серія KB №18106-6906P від 2.09.2011 р.
Видається з 2011 р.

Засновники: Буковинський державний медичний університет
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

Рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №893 від 04.07.2013 р. видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт.

Згідно Наказу Міністерства освіти і науки України від 15.01.2018 р. за №32, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 06.01.2018 р. за № 148/31600, науковим фаховим виданням, включеним до Переліку наукових фахових видань України на день набрання чинності цим наказом, присвоєно категорію "В" строком на два роки.

Відповідно до Порядку формування Переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 06 лютого 2018 року за № 148/21600, згідно Наказу МОН України від 17.03.2020 р. № 409, видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, Категорія «Б».

Журнал включений у каталоги та наукометричні бази: Національна бібліотека ім. В.І. Вернадського (National Library of Ukraine), «Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа URAN (Open Journal Systems), "Українські наукові журнали", "Международная редакция", CrossRef, WorldCat, eLIBRARY, Google Академія, Science library index, Directory of Research Journals Indexing, SmartPress, VuzLib, OpenAIRE, Index Copernicus, BASE, CiteFactor.

НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА медицинский научно-практический журнал

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
medical scientific journal

Key title: Neonatologîã, hirurgiã ta perinatal'na medicina (Online)
Abbreviated key title: Neonatol. hir. perinat. med. (Online)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Бойчук Тарас Миколайович – д.мед.н., професор, ректор Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Знаменська Тетяна Костянтинівна

і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», Заслужений лікар України, спеціальність «Неонатологія» (м. Київ, Україна)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Заступники головного редактора:

Годованець Юлія Дмитрівна – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Неонатологія" (м. Чернівці, Україна)

Юзько Олександр Михайлович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Чернівці, Україна)

Горбатьок Ольга Михайлівна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри дитячої хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Київ, Україна)

Наукові консультанти:

Добрянський Д.О. – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, спеціальність "Неонатологія" (м. Львів, Україна)

Гречанина О.Я. – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ "Харківський державний медичний університет МОЗ України", спеціальність "Медична генетика" (м. Харків, Україна)

Дронова В.Л. – д.мед.н., професор, перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України", керівник відділення оперативної гінекології, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Київ, Україна)

Похилько В.І. - д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», спеціальність "Дитяча анестезіологія" (м. Полтава, Україна)

Нечитайло Ю.М. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Педіатрія" (м. Чернівці, Україна)

Македонський І.О. - д.мед.н., професор, директор Медичного центру матері та дитини ім. Руднева, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені О.Гончара МОН України, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Дніпро, Україна)

Наукові редактори розділів журналу:

неонатологія – Клименко Т.М., д.мед.н., професор (м. Харків, Україна)

медична генетика – Горовенко Н.Г., член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор (м. Київ, Україна)

неонатальна хірургія – Лосев О.О., д.мед.н., професор (м. Одеса, Україна)

педіатрія – Сорокман Т.В., д.мед.н., професор (м. Чернівці, Україна)

акушерство та гінекологія – Кравченко О.В., д.мед.н., професор (м. Чернівці, Україна)

перинатальна діагностика – Лук'янова І.С., д.мед.н., професор (м. Київ, Україна)

Відповідальний редактор журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" Т.Х, №2(40), 2021

Бабінцева А.Г. - д.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

Відповідальний редактор електронної версії журналу в системі Open Journal Systems (OJS):

Годованець О.С. - к.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)
Воробйова О.В. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпро, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Кісельова М.М. (м. Львів, Україна)
Нікуліна Л.І. (м. Київ, Україна)
Шунько Є.Є. (м. Київ, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Аверін В.І. (м. Мінськ, Беларусь)
Бабуч С.І. (м. Кишинев, Молдова)
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Конноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксзонь І.В. (м. Полтава, Україна)

Левицька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микиєв К.М. (м. Бішкек, Киргизстан)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Рибальченко В.Ф. (м. Київ, Україна)
Руденко Є.О. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Андрієць О.А. (м. Чернівці, Україна)
Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)
Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)
Багірова Х.Ф. (м. Баку, Азербайджан)
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)
Дубоссарська З.М. (м. Дніпро, Україна)
Калінович І.В. (м. Чернівці, Україна)
Макарчук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)

Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Бойченко А.Д. (м. Харків, Україна)
Боконбаєва С.Д. (м. Бішкек, Киргизія)
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Іванько О.Г. (м. Запоріжжя, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кіані М. (м. Машхад, Іран)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

Веропотвелян М.П. (м. Кривий Ріг, Україна)
Галаган В.Д. (м. Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)
Ластівка І.В. (м. Чернівці, Україна)
Тимченко О.І. (м. Київ, Україна)

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету
Протокол №10 від 23 червня 2021 року*

НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ

Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРПОУ 02010971

Керівник відділу - Волошенюк Ірина Олексіївна

Контактний телефон: +38 (0372) 52-39-63

e-mail: print@bsmu.edu.ua

ВИДАВЕЦЬ

ТОВ «Редакція журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Адреса: 04053, м. Київ, пров. Бехтерівський, 4Б, оф. 47

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор видавництва - Кушнір Віталій Миколайович

Контактні телефони: +380673270800

e-mail: v.kushnir1111@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: Буковинський державний медичний університет МОЗ України,
Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. Заступнику головного редактора
журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" професору Годованець Юлії Дмитрівні.

Контактний телефон: +38(050)6189959

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Офіційний web-сайт журналу: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проект «Наукова періодика України,
в рамках некомерційного проекту PublicKnowledge Project, web-сайт OpenJournalSystems (OJS).

Електронна версія журналу представлена:

Національна бібліотека ім. В.І.Вернадського (м Київ, Україна), Наукова періодика України, №347,
web-сайт: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/>

Буковинський державний медичний університет МОЗ України (м Чернівці, Україна),

web-сайт: http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific_mags_bsmu/neonatal

Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки,
державні установи та вищі медичні навчальні заклади України.

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються
в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій»

Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів

(International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): <http://www.icmje.org/>





Шановні колеги!

Наша професія дуже складна й важлива, потребує значних зусиль, навичок і витримки, оскільки ми з Вами щоденно причетні до народження нового життя!

У День медичного працівника 20 червня 2021 року ми маємо чудову нагоду подякувати Вам, шановні неонатологи, педіатри, акушери-гінекологи, дитячі анестезіологи, хірурги, медичні генетики та інші колеги лікарі, а також, медичні сестри і молодший медичний персонал неонатологічних відділень пологових будинків, перинатальних центрів і дитячих лікарень за Ваш безцінний труд!

З нагоди нашого професійного свята – Дня медичного працівника, прийміть, шановні колеги, сердечну подяку за Вашу віддану працю, професійність, безмежне милосердя, високу моральність та лікарську честь!

Хай усе, що зроблене з душею й натхненням, повертається до Вас сторицею! Нехай кожна мить життя радує своєю неповторністю!

Вітаємо Вас зі світлим православним святом – Святою Трійцею! Нехай Отець, Син і Святий Дух оберігають кожну родину, приносячи в будинок лише душевний спокій, міцне здоров'я та віру в краще майбутнє!

*Головний редактор
д.мед.н., професор, професор кафедри
гістології, цитології та ембріології
Буковинського державного медичного
університету
Бойчук Тарас Миколайович*

*Шеф-редактор,
д.мед.н., професор, заступник директора
з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології імені академіка
О. М. Лук'янової Національної медичної академії
України», завідувача відділення неонатології,
Президент Всеукраїнської громадської організації
«Асоціація неонатологів України»,
заслужений лікар України
Знаменська Тетяна Костянтинівна*

УДК: 616.14-02:577.125.8]-053.34-07-089
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021. 7

БЕЗПЕКА ТА ЯКІСТЬ ВНУТРІШНЬОВЕННИХ ЛІПІДІВ ДЛЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ: СУЧАСНІ ЗНАННЯ ТА МАЙБУТНІ ПЕРСПЕКТИВИ (ЧАСТИНА I)

I.O. Anikin¹, V.I. Snisar²

Вищий державний навчальний заклад України
«Запорізький державний медичний університет»¹
(м. Запоріжжя, Україна)

Вищий державний навчальний заклад України
«Дніпровський державний медичний університет»²
(м. Дніпро, Україна)

Резюме. *Передчасні пологи зумовлюють розвиток "метаболічного шоку" у новонародженої дитини, важкість якого обернено протилежна масі та терміну гестації. Немовлята втрачають можливість отримувати нутрієнти природнім, трансплацентарним шляхом, а здатність засвоювати молоко матері обмежена через незрілість. Стандартом зростання передчасно народженої дитини є внутрішньоутробний зріст мозку та тіла плода, для досягнення якого потрібна не тільки достатня кількість основних нутрієнтів, але і їх якісний склад. Нутрієтивна підтримка недоношених новонароджених часто є проблемою, особливо, якщо діти мають захворювання перинатального періоду, перебувають на штучній вентиляції легень, що погіршує їх катаболічний стан. Стресовий стан обмежує продовження фізичного зростання дитини протягом перших кількох тижнів після пологів, що асоціюється з хронічною захворюваністю та неврологічною інвалідизацією в майбутньому. Одним, а іноді єдиним шляхом надходження основних нутрієнтів стає парентеральне харчування, при якісному проведенні якого можливо задовольнити більшість харчових потреб недоношених малюків.*

Протягом останніх років розроблено якісні протоколи з парентерального харчування, дотримання яких дозволяє досягти мети забезпечення потреб дітей. Вони передбачають достатньо агресивний підхід до інфузії амінокислот та ліпідів, але серед лікарів все ще існують побоювання використовувати раннє парентеральне харчування. Особливо обмеження стосуються внутрішньовенних ліпідів, вони базуються на декількох догмах, які свідчать про те, що інфузія ліпідів може бути пов'язана з пошкодженням тканин легень, печінки, сприяє розвитку сепсису та тромбозам. Існує кілька нещодавніх оглядів, які спростовують ці догми. У нашій публікації ми хотіли б надати короткі базові дані щодо безпеки використання ліпідних емульсій, які використовують у новонароджених. Також, надати дані про позитивний вплив ліпідів на деякі біохімічні процеси та стани, з акцентом на їх особливості в залежності від складу жирової емульсії. Огляд літератури, який надало, може використовуватися для перегляду клінічної практики, для пошуку оптимальних стратегій застосування ліпідних емульсій, з урахуванням їх хімічних складових, що дозволить підвищити якість виходжування недоношених новонароджених. Мета роботи – провести аналіз наукових літературних джерел для вивчення та систематизації даних про сучасні аспекти використання ліпідних емульсій у новонароджених.

Ключові слова: ліпідні емульсії; недоношений новонароджений; незамінні жирні кислоти.

Вступ

У сучасному світі неонатальна популяція малюків, яка потребує інтенсивної терапії, відрізняється обов'язковою потребою в проведенні парентерального харчування (ПХ). Новонароджені з хірургічними проблемами, а також передчасно народжені з дуже малою та екстремально малою масою, мають обмежені здатності щодо засвоєння харчових нутрієнтів природним шляхом, що робить ці групи пацієнтів основними споживачами нутрієнтів, які вводять парентерально протягом тривалого часу. Споживання ліпідів у пацієнтів, які повністю харчуються парентерально, загалом сягає від 25 до 50 % небілкових калорій. Згідно з існуючими рекомендаціями робочої групи ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN, внутрішньовенні ліпідні емульсії (ВЛЕ) є незамінною частиною дитячого ПХ, насамперед, як неуглеводне джерело енергії, що надходить у вигляді ізоосмолярного розчину у низькому об'ємі 2,0 ккал/мл 20 % ліпідної емульсії. Окрім енергії, ліпіди забезпечують незамінні жирні кислоти (НЖК) та сприяють надходженню розчинних у ліпідах вітамінів А, D, Е та К [1]. Емульсії ліпідів складаються з трьох елементів: тригліцеридів (ТГ), фосфоліпідів (ФЛ) та гліцерину. Фосфоліпіди – компоненти, які віді-

грають важливу роль у поверхнево-активних речовинах легень, ліпідах жовчі та ліпопротеїнах плазми крові. Гліцерин (НОСН₂-СНОН-СН₂ОН) додають, щоб зробити емульсію ізотонічною.

Більшість комерційно доступних сумішей – це ліпідні емульсії, що складаються виключно з довголанцюгових жирних кислот (ДЖК) і багаті омега-6 жирними кислотами, або суміші довго- та середньоланцюгових тригліцеридів в різних пропорціях. Також це структуровані ліпіди, в яких тригліцерид має як довголанцюгові жирні кислоти, так і середньоланцюгові жирні кислоти, естерифіковані тією ж молекулою гліцерину з додаванням риб'ячого жиру.

Внутрішньовенне введення ЛЕ не є фізіологічним, але їх метаболізм відбувається за тим же шляхом, як і натуральних хіломікронів. Тканинна ендотеліальна ліпопротеїн-ліпаза гідролізує ВЛЕ, основним складовим яких є тригліцериди – джерело енергії та незамінних жирних кислот, перетворюючи останні на вільні жирні кислоти та залишкову частину [2]. Лінолева кислота (9,12-октадекадієнова кислота, С₁₈:2ω-6) та α-ліноленова кислота (9,12,15-октадекатрієнова кислота, С₁₈:3ω-3) вважаються незамінними жирними кислотами. Надлишки ліпідних емульсій

швидко видаляються печінкою. Вільні жирні кислоти (ЖК), які утворюються внаслідок гідролізу, можуть захоплюватися сусідніми тканинами або циркулюють, зв'язаними з альбуміном, для використання в інших тканинах. Швидкість гідролізу змінюється залежно від типу субстрату тригліцеридів (тобто довжина ЖК, положення ЖК на гліцерині). На діяльність ліпопротеїн-ліпази (ЛПЛ) дитини впливає багато факторів, які пригнічують її активність. Це недоношеність, метаболічний ацидоз, гіпотрофія, гіпоальбумінемія. При посиленні катаболізму, високі концентрації ліпідів у плазмі крові знижуються. Якщо ВЛЕ вводиться зі швидкістю, що перевищує здатності до їх використання, концентрація тригліцеридів у плазмі крові зростає і може спричинити побічні ефекти. В першу чергу, це перевантаження ретикуло-ендотеліальної системи. Якщо швидкість гідролізу перевищує швидкість, з якою окислюються вільні ЖК, їх концентрація у плазмі зростає і, в свою чергу, загальмує активність ліпопротеїн-ліпази [1, 2].

В сучасній практиці є чіткі докази того, що жирові емульсії добре толеруються недоношеними з дуже малою масою та немовлятами з екстремально малою масою тіла (ЕММТ) при народженні, починаючи з першого дня і навіть з перших 1-2 годин життя. Багато застарілих підходів все ще існують і, можливо, є відповідальними за те, що багато неонатологів не використовують дози 2-3 г/кг/день внутрішньовенних ліпідів щодня [1, 3, 9, 10].

Доцільність раннього призначення ВЛЕ у недоношених малюків була доведена Н. Vlaardingerbroek та співав. (2013). В цьому рандомізованому дослідженні вивчали введення лише амінокислот (АК), комбінацію АК та ВЛЕ в звичайних дозах, або високодозове введення амінокислот (3,6 г/кг/д) та ліпідів (2-3 г/кг/д). Аналіз довів, що баланс азоту на 2 день був значно більшим в обох групах втручання порівняно з контрольною групою. В третій групі введення АК в високих дозах не покращило баланс азоту порівняно зі стандартною дозою АК та ліпідів. Ніяких відмінностей в інших біохімічних змінних та відмінностей в клінічних результатах не спостерігалось [4]. Ще раніше, оперуючи даними досліджень 90-х років, Р. J. Thureen в своєму огляді вказав, що доношені новонароджені, які отримують енергію 90 ккал/кг/добу та 2,5 г/кг/добу білка, знаходяться в позитивному балансі азоту, але немовлята з ЕММТ, які отримували 80 ккал/кг/добу і 3 г/кг/день протеїнів, перебувають у негативному балансі азоту [11]. Це обумовлено тим, що існують обмежені можливості щодо забезпечення енергії лише глюкозою, та протеїни катаболізуються для забезпечення енергії основного обміну. Початкові дози глюкози, які рекомендують консенсуси, складають 6–8 мг/кг/хв., що забезпечує лише 40 ккал/кг/добу, тому (наприклад) дитині з масою 1000 г все ще потрібно близько 30 ккал енергії для росту та позитивного азотного балансу, що відповідає 2,7–3 г/кг/добу 20 % ліпідів [1, 11]. Додавання ліпідів з першої доби після народження зменшує витрати енергії та використання глюкози, зменшує споживання кисню та виробництво вуглекислого газу, і як наслідок, забезпечує більш високе накопичення енергії, збільшує чистий запас жиру, а головне – запобігає

дефіциту незамінних жирних кислот [11].

Вищезазначені сучасні знання про метаболізм парентеральних жирів дають розуміння, що проведення внутрішньовенного харчування хворих без використання ліпідів, або з обмеженням відносно існуючих рекомендацій, не дозволить досягти головної мети – забезпечення постнатального фізичного зростання, яке буде співставним з показниками росту плодів. Іншою стороною питання може бути вплив на дозрівання тканин, які мають високий метаболізм з обмеженою структурізацією, наприклад сітківки та головного мозку.

Навряд чи внутрішньовенне введення нутрієнтів без ліпідів можливо назвати ПХ. Однак, протягом багатьох років існують побоювання відносно несприятливих подій, обумовлених дією ліпідів у новонароджених в критичному стані. Найчастіше вони стосуються можливого негативного впливу жирів на імунний захист, систему гемостазу, ураження печінки, зміну запальних реакцій і розвиток сепсису, що обмежує повноцінне ПХ у малюків [5, 6].

Даний огляд не висвітлює деталі структури та метаболізму внутрішньовенних ліпідів – ця інформація достатньо повно представлена в роботах вітчизняних та іноземних науковців [6-8]. В подальших розділах розглянемо основні питання безпечного призначення ліпідів, що базується на клінічних настановах та аналізі клінічних досліджень, та вплив ВЛЕ на ті чи інші показники здоров'я малюків. Також, цей огляд продемонструє походження деяких підходів, спираючись на літературні джерела, які можуть бути корисними для перегляду клінічної допомоги стосовно скасування підходу пізнього призначення (або відмови) ліпідних емульсій у новонароджених всіх вагових категорій.

Дефіцит есенціальних та довголанцюгових поліненасичених жирних кислот у немовлят з ДММТ та ЕММТ. Немовлята з дуже малою масою тіла (ДММТ) та екстремально малою масою тіла (ЕММТ) чутливі до недостатнього надходження ліпідів. Якщо немовлята не почнуть отримувати ліпідів, щоденні втрати ендogenous запасів сягатимуть 1,2 г накопиченого жиру. Плоди у 70 % не споживають ліпідів, а нарощування внутрішньоутробного жиру майже не відбувається до третього триместру. Нарощування жирової тканини починається з гестаційного віку 25 тижнів зі швидкістю 1–3 г/кг/добу. Склад тіла недоношеної дитини з вагою 1000 г становить приблизно 0,5 % глікогену, 8,5 % білка та 1 % жиру, що дорівнює лише 10 г жиру [18].

Три ω -3 поліненасичені жирні кислоти (ейкозапентаєнова, докозагексаєнова і альфа-ліноленова (LNA)) є незамінними для організму людини і повинні надходити з їжею. До ω -6 поліненасичених жирних кислот відносяться лінолева кислота (LA), гамма-ліноленова кислота, арахідонова кислота (AA). Остання є ключовою для метаболізму новонародженої дитини. Для запобігання дефіциту жирних кислот рекомендується споживання лінолевої кислоти в кількості 4–5 % від загальної кількості калорій та альфа-ліноленової кислоти до 1 % від загальної кількості калорій [12].

Дефіцит основної жирної кислоти може бути у передчасно народжених одразу після пологів, але в основному може розвинути протягом 72-годинного періоду після народження, коли достав-

ка нутрієнтів обмежена. Так, дозування ліпідної емульсії 0,25 г/кг/добу, що забезпечує мінімум лінолевої кислоти, може бути достатнім для запобігання дефіциту НЖК у недоношених немовлят. Всі емульсії ліпідів, ліцензовані для використання у новонароджених, містять відповідну кількість останньої, але емульсії, які містять лише соєву олію (СО), забезпечать 0,5 г/кг/добу, а комбіновані емульсії, в складі яких є 20 % тригліцеридів із середнім ланцюгом (МСТ) та СО, або й ще з риб'ячим жиром, можуть забезпечити до 1,0 г/кг/добу [1]. Співвідношення лінолевої кислоти до ліноленої в комерційній суміші в більшості випадків складає 8:1, хоча рекомендованим оптимальним вважають в межах від 1,5:1 до 3:1, що наприклад досягнуто в компонентній SMOF-LE (2,5:1).

Емульсії, збагачені середньо-ланцюговими тригліцеридами (СТГ), що досягається додаванням кокосового масла, можуть мати переваги завдяки зменшенню вмісту ω -6 жирних кислот в комерційному продукті для внутрішньовенного введення та швидкому метаболізму СТГ.

Якщо не забезпечувати достатньо НЖК при тривалому виходженні з потребою у тривалому (≥ 14 дб) ПХ, можна отримати клінічно очевидні прояви їх дефіциту. Проблеми, зумовлені дефіцитом жирних кислот омега-6, проявлятимуться лускатними дерматозами, імуносупресією, запаленням шкіри, депігментацією шкіри, зниженням розвитку, печінковими розладами – холестаазом. Ознаки дефіциту жирних кислот омега-3 (ейкозапентаєнова кислота (ЕРА), докозагексаєнова кислота (ДНА), LNA та інш.) виявлятимуть в катанезі: зниження гостроти зору, підвищена стереотипна поведінка та проблеми з навчанням, а також агресивна поведінка. Існують переконливі докази того, що ω -3 поліненасичені жирні кислоти відіграють важливе значення у формуванні головного мозку та сітківки дитини [1].

А. Lapillonne вивчав дані про харчування протягом перших 28 днів життя у 40 недоношених дітей, народжених з гестаційним віком ≤ 28 тижнів. Вперше було продемонстровано, що стандартне харчування парентеральними та ентєральними продуктами не дозволяє забезпечити навіть 50 % потреби в докозагексаєновій кислоті відносно споживання останньої у плодів (45 мг/кг/добу) з достовірністю результату $p \leq 0,0001$. Дефіцит зберігався навіть протягом першого місяця життя [12, 13]. На жаль, продукти для ПХ, які виготовлені лише на основі рослинної олії, містять менше довголанцюгових поліненасичених жирних кислот (LC-PUFAs), особливо ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот [13, 14]. ПХ з використанням ліпідної емульсії на основі соєвої олії забезпечує дотацію незамінних жирних кислот (лінолевої та ліноленої кислоти), але не ДНА. Таким чином, немовлята з ЕММТ (які отримують лише ПХ в перші тижні життя) накопичують великий дефіцит ДНА. Статус незамінних жирних кислот можна ефективно покращити за допомогою ліпідних емульсій, у склад яких додано риб'ячий жир (ФО). Нещодавнє узагальнююче дослідження Y. Zhao та співавт. (2015) показало, що рівні ω -3 жирних кислот у формі докозагексаєнової кислоти, ейкозапентаєнової кислоти та арахідонової кислоти у плазмі були статистично вище у групах

малюків, які отримували ФО: середня різниця [MD] – 0,7 %, 95 % довірчий інтервал [ДІ] 1,05 – 0,36, $p < 0,001$; MD –1,31%, 95% ДІ 1,40–1,21, $p < 0,001$, відповідно для перших двох, від загальної кількості ЖК. Але, при вивченні рівнів НЖК у еритроцитах 483 недоношених новонароджених виявили, що рівні арахідонової кислоти (% від загальної кількості ЖК) були нижчими у плазмі та мембранах еритроцитів у групах ФО (MD 1,27 %, 95 % ДІ 1,12–1,42, $p < 0,001$) та (MD 0,92 %, 95 % ДІ 0,12–1,72, $p < 0,02$). При цьому, це не впливало на загальну захворюваність малюків [16]. Також, дослідження зі Швеції, проведене S. Najma та співавт. (2017), порівнювало вплив на рівень в плазмі НЖК внутрішньовенної ліпідної емульсії з вмістом 15 % ФО порівняно з емульсією лише на основі рослинних складових. Дев'яносто немовлят, народжених у терміні вагітності < 28 тижнів, були рандомізовані за продуктом ПХ. У постменструальному віці 32, 36 та 40 тижнів, в когорті ПХ з ВЛЕ, що містить 15 % риб'ячого жиру, суттєво збільшився рівень ЕРА, незначно ДНА, але знизився рівень АА. Це не зменшило захворюваність та не вплинуло на показники зростання [19]. Логічно було припустити, що використання продуктів з підвищеним вмістом LC-PUFAs повинно покращити віддалені результати розвитку передчасно народжених, докази чого розглянемо в наступному розділі.

Неврологічний розвиток та вплив складу ВЛЕ на кінцеві результати. Немовлята, народжені з масою ≤ 1000 г., мають високий ризик несприятливого неврологічного результату. Доведені сучасні нейропротекторні стратегії включають використання антенатальних стероїдів, сульфату магнію та кофеїну [20]. Напрямок, що продовжує вивчатися – збагачення раціону малюків пластичними компонентами нейронів. Однією зі складових мембран кожної клітини нашого тіла є жирні кислоти. Органи зі швидким, підвищеним метаболізмом містять більшу кількість останніх. Це є: клітини мозку, серця, сітківки та ретикулоендоцеліальна система. Ліпідні мембрани нейронів приймають безпосередню участь у обміні речовин та взаємодії клітин, що забезпечує основні функції головного мозку, тому більшу частину сухої маси мозку складають ліпіди. Особливе місце в структурах мембран нейронів належить ДНА, яка концентрується в функціонально активних мембранах, а саме в синапсах і в сітківці, а багато досліджень довели, що ступінь зрілості сітківки та ступінь ретинопатії недоношених є важливим предиктором неврологічного розвитку малюків [21]. Склад жирних кислот у фосфатидилетаноламіні клітинної мембрани сірої речовини людини становить приблизно 25 % ДНА, 25% стеаринової кислоти, 14 % арахідонової та 12 % олеїнової кислоти [22]. Потреби в споживанні ДНА збільшуються у плода протягом останнього триместру вагітності, а у новонародженого – протягом 3 місяців життя. Це період найшвидшого формування мозкових синапсів, вміст ДНА в мозку збільшується в три-п'ять разів, і потреба дитини в цій НЖК перевищує здатність ферментів її синтезувати [22, 23]. При звичайній вагітності та пологах ці потреби забезпечує дієта вагітної та грудне вигодовування, що має важливий вплив на розвиток цілих популяцій дітей в різних країнах світу [23,24].

Дані досліджень, опублікованих останніми роками, свідчать, що додавання ДНА в раціон вагітних жінок в порівнянні з плацебо (стандартне харчування) не покращує неврологічний розвиток малюків протягом 1-го року життя в випадках народження у термін з вагою [25]. Проте, якщо додавати незамінні жирні кислоти передчасно народженій дитині, можна досягти кращих показників розвитку. Цікаві результати продемонстрували дослідження DINO та DOMInO, проведені М. Makrides в Австралії (2013) з загальною кількістю учасників – 3645. В рандомізованому дослідженні DINO жінкам, які народили передчасно до 33 тижня, щодня додавали 500 мг ДНА в раціон або малюки отримували збагачену формулу до досягнення коригованого віку 40 тижнів. Оцінка неврологічного розвитку в 18 місячному віці виявила вірогідно кращі результати ментального розвитку за шкалою Бейлі-III у дітей з вагою ≤ 1250 г (RR 0,57; 95 % CI 0,36–0,91, $p=0,02$) в групі, де концентрація ДНА була вищою, особливо у дівчат [26]. В багатоцентровому трайлі DOMInO жінки, починаючи з третього триместру вагітності, отримували добавки, збагачені ДНА, але дослідження когнітивного розвитку дітей в різному віці не виявили відмінностей в порівнянні з групою без збагачення риб'ячим або рослинним жиром [27]. Але ці дослідження не вивчали саме вплив ПХ окремо від ентєрального. Ймовірно, обмеження даних щодо впливу ПХ на неврологічний розвиток малюків пов'язана з тим, що середня тривалість ПХ недоношених немовлят сягає від 9 до 14 днів [28]. Відомо, що раннє призначення ліпідних емульсій сприяє кращим показникам фізичного росту малюків при досягненні 36 тижня постконцептуального віку [29]. Це не дозволяє виключити вплив ентєрального харчування на показники як фізичного так і ментального розвитку, а найпоширенішою причиною поганого росту немовлят з ДММТ та ЕММТ все ж залишається недостатнє ентєральне харчування [30].

Вищі рівні ДНА у плазмі та грудному молоці малюків позитивно корелюють з розміром окружності голови, неврологічним розвитком та гостротою зору у новонароджених [31]. Отже, немовлята з масою ≤ 1500 г. зазнають особливого ризику через низьку ентєральну дотацію та відсутність

парентерально забезпеченої ДНА у ЛЕ на основі лише соєвої олії, які на сьогодні продовжують використовуватись як єдині ліпідні емульсії для ПХ недоношених немовлят в деяких країнах [32].

Вплив парентеральної підвищеної дотації ω -3 поліненасиченими жирними кислотами за допомогою так званих "нових", багатоконпонентних ліпідних емульсій є предметом досліджень. Один з нещодавніх звітів продемонстрував вторинний аналіз результатів рандомізованого контрольованого дослідження 230 немовлят з екстремально малою масою при народженні. Малюки отримували змішану ЛЕ (соєва олія, тригліцериди середнього ланцюга, оливкова олія та риб'ячий жир – SMOF-LE) або ліпідну емульсію на основі соєвої олії (контроль). Перша забезпечує ДНА та її безпосередній попередник – ейкозапентаєнову кислоту. Первинно оцінювали вплив харчування на пошкодження печінки, вторинно вивчали електрофізіологічне дозрівання мозку, раз на тиждень шляхом амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (aEEG) від народження до виписки. Дозрівання мозку оцінювали за класифікацією фонового патерну «сон-неспанья», а також дозрівання мозку за Бурджаловим, шляхом виявлення постійного патерну на aEEG. Результати впевнено довели переваги комбінованої, збагаченої LC-PUFAs ліпідної суміші. Максимальні показники дозрівання мозку були досягнуті 2 тижнями раніше в групі втручання (36,4 тижні, 35,4-37,5), порівняно з групою, яка отримувала однокомпонентну ЛЕ (38,4 тижні, 37,1-42,4) (медіана, IQR; $p<0,001$). Графічне зображення результатів дослідження представлено на рисунку 1 [33].

Впевненості в значимості отриманих результатів додають останні дані щодо важливості та чутливості предиктора aEEG для майбутнього неврологічного розвитку передчасно народжених дітей [33].

Нарешті, С. Binder та співав. в обговоренні результатів припустили, що результат також обумовлено а-токоферолом. SMOF-LE містить у 5 разів більше а-токоферолу, ніж ліпідна емульсія на основі соєвої олії. Церебральний а-токоферол захищає нейронні мембрани від оксидативного пошкодження й бере участь у процесах, пов'язаних з дозріванням нейронів [34, 35].

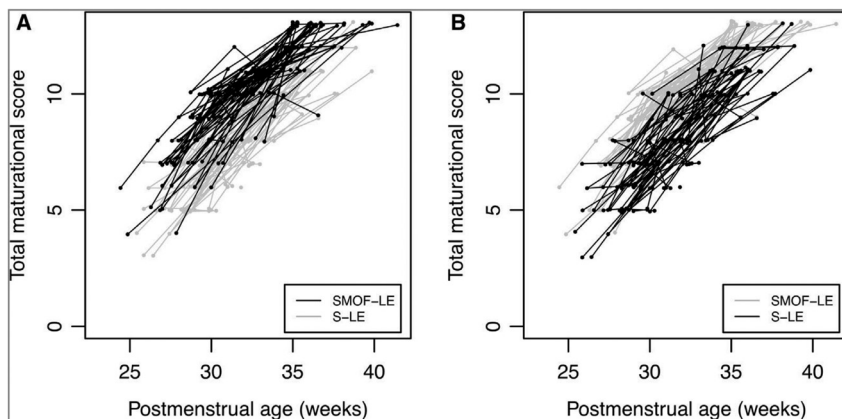


Рис. 1. Загальний патерн дозрівання мозку дітей, нанесений на траєкторії (aEEG): А. Немовлята в групі SMOF-LE (сірі лінії) показують більшу активність в 38 тижнів постменструального віку. В. Немовлята в групі S-LE (чорні лінії) показують найнижчі показники для більшості в 38 тижнів постменструального віку [32]

В цілому, не дивлячись на отримання нещодавніх досліджень щодо впливу парентеральних ЛЕ різного складу на неврологічний розвиток малюків з ДММТ та ЕММТ, потрібен подальший науковий пошук з урахуванням катамнезу в шкільному віці, який дозволить виключити вплив ентерального харчування та інших факторів виходжування дітей.

Далі в контексті розвитку малюків доцільно розглянути питання впливу харчування на інші хронічні розлади недоношених новонароджених.

Ліпіди та хронічні захворювання: ретинопатія, бронхо-легенева дисплазія (БЛД). У зовнішніх сегментах сітківки ДНА сягає понад 50 % вмісту жирних кислот, які зосереджено у фоторецепторах. Це, можливо, пов'язано з особливими властивостями проникності та, мабуть, текучістю ДНА [22]. ДНА міститься у високих концентраціях у фоторецепторах сітківки та використовується як субстрат для синтезу ліпідів мембран сітківки. Дозрівання сітківки – стрімкий процес, який відбувається протягом перших 6 місяців життя. Ретинотекторна система дитини дозволяє малюку розрізняти світле і темне, а впродовж 2-7 місяців демонструє середнє поліпшення на 20 % щомісяця, але якщо це здорова доношена дитина. В майбутньому дитина отримує здатність розпізнавати риси та вираз обличчя [22, 36].

Було доведено кореляцію між низькими рівнями ДНА, розвитком порушень функції зору та периферичною нейропатією. Результати РКД, проведених ще в 90-х роках повідомили, що недоношені діти, які харчуються з додаванням LC-PUFAs, покращують зоровий розвиток, мають покращену чутливість сітківки в порівнянні з тими, кого годують стандартними формулами [37, 38].

Вплив внутрішньовенних ліпідів на розвиток ретинопатії недоношених (ROP – від англ. – retinopathy of prematurity) цікавить дослідників з кінця 80-х і до наших днів. Перші дані вказували на негативний вплив дотації ліпідів при ранньому призначенні, що збільшувало ризики ROP [39]. Наступні публікації вказували на відсутність негативного впливу щодо захворюваності на ROP між ранніми групами та групами з відтермінованим призначенням ліпідних емульсій [40]. Нарешті, дослідження 2000-х років виявили перевагу раннього, агресивного призначення ПХ з ЛЕ відносно профілактики порушень зору у малюків з ДММТ та ЕММТ [41, 42].

В подальшому дослідники вивчали вплив складу ЛЕ на дозрівання сітківки у недоношених малюків. Зміна співвідношення вмісту НЖК, а саме збільшення жирних кислот омега-6 та зменшення омега-3 у раціоні, спричиняє ріст аномальних судин сітківки та сліпоту. Омега-3 жирні кислоти створюють біоактивні медіатори, які пригнічують запальний білок – фактор некрозу пухлини альфа (TNF-альфа). Останній може бути тісно пов'язаний із проліферацією судин сітківки [43]. Тому ідея збільшення співвідношення омега-6 та омега-3 ЖК, в бік останніх, може принести позитивний результат.

На жаль, на цей час існує обмежена кількість даних щодо впливу ЛЕ з риб'ячим жиром або без нього на розвиток хронічних захворювань у передчасно народжених дітей, в тому числі з ROP.

Так, V. Кароог та співав. (2019) провели систематичний огляд в межах Кокранівського співробітництва та опублікували результати за тематикою впливу ЛЕ різного складу на результати виходжування передчасно народжених малюків [44]. У цей метааналіз включено 29 досліджень (n = 2037). ЛЕ класифікувались на три групи: 1. всі препарати, що містять риб'ячий жир, включаючи чистий риб'ячий жир; 2. звичайні емульсії на основі соєвої олії; 3. альтернативні ЛЕ (наприклад, МСТ-соєва олія (MS-LE) або оливково-соєва олія і т.д.). Щодо ROP, було відібрано 7 досліджень (n=731), але не дуже якісно організованих. В одному з них повідомляли про значно нижчі показники на стадії ROP 1 до 2 у групі SMOF-LE, порівняно з групою соєвої олії (S-LE) (1/40 в SMOF-LE проти 12/40 з S-LE; p=0,001; RR 0,08, 95% ДІ 0,01-0,61) [45]. Вивчення розвитку ROP 3 стадії, яка б потребувала хірургічного лікування, проводилося в 5 трайлах (n=523), які порівнювали вплив SMOF-LE з групою соєвої олії. Статистично достовірних результатів не було: обидві варіанти парентеральних ліпідів були безпечні відносно хірургічних випадків ROP, при зниженні частоти ROP 1-2 стадій при використанні SMOF-LE [44].

За останні два роки з'явилися нові докази. У 2020 році Chiung-Fang Tu та співав. опублікували дані ретроспективного аналізу порівняння впливу ЛЕ з риб'ячим жиром та соєвої ЛЕ на частоту ROP та кількість випадків ROP, які потребували терапії бевацизумабом. У цьому дослідженні брали участь 396 немовлят (203 – однокомпонентна ЛЕ та 193 – SMOF-LE). Менша частота випадків ROP будь-якої стадії (24,1 проти 11,4 %, p<0,001) та нижча потреба у терапії бевацизумабом (12,8 проти 5,2 %, p<0,001) спостерігалися в когорті дітей, які отримували емульсію з риб'ячим жиром. Логістичний регресійний аналіз показав, що ПХ у вигляді ліпідних емульсій, які містять риб'ячий жир, було пов'язане з меншим ризиком розвитку ROP (OR: 0,178, 95% ДІ 0,095-0,33, p<0,001) [46]. Не дивлячись на те, що нові докази побудовано на результатах невеликих ретроспективних досліджень з одного центру, їх висновки не можливо ігнорувати. Впровадження нових досягнень повинно сприяти покращенню здоров'я малюків, зниженню їх хронічних захворювань.

Бронхо-легенева дисплазія (БЛД), також як ROP, характерна для дуже недоношених дітей, особливо з респіраторним дистрес-синдромом. БЛД – це форма хронічного захворювання легенів (ХЗЛ), що більш притаманне новонародженим, які отримують кисень та вентиляцію з позитивним тиском. Занепокоєння щодо раннього використання внутрішньовенних ліпідів у малюків з ЕНМТ сконцентрувались на смертності та захворюваності, які збільшуються при розвитку ХЗЛ. Це обумовлено гіпотезою збільшення пошкодження легеневої тканини частинками ліпідів.

Історія вивчення впливу парентеральних ліпідів на розвиток БЛД дещо нагадує послідовність вивчення впливу останніх на частоту ROP. R.W. Cooke в 1991 році опублікував дані дослідження 659 немовлят (30 тиж. гестації та менш.), отриманих за період 1983–1989 років. В результатах значилося, що внутрішньовенне введення ліпідів

протягом перших 21 днів було суттєво пов'язане з розвитком ХЗЛ. З часом спостерігалось семикратне збільшення щорічної захворюваності на хронічні захворювання легень цієї групи. Однак, це дослідження також вказувало на вірогідно вищий показник сепсису та необхідність проведення ШВЛ, що неможливо ігнорувати при остаточних висновках [47].

В ті ж роки, I. R. Sosenko та співавт. у дослідженні, призначеному оцінці ефекту ранньої інфузії ЛЕ на основі соєвої олії на ХЗЛ, навіть незважаючи на те, що між двома групами не було різниці в рівні смертності або частоти БЛД (ранні ліпіди проти пізнього призначення ліпідів), показало, що стосовно ранніх ліпідів найбільш потенційний несприятливий ефект є у немовлят з масою тіла при народженні 600–800 г. Так, якщо малюки отримували ранні ліпіди, у них частіше спостерігалась легенева кровотеча і рівень смертності був вищим, ніж у контрольної групи ($p=0,032$) [40].

Паралельно проведені дослідження в інших країнах не виявляли негативного впливу ЛЕ на основі соєвої олії при ранньому введенні на частоту смерті або БЛД [48,49].

Г. Ф. Фох та співавт. у 1998 році провели метааналіз, який спростував попередні результати щодо асоціації збільшення смертності та вищої частоти БЛД, включивши в нього шість рандомізованих контрольованих досліджень [50]. Починаючи з 2000 року, з'явилося ще декілька метааналізів, проведених авторами в межах Кокранівського співробітництва. Вони вивчали раннє призначення ліпідів з контрольною групою, а також порівнювали вплив багатокомпонентних емульсій з риб'ячим жиром. К. Simmer та S.C. Rao в 2005 році включили до огляду п'ять досліджень ($n=397$). Усі дослідження порівнювали ефективність та безпеку «раннього» введення проти «не раннього» введення ліпідів у недоношених дітей. Час введення «ранніх ліпідів» коливався < 12 годин після народження до п'ятого дня життя. Пізнє введення ліпідів передбачало введення ЛЕ після 6 доби інтенсивної терапії. Статистичних відмінностей між групами щодо смертності або хронічної захворюваності та БЛД не було виявлено [51]. «Нові» ліпідні емульсії також не впливають на розвиток хронічного захворювання легень [44].

Таким чином, через вразливість дітей з ЕНМТ та НМТ до наслідків недоїдання, рання відмова від харчування в цілому та, зокрема, відмова від ранніх ЛЕ, потенційно може збільшити ризики розвитку БЛД та пошкодження легень внаслідок дефіциту маси. Потрібні якісні рандомізовані дослідження для подальшого вивчення цього питання.

Внутрішньовенні ліпіди – вплив на імунний статус малюків та оксидативний стрес.

Найбільш поширеними гострими та хронічними станами у дітей ЕММТ є: серцеві (відкрита артеріальна протока, PDA), неврологічні (погані смоктальний та ковтальний рефлекс, епізоди апное, внутрішньошлуночковий крововилив, затримка розвитку або когнітивних функцій), зорові (ROP, короткозорість та/або косоокість), шлунково-кишкові (непереносимість годування з підвищеним ризиком розвитку НЕК), ниркові (метаболічний ацидоз, недостатність росту), інфекційні

(сепсис, менінгіт), респіраторні (респіраторний дистрес-синдром та БЛД), а також метаболічні (гіпоглікемія, гіпербілірубінемія та захворювання кісток – остеопенія недоношених). Вони мають єдиний спільний знаменник: оксидативний стрес [54]. Оксидативний стрес – це патофізіологічний механізм, пов'язаний із передчасними пологами, який відображає дисбаланс між системним проявом активних форм кисню (АФК) та біологічною здатністю системи знешкоджувати проміжні окислювальні сполуки або усувати пошкодження, що виникли. Збільшення оксидативного стресу було продемонстровано у немовлят, яким потрібна реанімація в пологовому залі з додаванням кисню [55].

Новонароджені мають обмежену антиоксидантну здатність і схильні до підвищеного ризику зараження та запалення – ситуація, яка загострюється у недоношених новонароджених. Оксидативний стрес та запалення разом спричинені багатьма серйозними станами, що вражають новонароджених, можуть змінюватись під впливом багатьох факторів та лікувальних технологій. Ліпіди різного складу, призначені для внутрішньовенного введення, можуть модулювати імунні функції та по різному змінювати оксидативний стан [66].

На жаль, існують лише обмежені дані щодо впливу ЛЕ на імунну систему педіатричних пацієнтів та про здатність впливати на оксидативний стан. Більшість досліджень проведено *in vitro*. Достатньо відомі публікації Sweeney та співавт., в яких повідомлено про загибель моноцитів через підвищену агрегацію останніх з інтерлейкіном-2 на тлі використання ліпідів [52]. Подальше дослідження цих авторів, також проведене *in vitro*, виявило, що додавання LC-PUFAs до моноцитів новонароджених, призвело до 4-х кратного збільшення оксидативного стресу та втрачання клітин, порівняно з контролем ($p=0,05$). PUFAs-індукований апоптоз ініціювався через активацію мітохондріальних каспаз – 8 та 9. Цей апоптоз було заблоковано додаванням антиоксидантів, які структурно були схожі на α -токоферол, що, безумовно, мало важливе значення для розробки нових формул ЛЕ для ПХ [53].

Існують занепокоєння, що ліпідні емульсії суто на основі соєвої олії можуть збільшити перекисне окислення ліпідів, оксидативний стрес та запалення через їх високий ω -6 ПНЖК та низькі ω -3 концентрації ПНЖК. Багатокомпонентні емульсії ліпідів, що містять риб'ячий жир, можуть забезпечити переваги для новонароджених через їх високий вміст DHA та EPA та високий рівень антиоксидантів (α -токоферол) [57].

Декілька рандомізованих досліджень продемонстрували відсутність суттєвих відмінностей у маркерах оксидативного стресу для ЛЕ з оливковою олією/соєвою олією у порівнянні з ЛЕ на основі лише соєвої олії. Ці результати отримали в ході досліджень шляхом порівняльного аналізу маркерів оксидативного стресу: рівнів F2-ізопростану плазми, екскреції малонового діальдегіду з сечею (MDA) або пентану у повітрі, що видихається [58-60]. Слід зазначити, що рівні F2-ізопростану в плазмі використовують у якості маркеру оксидативного стресу та перекисного окислення ліпідів *in vivo* та вважаються «золотим стандартом» біо-

маркерів для цього параметра [61].

Ряд випробувань показують, що новонародженим, яким давали композитні ЛЕ, що містять риб'ячий жир, мають сприятливу модуляцію їх жирнокислотних профілів та/або оксидативного стресу/перекисного окислення ліпідів, ніж при застосуванні інших ліпідів для ПХ. Австралійський дослідник G. Deshpande та співавт. (2014) опублікували результати подвійного сліпого рандомізованого дослідження, в якому порівнювали ЛЕ з риб'ячим жиром (SMOF) та ЛЕ зі складом 80 % оливкової олії/20 % соєвої у недоношених новонароджених 23–30 тижнів гестації [62]. Всього було рандомізовано 34 новонароджених, і 30 завершили дослідження. Не було різниці між групами в загальному споживанні енергії, обидві емульсії добре переносилися, і не було значних відмінностей між групами з точки зору толерантності до ЛЕ. У групі риб'ячого жиру рівні F2-ізопростану були знижені відносно базових (2818,0 проти 2051,7 пмоль/л, $p=0,013$), тоді як у іншій групі значущих змін не виявлено (2630,8 проти 2642,8 пмоль/л відповідно, $p=0,2274$). Більше того, отримано статистичну різницю показника F2-ізопростану між групами ($p=0,0372$). Рівні ЕРА (дані у відсотках від загальної кількості жирних кислот) знижувалися у групі двохкомпонентної ЛЕ (з 1,52 до 1,07 %, $p=0,0026$); навпроти, малюки, які отримували чотирьохкомпонентної ЛЕ, демонстрували зростання рівнів ЕРА (з 1,45 до 2,29 %, $p=0,0038$). Більше того, між групами також була значна різниця в рівнях ЕРА ($p=0,0001$) та існував значно більший приріст рівня α -токоферолу (зміна від базового рівня) у складі групи риб'ячого жиру, ніж у групі оливкової олії ($p=0,0091$). Це випробування показало, що для малюків з ДММТ та ЕММТ, які мають критичні стани, композитна ЛЕ, що містить риб'ячий жир, має переваги з точки зору зменшення оксидативного стресу, підвищення рівню α -токоферолу, що може бути корисним для зменшення імуносупресії та запалення [62].

Цілий ряд дослідників вивчали вплив ЛЕ на стан імунітету *in vivo*. Usmani та співавт. вивчали фактори комплементу та функцію поліморфно-ядерних лейкоцитів та дійшли висновків, що тривала до 21-го дня інфузія ЛЕ з соєвою олією не впливає на хемотаксис білих клітин крові новонароджених [57].

Ще декілька досліджень, проведених в 80-х роках, виключили негативний вплив навіть ЛЕ на основі соєвої олії на імунітет малюків. A. Weirnik та співавт. (1983) вивчали вплив ЛЕ (виключно соєва олія у складі) на функцію мононуклеарів *in vivo* та *in vitro* і виявили, що *in vivo* на тлі введення ЛЕ активність моноцитів при стимуляції кишковою паличкою було значно вищою. Кількість моноцитів не змінювалась, а кількість гранулоцитів була значно вищою, ніж раніше. Як у хворих, так і в пробірці, після інкубації в ЛЕ моноцити поглинали більшу кількість дріжджових частинок на одну клітину [63]. Кількість публікацій за цією тематикою стосовно новонароджених та дітей дуже обмежена.

Дослідження останніх років вивчали вплив ЛЕ нових генерацій переважно в когорті дорослих пацієнтів. Так, декілька досліджень проде-

монстрували відсутність істотного, особливо негативного впливу, на імунний статус хірургічних хворих [64]. Так, тайваньське дослідження (M. Wu, 2014) продемонструвало, що хворі, які отримували ЛЕ з риб'ячим жиром, мали нижчий рівень тригліцеридів, порівняно з МСТ/ЛСТ ЛЕ. Однак, ніяких змін в рівнях протизапальних маркерів в обох групах не спостерігалось (CRP, IL-6, IL-10, TNF- α та TGF- β 1), як і показнику оксидативного стресу – за рівнем супероксидмутази [65].

В наступному розділі зупинимось на такому важливому практичному питанні, як неонатальний сепсис та внутрішньовенні ліпіди.

Сепсис та раннє призначення ВЛЕ. Існують суперечливі дані щодо використання внутрішньовенних ліпідів у передчасно народжених малюків на тлі сепсису. Ліпіди можуть безпосередньо підтримувати ріст мікробів та особливо грибів. ЛЕ, залежно від їх складу, можуть модулювати імунні функції, як було продемонстровано в попередньому розділі. Інше суперечливе питання: чи наявність сепсису збільшить частоту небажаних побічних ефектів, пов'язаних з внутрішньовенними ліпідами у новонароджених?

Ймовірно, побоювання щодо сепсису відносяться до досліджень 90-х років. J. Freeman та співавт. (1990) звітував, що в групі 882 немовлят, у дослідженні «випадок-контроль», бактеріємія, спричинена коагулазонегативним стафілококом, виникла в 5,8 разів частіше у малюків, які отримували ЛЕ до початку бактеріємії, порівняно з контрольною групою. Також автори повідомили, що до 56 % усіх випадків внутрішньолікарняної бактеріємії можуть бути причетні введені ліпіди [67].

Підвищення якості профілактики госпітальних інфекцій та якості проведення досліджень дозволили в наступному отримувати протилежні дані. У своїх дослідженнях С. Hammerman та M. J. Aramburo (1998) [38], I. R. Sosenko (1993) [39] повідомили про відсутність клінічних доказів підвищеної сприйнятливості до бактеріальної інфекції між раннім введенням ЛЕ та не використанням останніх. E. Brine (2004) з посиланням на D. Wilson, вказали, що діти з ЕНМТ, якщо вони отримували значно більшу кількість ліпідів, мали меншу частоту коагулазонегативної стафілококової бактерії та демонстрували кращі показники фізичного зростання [68, 69]. J. Vauec та співавт. провели дослідження, в якому виявили, що доношені новонароджені з неускладненим синдромом сепсису мають підвищену потребу в енергії (57 ккал/кг/добу у септичних малюків проти 47 ккал/кг/добу у контрольній групі) протягом перших 4-х днів захворювання. Зростання цієї потреби може пояснювати почастишанням серцебиття та частоти дихання [70]. В іншому дослідженні I. J. Torine, використовуючи мічену ізотопами воду, довели, що передчасно народжені діти в гострий період сепсису мають вищу потребу в калоріях, порівняно з фазою відновлення (96 ± 25 проти 55 ± 17 ккал/кг/день), а також значно більше контрольної групи (96 ± 25 проти 67 ± 12 ккал/кг/день). Таке збільшення енергетичних потреб слід враховувати при наданні харчової підтримки надзвичайно недоношеним немовлятам [71]. Без використання ЛЕ, якщо дитина не годується ентерально, забезпечи-

ти ці потреби неможливо, як було продемонстровано вище.

А. Pontes-Arruda та співав. (2012) опублікували результати дослідження з рандомізацією, проведене у хірургічних хворих старше 18 років. Вивчали ризики виникнення сепсису у хворих, яким додавали ліпідний компонент або ні, при використанні фабричної системи для ПХ «3 в 1». Результат не виявив суттєвих відмінностей у загальному ризику бактеріальних інфекцій (51,4 проти 53,5 %; співвідношення шансів [OR] = 1,11; 95% ДІ 0,96-1,27), рівень бактеріємії становив 19,6 проти 19,2 %; OR 0,97; 0,81-1,16. Також, між двома групами не було значущих відмінностей у ризику загальної бактеріальної інфекції після декількох днів лікування. Таким чином, додавання ЛЕ в систему ПХ «3 в 1», несуттєво асоціювалось зі збільшенням ризику інфекційної захворюваності в порівнянні з контролем, але не підвищувало захворюваність на сепсис [72].

Щодо ризику сепсису при використанні ЛЕ різного складу суттєвих відмінностей не було відмічено. В Кокранівському огляді 2019 року було продемонстровано відсутність впливу ЛЕ з соєвою олією, в порівнянні з багатоконпонентними ЛЕ, на ризик виникнення сепсису [43].

W. Park та співав. показали, що у недоношених дітей з сепсисом рівень тригліцеридів на тлі ПХ, як правило, вищий, а окиснення жирних кислот та кліренс ліпідів нижчі, ніж у пацієнтів без ознак запалення, але слід зазначити, що в цих дослідженнях застосовували 10 % ЛЕ [73, 74]. Пізніше, S. Тосе та співавт. показали, що між гіпертригліцеридемією та інфекцією немає зв'язку [75].

Таким чином, використання ЛЕ та харчової підтримки є дуже важливим для септичних немовлят з різною вагою (доношених та передчасно народжених), щоб уникнути надмірного споживання вуглеводів та запобігти шкірним проявам (дерматитам), спричиненим дефіцитом незамінних жирних кислот, і тим самим зменшити частоту бактеріальних та грибкових інфекцій.

Наприкінці, слід зазначити, що питання використання ЛЕ для ПХ, є достатньо складним як для проведення досліджень, так і для впровадження

їх результатів в клінічну практику, особливо якщо це стосується комерційних продуктів. Кожний науковий огляд містить частину власної думки автора на деякі питання та їх практичне застосування. На щастя, наукові інформаційні ресурси стають більш відкритими та доступними для самостійного вивчення та адаптації консенсусних настанов в практику конкретних стаціонарів. Слід пам'ятати, що неможливо ігнорувати новітні винаходи, які дозволяють покращити як короточасні, так і віддалені результати виходжування новонароджених. Більшість, якщо не всі догми, які вказували на необхідність відтермінування призначення внутрішньовенних ліпідів, засновані на слабких доказах та були проведені в 90-х роках. Сучасні дослідження вказують на необхідність раннього використання ліпідів у новонароджених, особливо у дітей з ДММТ та ЕММТ. «Нові» ЛЕ, які мають комбінований склад, довели свою безпеку та кращу толерантність, мають більше здатностей в запобіганні дефіциту НЖК, що є важливим для росту та розвитку немовлят. Професор Арвід Вретлінд, який створив перші препарати для ПХ, свого часу сказав: «Нездатність лікаря забезпечити харчування хворого повинна розцінюватися як рішення заморити його голодом. Рішення, для якого в більшості випадків було б важко підібрати виправдання».

В наступній публікації ми продовжимо тему впливу внутрішньовенних ліпідів на стан здоров'я новонароджених та їх взаємозв'язок з такими проблемами, як толерантність та кліренс інфузії ліпідів; тромбоцитопенія та ліпіди; внутрішньовенні ліпіди, гіпербілірубінемія та хронічне ураження печінки; взаємозв'язок ліпідів та метаболізму глюкози (гіпо- та гіперглікемія); ліпіди та дифузія кисню в легенях, рН крові та легенева гіпертензія; ВЛЕ та некротичний ентероколіт, відкрита артеріальна протока.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. Clin Nutr. 2018;37(6 Pt B):2324-36. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.946.
2. Carpentier YA, Deckelbaum RJ. In vivo handling and metabolism of lipid emulsions. World Rev Nutr Diet. 2015;112:57-62. doi: 10.1159/000365431.
3. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in very preterm infants. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2007;59:193-204. doi: 10.1159/000098536.
4. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, van den Akker CH, Dorst K, Wattimena JL, 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(3):638-44. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.059.
5. Wanten GJA, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. Am J Clin Nutr. 2007;85(5):1171-84. doi: 10.1093/ajcn/85.5.1171
6. Salama GS, Kaabneh MA, Almasaeed MN, Alquran MIa. Intravenous lipids for preterm infants: a review. Clin Med Insights Pediatr. 2015;9:25-36. doi: 10.4137/CMPed.S21161.
7. Сорокина ЕЮ. Жировые эмульсии: современное состояние проблемы при проведении интенсивной терапии у больных в критическом состоянии. Медицина неотложных состояний. 2014;4:29-36.
8. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Нікуліна ЛІ. Аналіз використання жирових емульсій у парентеральному харчуванні новонароджених в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;3:107-14. doi:10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.13
9. Fischer CJ, Maucourt-Boulch D, Essomo Megnier-Mbo CM, Remontet L, Claris O. Early parenteral lipids and growth velocity in extremely-low-birth-weight infants. Clin Nutr. 2014;33(3):502-8. doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.007
10. Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macwan KS. Randomized trial of very low birth weight infants

- receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics*. 2008;122(4):743-51. doi: 10.1542/peds.2007-2282
11. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in the neonate. *Pediatr Rev*[Internet]. 1999[cited 2021 Apr 14];20(9):e45-55. Available from: <https://pedsinreview.aappublications.org/content/20/9/e45.long> doi: 10.1542/pir.20-9-e45
12. Hansen AE, Wiese HF, Boelsche AN, Haggard ME, Adam DD, Davis H. Role of linoleic acid in infant nutrition: clinical and chemical study of 428 infants fed on milk mixtures varying in kind and amount of fat. *Pediatrics*. 1963;31(1):171-92.
13. Lapillonne A, Eleni dit Trolli S, Kermorvant-Duchemin E. Postnatal docosahexaenoic acid deficiency is an inevitable consequence of current recommendations and practice in preterm infants. *Neonatology*. 2010;98(4):397-403. doi: 10.1159/000320159.
14. Lapillonne A. Enteral and parenteral lipid requirements of preterm infants. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:82-98. doi: 10.1159/000358460
15. Shoji H, Hisata K, Suzuki M, Yoshikawa N, Suganuma H, Ohkawa N, et al. Effects of parenteral soybean oil lipid emulsion on the long-chain polyunsaturated fatty acid profile in very-low-birth-weight infants. *Acta Paediatr*. 2011;100(7):972-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02183.x
16. Zhao Y, Wu Y, Pei J, Chen Z, Wang Q, Xiang B. Safety and efficacy of parenteral fish oil-containing lipid emulsions in premature neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(6):708-16. doi: 10.1097/MPG.0000000000000665
17. Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S. Nutrition of the preterm infant, Scientific basic and practical guidelines [Internet]. Cincinnati, OH: Digital Educational Publishing Inc; 2005[cited 2021 Apr 29]. Available from: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/12598/>
18. Assali NS, editors. *Biology of Gestation*. Vol II. New York: Academic Press Inc; 1968. 507p. Widdowson EM. Growth and composition of the fetus and newborn. p.1-49.
19. Najm S, Löfqvist C, Hellgren G, Engström E, Lundgren P, Hård AL, et al. Effects of a lipid emulsion containing fish oil on polyunsaturated fatty acid profiles, growth and morbidities in extremely premature infants: A randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;20:17-23. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.04.004
20. Lea CL, Smith-Collins A, Luyt K. Protecting the premature brain: current evidence-based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(2):F176-82. doi: 10.1136/archdischild-2016-311949
21. Rothman AL, Tran-Viet D, Gustafson KE, Goldstein RF, Maguire MG, Tai V, et al. Poorer neurodevelopmental outcomes associated with cystoid macular edema identified in preterm infants in the intensive care nursery. *Ophthalmology*. 2015;122(3):610-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.022
22. Ehringer W, Belcher D, Wassall SR, Stillwell W. A comparison of the effects of linolenic (18:3 omega 3) and docosahexaenoic (22:6 omega 3) acids on phospholipid bilayers. *Chem Phys Lipids*. 1990;54(2):79-88. doi: 10.1016/0009-3084(90)90063-w
23. Innis SM, Elias SL. Intakes of essential n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids among pregnant Canadian women. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(2):473-8. doi: 10.1093/ajcn/77.2.473
24. Innis SM. Human milk: maternal dietary lipids and infant development. *Proc Nutr Soc*. 2007;66(3):397-404. doi: 10.1017/S0029665107005666
25. Khandelwal S, Kondal D, Chaudhry M, Patil K, Swamy MK, Metgud D, et al. Effect of Maternal Docosahexaenoic Acid (DHA) Supplementation on Offspring Neurodevelopment at 12 Months in India: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*[Internet]. 2020[cited 2021 Apr 18];12(10):3041. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/3041> doi: 10.3390/nu12103041
26. Makrides M. DHA supplementation during the perinatal period and neurodevelopment: Do some babies benefit more than others? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013;88(1):87-90. doi: 10.1016/j.plefa.2012.05.004
27. Basak S, Mallick R, Duttaroy AK. Maternal Docosahexaenoic Acid Status during Pregnancy and Its Impact on Infant Neurodevelopment. *Nutrients*[Internet]. 2020[cited 2021 Apr 25];12(12):3615. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3615> doi: 10.3390/nu12123615
28. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: a nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(4):489-97. doi: 10.1177/0148607113487926.
29. 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(4):816-26. doi: 10.3945/ajcn.112.042028
30. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Extrauterine fatty acid accretion in infant brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev*. 1980;4(2):131-8. doi: 10.1016/0378-3782(80)90016-x
31. Lapillonne A, Carnielli VP, Embleton ND, Mihatsch W. Quality of newborn care: adherence to guidelines for parenteral nutrition in preterm infants in four European countries. *BMJ Open*[Internet]. 2013[2021 Apr 18];3(9):e003478. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/3/9/e003478.long> doi: 10.1136/bmjopen-2013-003478
32. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrrian B, Collier S, Gura K, et al. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(2):150-92. doi: 10.1177/0884533612439896
33. Binder C, Giordano V, Thanhaeuser M, Kreissl A, Huber-Dangl M, Longford N, Haiden N, Berger A, Repa A, Klebermass-Schrehof K. A Mixed Lipid Emulsion Containing Fish Oil and Its Effect on Electrophysiological Brain Maturation in Infants of Extremely Low Birth Weight: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*[Internet]. 2019[2021 May 5];211:46-53.e2. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(19\)30395-6/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(19)30395-6/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2019.03.039
34. Bruns N, Dransfeld F, Hüning B, Hobrecht J, Storbeck T, Weiss C, Felderhoff-Müser U, Müller H. Comparison of two common aEEG classifications for the prediction of neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):163-71. doi: 10.1007/s00431-016-2816-5
35. Ambrogini P, Betti M, Galati C, Di Palma M, Lattanzi D, Savelli D, et al. Alpha-tocopherol and hippocampal neural plasticity in physiological and pathological conditions. *Int J Mol Sci*[Internet]. 2016[cited 2021 May 7];17(12). Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/12/2107> doi: 10.3390/ijms17122107
36. Carlson SE, Werkman SH. A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until 2 months. *Lipids*. 1996;31(1):85-90. doi: 10.1007/BF02522416
37. Birch D, Birch E, Hoffman DR, Uauy R. Retinal development of very-low-birth-weight infants fed diets differing

in omega-3 fatty acids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 33(8):2365-76.

38. O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, Connor WE, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2001;108(2):359-71. doi: 10.1542/peds.108.2.359

39. Hammerman C, Aramburo MJ. Decreased lipid intake reduces morbidity in sick premature neonates. *J Pediatr.* 1988;113(6):1083-8. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80587-0

40. Sosenko IR, Rodriguez-Pierce M, Bancalari E. Effect of early initiation of intra-venous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *J Pediatr.* 1993;123(6):975-82. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80397-x

41. Douglas D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macwan KS. Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics.* 2008;122(4):743-51. doi: 10.1542/peds.2007-2282

42. Salama G et al. Early aggressive intravenous fat emulsion decreases the incidence of retinopathy of prematurity. *N Iraq J Med*[Internet]. 2012[cited 2021 Apr 15]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/284096724_Early_aggressive_intravenous_fat_emulsion_decreases_the_incidence_of_retinopathy_of_prematurity_The_New_Iraqi_Journal_of_Medicine2012

43. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med.* 2007;13(7):868-73. doi: 10.1038/nm1591

44. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2019[cited 2021 May 5];6(6):CD013163. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013163.pub2/full> doi:10.1002/14651858.CD013163.pub2

45. Beken S, Dilli D, Fettah ND, Kabataş EU, Zenciroğlu A, Okumuş N. The influence of fish-oil lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Early Human Development* 2014;90(1):27-31. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.11.002

46. Tu CF, Lee CH, Chen HN, Tsao LY, Chen JY, Hsiao CC. Effects of fish oil-containing lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(2):224-30. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.11.010

47. Cooke RW. Factors associated with chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1991;66(7):776-9. doi: 10.1136/ad.66.7.spec_no.776

48. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parenteral nutrition in low-birthweight infants. *J Perinatol.* 2004;24(8):482-6. doi: 10.1038/sj.jp.7211114

49. Gilbertson N, Kovar IZ, Cox DJ, Crowe L, Palmer NT. Introduction of intra-venous lipid administration on the first day of life in the very low birth weight neonate. *J Pediatr.* 1991;119(4):615-23. doi: 10.1016/s0022-3476(05)82416-3

50. Fox GF, Wilson DC, Ohlsson A. Effect of early vs. late introduction of intravenous lipid to preterm infants on death and chronic lung disease (CLD) – results of meta-analyses. *Ped Res* [Internet]. 1998[cited 2021 May 2];43:214A. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr19981398>

51. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005[cited 2021 Apr 18];2:CD005256. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005256/full>

52. Sweeney B, Puri P, Reen DJ. Polyunsaturated fatty acids influence neonatal monocyte survival. *Pediatr Surg Int.* 2001;17(4):254-8. doi: 10.1007/s003830100589

53. Sweeney B, Puri P, Reen DJ. Induction and modulation of apoptosis in neonatal monocytes by polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr Surg.* 2007;42(4):620-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.12.024

54. Panfoli I, Candiano G, Malova M, Angelis LD, Cardiello V, Buonocore G, et al. Oxidative Stress as a Primary Risk Factor for Brain Damage in Preterm Newborns. *Front Pediatr*[Internet]. 2018[cited 2021 Apr 24];6:369. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00369/full> doi: 10.3389/fped.2018.00369

55. Peña-Bautista C, Durand T, Vigor C, Oger C, Galano J-M, Cháfer-Pericás C. Non-invasive assessment of oxidative stress in preterm infants. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:73-81. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.019

56. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Longini M, Marzocchi B, Proietti F, et al. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. *Early Hum Dev.* 2010;86(4):241-4. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.03.008

57. Usmani SS, Harper RG, Usmani SF. Effect of a lipid emulsion (Intralipid) on polymorphonuclear leukocyte functions in the neonate. *J Pediatr.* 1988;113(1):132-6. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80547-x

58. Pitkanen OM, Luukkainen P, Andersson S. Attenuated lipid peroxidation in preterm infants during subsequent doses of intravenous lipids. *Biol Neonate.* 2004;85(3):184-7. doi: 10.1159/000075813

59. Webb AN, Hardy P, Peterkin M, Lee O, Shalley H, Croft KD, et al. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial. *Nutrition.* 2008;24(11-12):1057-64. doi: 10.1016/j.nut.2008.05.004

60. Roggero P, Mosca F, Gianni ML, Orsi A, Amato O, Migliorisi E, et al. F2-isoprostanes and total radical-trapping antioxidant potential in preterm infants receiving parenteral lipid emulsions. *Nutrition.* 2010;26(5):551-5. doi: 10.1016/j.nut.2009.06.018

61. Deshpande GC, Cai W. Use of Lipids in Neonates Requiring Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2020;44(1):45-54. doi: 10.1002/jpen.1759

62. Deshpande G, Simmer K, Deshmukh M, Mori TA, Croft KD, Kristensen J. Fish oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (Clinoleic) in very preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(2):177-82. doi: 10.1097/MPG.000000000000174

63. Wiernik A, Jarstand C, Julander I. The effect of intralipid on mononuclear and polymorphonuclear phagocytes. *Am J Clin Nutr.* 1983;37(2):256-61. doi: 10.1093/ajcn/37.2.256

64. Metry AA, Abdelaal W, Ragaei M, Refaat M, Nakhla G. SMOFlipid versus intralipid in postoperative ISU patients. *Enliven: Journal of Anesthesiology and Critical Care Medicine*[Internet]. 2014[cited 2021 Apr 12];1(6):015. Available from: <http://www.enlivenarchive.org/articles/smoflipid-versus-intralipid-in-postoperative-icu-patients.html>

65. Wu M-H, Wang M-Y, Yang C-Y, Kuo M-L, Lin M-T. Randomized clinical trial of new intravenous lipid (SMOFlipid 20%) versus medium-chain triglycerides/long-chain triglycerides in adult patients undergoing gastrointestinal surgery. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(7):800-8. doi: 10.1177/0148607113512869

66. Falsaperla R, Lombardo F, Filosco F, Romano C, Saporito MAN, Puglisi F, et al. Oxidative Stress in Preterm Infants: Overview of Current Evidence and Future Prospects. *Pharmaceuticals.* 2020;13(7):145. doi:10.3390/ph13070145

67. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein F, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med.* 1990;323(5):301-8. doi: 10.1056/NEJM199008023230504
68. Brine E, Ernst J. Total parenteral nutrition for premature infants. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2004;4(3):133-55. doi: 10.1053/j.nainr.2004.03.006
69. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(1):4-11. doi: 10.1136/fn.77.1.f4
70. Bauer J, Hentschel R, Linderkamp O. Effect of sepsis syndrome on neonatal oxygen consumption and energy expenditure. *Pediatrics*[Internet]. 2002[cited 2021 May 17];110(6):e69. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/110/6/e69.long> doi: 10.1542/peds.110.6.e69
71. Torine IJ, Denne SC, Wright-Coltart S, Leitch C. Effect of late-onset sepsis on energy expenditure in extremely premature infants. *Pediatr Res.* 2007;61(5Pt1):600-3. doi: 10.1203/pdr.0b013e3180459f9d
72. Pontes-Arruda A, Liu FX, Turpin RS, Mercaldi CJ, Hise M, Zaloga G. Bloodstream infections in patients receiving manufactured parenteral nutrition with vs without lipids: is the use of lipids really deleterious? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(4):421-30. doi: 10.1177/0148607111420061
73. Park W, Paust H, Schroder H. Lipid infusion in premature infants suffering from sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1984;8(3):290-2. doi: 10.1177/0148607184008003290
74. Park W, Paust H, Brösicke H, Knoblach G, Helge H. Impaired fat utilization in parenterally fed low-birth-weight infants suffering from sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1986;10(6):627-30. doi: 10.1177/0148607186010006627
75. Toce SS, Keenan WJ. Lipid intolerance in newborns is associated with hepatic dysfunction but not infection. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(11):1249-53. doi: 10.1001/archpedi.1995.02170240067010

БЕЗОПАСНОСТЬ И КАЧЕСТВО ВНУТРИВЕННЫХ ЛИПИДОВ ДЛЯ НОВОРОЖДЁННЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ЗНАНИЯ И БУДУЩИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

И.А. Аникин¹, В.И. Снисарь²

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Запорожский государственный
медицинский университет»¹
(г. Запорожье, Украина)
Высшее государственное учебное заведение Украины
«Днепропетровский государственный
медицинский университет»²
(г. Днепр, Украина)

Резюме. Преждевременные роды обуславливают развитие «метаболического шока» у новорождённого ребёнка, тяжесть которого обратно противоположна массе и сроку гестации. Младенцы теряют возможность получать нутриенты естественным, трансплацентарным путем, а способность усваивать молоко матери ограничена из-за незрелости. Стандартом роста преждевременно родившегося ребёнка является внутриутробный рост мозга и тела плода, для достижения которого требуется не только достаточное количество основных нутриентов, но и их качественный состав. Нутритивная поддержка недоношенных новорождённых часто является проблемой, особенно, если дети имеют заболевания перинатального периода, находясь на искусственной вентиляции лёгких, что ухудшает их катаболическое состояние. Стрессовое состояние ограничивает продолжение физического роста ребёнка в течение первых нескольких недель после родов, что ассоциируется с хронической заболеваемостью и неврологической инвалидизацией в будущем. Одним, а иногда единственным путём поступления основных нутриентов, становится парентеральное питание, при качественном проведении которого возможно удовлетворить большинство пищевых потребностей недоношенных детей. В последние годы разработаны качественные протоколы с парентерального питания, соблюдение которых позволяет достичь цели обеспечения потребностей детей. Они предусматривают достаточно агрессивный подход к инфузии аминокислот и липидов, но среди врачей все еще существуют опасения использовать раннее парентеральное питание. Особенно ограничения касаются внутривенных липидов, они базируются на нескольких догмах, которые свидетельствуют о том, что инфузия липидов может быть связана с повреждением тканей лёгких, печени, способствует развитию сепсиса и тромбозам. Существует несколько недавних обзоров,

SAFETY AND QUALITY OF INTRAVENOUS LIPIDS FOR NEWBORNS: CURRENT KNOWLEDGE AND FUTURE PROSPECTS

I. Anikin¹, V. Snisar²

Higher State Educational Establishment
of Ukraine
«Zaporizhzhia State
Medical University»¹
(Zaporizhzhia, Ukraine)
Higher State Educational Establishment
of Ukraine «Dnipro State Medical University»²
(Dnipro, Ukraine)

Summary. Premature birth leads to the development of "metabolic shock" in a newborn, the severity of which is inversely opposite to the weight and gestational age. Infants lose the ability to receive nutrients naturally, transplacentally, and the ability to metabolize mother's milk is limited due to immaturity. The growth up standard of a prematurely born child is intrauterine growth of the fetal brain and body, which requires not only a sufficient amount of essential nutrients, but also their qualitative composition. Nutritional support of premature newborns is a difficult task, especially if infants have perinatal diseases or require mechanical ventilation, which makes their catabolic state even worse. Stress limits the child's continued physical growth during the first few weeks after birth, and is associated with chronic morbidity and neurological disability in the future. One, and sometimes the only way of supplying the main nutrients, is parenteral nutrition, high-quality performance of which makes it possible to satisfy most of the nutritional needs of premature babies. In recent years, high-quality parenteral nutrition protocols have been developed, the adherence to which allows to achieve the goal. They involve a rather aggressive approach to amino acid and lipid infusion, but there is still concern about the use of early parenteral nutrition. Especially restrictions relate to intravenous lipids, which are based on several dogmas, indicating that lipid infusion can be associated with the damage of the lungs and liver tissues, as well as the development of sepsis and thrombosis. There are several recent reviews that partially refute these dogmas. In our publication we would like to provide a short basic data on the safety of lipid emulsions used in newborns, and also to provide data on the positive effect of lipids on some biochemical processes and conditions, with an emphasis on their features, depending on the composition of the fat emulsion. The literature review can be used to view clinical practice, to search for optimal strategies of lipid emulsions

которые опровергают эти догмы. В нашей публикации мы хотели бы предоставить короткие базовые данные по безопасности использования липидных эмульсий, которые используют у новорожденных. Также, мы представили данные о положительном влиянии липидов на некоторые биохимические процессы и состояния, с акцентом на их особенности в зависимости от состава жировой эмульсии. Обзор литературы, который предоставлен, может использоваться для пересмотра клинической практики, и поиска оптимальных стратегий применения липидных эмульсий, с учётом их химических составляющих, что позволит повысить качество выхаживания недоношенных новорожденных. Цель работы – провести анализ научных литературных источников для изучения и систематизации данных о современных аспектах использования липидных эмульсий у новорожденных.

Ключевые слова: липидные эмульсии; недоношенный новорожденный; незаменимые жирные кислоты.

usage, taking into account their chemical components, which will improve the quality of nursing premature infants. The purpose of this work is to analyze scientific literature sources to study and systematize data on modern aspects of the use of lipid emulsions in newborns.

Key words: Lipid Emulsions; Premature Newborn; Essential Fatty Acids.

Контактна інформація:

Анікін Іван Олександрович – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії та анестезіології, Вищий державний навчальний заклад України «Запорізький державний медичний університет», м. Запоріжжя, Україна.

e-mail: anikin1974@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1125-0123>

Контактная информация:

Аникин Иван Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии, Высшее государственное учебное заведение Украины «Запорожский государственный медицинский университет», г. Запорожье, Украина.

e-mail: anikin1974@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1125-0123>

Contact Information:

Ivan Anikin – PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Zaporizhzhia State Medical University», Zaporizhzhia, Ukraine.

e-mail: anikin1974@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1125-0123>

© I.O. Анікін, В.І. Снісарь, 2021

© I. Anikin, V. Snisar, 2021

Надійшло до редакції 15.04.2021 р.
Підписано до друку 11.06.2021 р.