

УДК: 616.14-02:577.125.8]-008.9-053.34-07-089
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.11

БЕЗПЕКА ТА ЯКІСТЬ ВНУТРІШНЬОВЕННИХ ЛІПІДІВ ДЛЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ: ВПЛИВ НА КРИТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ (ЧАСТИНА II)

I.O. Anikin¹, V.I. Snisar²

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

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

Резюме. *Передчасні пологи та їх ускладнення спричиняють стресовий стан для немовлят, який обмежує фізичне зростання новонародженої дитини протягом перших кількох тижнів після пологів, а також асоціюються з хронічною захворюваністю та неврологічною інвалідизацією в майбутньому. Недоношені новонароджені зіштовхуються з такими труднощами, як дихальні розлади, серцево-судинні ускладнення, шлунково-кишкова дисфункція та дуже низька вага при народженні. Більшість ускладнень у новонароджених пов'язані з окиснювальним стресом, який розвивається на ранньому періоді росту. Утворення вільних радикалів викликає окисне пошкодження багатьох органів і систем організму та є основним фактором, що відповідає за розвиток типових захворювань недоношених дітей, таких як бронхолегенева дисплазія, відкрита артеріальна протока, ретинопатія недоношених, некротизуючий ентероколіт, внутрішньошлункові крововиливи, перивентрикулярна лейкомаляція, ураження нирок, а також респіраторний дистрес-синдром.*

Передчасно народжені немовлята залежать від адекватного раннього парентерального харчування, яке не тільки гарантує життя, але й забезпечує позитивні результати здоров'я в подальшому. Раннє використання внутрішньовенних ліпідів сприяє запобіганню дефіциту есенціальних жирних кислот, забезпечує енергію та субстрати синтезу клітинних мембран, які є важливими для росту та розвитку немовлят з дуже низькою та екстремально низькою вагою при народженні. У публікації представлені дані щодо впливу внутрішньовенних ліпідів на критичні стани та метаболічні розлади у новонароджених. Проаналізовано літературні джерела та наведено існуючі докази щодо можливого впливу ліпідних емульсій на критичні захворювання у новонароджених. Літературний огляд спрямований для пошуку оптимальних стратегій застосування ліпідних емульсій в інтенсивній терапії новонароджених задля удосконалення якості надання допомоги малюкам, які народилися передчасно. Мета роботи – провести аналіз результатів досліджень, які опубліковано, для вивчення та систематизації даних про доцільність та безпеку використання ліпідних емульсій у новонароджених з критичними захворюваннями перинатального періоду.

Ключові слова: *внутрішньовенні ліпідні емульсії; передчасно народжені діти; есенціальні жирні кислоти, споживання нутрієнтів.*

Вступ

Недоношені діти, внаслідок передчасних пологів, пропустили вирішальний період накопичення та зберігання поживних речовин до народження. Наслідком останнього є те, що функція забезпечення нутрієнтами та енергією залежить від лікувальних стратегій, які повинні забезпечити нормальний постнатальний ріст і розвиток немовлят. Парентеральне харчування (ПХ) є важливим для новонароджених у випадках, коли ентеральне годування не переноситься або можливість щодо дотації нутрієнтів не можуть бути досягнуті [1]. Як важливий компонент в ПХ, ліпідні емульсії повинні забезпечити енергію та надходження незамінних жирних кислот [1,2]. Ліпідні емульсії для новонароджених, які використовують в сучасній практиці, створені на основі соєвої олії, яка багата на ω -6 поліненасичені жирні кислоти. До них відносяться лінолева кислота (LA), гамма-ліноленова кислота, арахідонова кислота (AA). Соєва олія містить мало довголанцюгових поліненасичених жирних кислот, особливо ω -3 (ейкозапентаєнова (EPA), докозагексаєнова (DHA) і альфа-ліноленова (LNA)), які є незамінними для організму людини і повинні надходити з їжею [3,4]. DHA та EPA містяться у великій кількості клітинних мембран, особливо в сітківці

і центральній нервовій системі. У першій частині публікації продемонстровано важливість використання внутрішньовенних ліпідних емульсій (ВЛЕ) в неонатальній популяції дітей, які потребують виходжування та проведення інтенсивної терапії [5]. Більшість публікацій останніх років довели безумовну безпеку та есенціальну потребу в дотації ВЛЕ у категорії передчасно народжених дітей з дуже малою (ДММТ) та екстремально малою масою (ЕММТ), а також можливий вплив емульсій різного складу на ментальний розвиток та хронічну захворюваність цієї категорії новонароджених. Достатньо цікавим та недостатньо вивченим є питання впливу дотації парентеральних жирних емульсій на стан здоров'я новонароджених в гостру стадію захворювання. У даній частині ми проведемо огляд існуючих доказів щодо можливого впливу ліпідних емульсій на стани, які притаманні гострому періоду захворювань у новонароджених, такі як: внутрішньошлунковий крововилив та ЛЕ; взаємозв'язок ліпідів та метаболізму глюкози (гіпо- та гіперглікемія); ВЛЕ та некротичний ентероколіт; відкрита артеріальна протока; ліпіди та тромбозитопенія; гіпербілірубінемія та хронічне ураження печінки.

Ліпідні емульсії та внутрішньошлункові крововиливи у немовлят з ДММТ та ЕММТ. Не-

мовлята з ЕММТ (з масою тіла при народженні до 1000 г) схильні до ризику церебральної кровотечі (ЦК), особливо протягом перших трьох діб життя. Сприяє цьому гіпоксія, притаманна даній категорії немовлят, та флюктуація мозкового кровотоку на тлі незрілих судин у гермінальному матриксі. Разом з неповністю розвинутою авторегуляцією церебрального кровотоку, вищезазначені особливості призводять до геморагічного інсульту з критичними наслідками. Саме негативні результати лікування ЦК народили одне з тверджень, що відтермінування призначення ліпідів зменшує ризик внутрішньшлунчкових крововиливів (ВЖК), але жодне дослідження не показало, що саме використання внутрішньовенної інфузії ліпідів було причиною кровотечі.

Дослідження 80-90-х років, проведені Hammerman та Gramburg [6], Sosenko та ін. [7], показали, що не було істотної різниці в частоті ВЖК різних ступенів у групах з раннім призначенням ліпідів і без нього. Подальші дослідження вивчали вплив удосконалених, багатокомпонентних ліпідних емульсій на захворюваність передчасно народжених малюків. Так, у 2018 році опубліковано результати ретроспективного когортного дослідження з Мельбурну (Австралія). Вивчали вплив ЛЕ на основі соєвої олії та багатокомпонентного розчину, який містить риб'ячий жир. Наслідки лікування вперше оцінювали за 2013-2015 рр. (епоха 1), та порівнювали їх з даними 2015-2017 рр. (епоха 2), коли багатокомпонентна ЛЕ використовувалась як рутинна практика. Статистично було показано, що ВШК (будь-якого ступеня), виникало вірогідно більше в епоху 1, порівняно з епохою 2 (44% проти 30%; $p=0,03$, $RR = 0,1 (-0,3, -0,01)$), але не було різниці в частоті ВШК 3-4 ступеня [8]. Нещодавній метааналіз, опублікований в Кокранівській бібліотеці, продемонстрував відсутність впливу альтернативних ЛЕ без вмісту риб'ячого жиру на розвиток ВШК 3-4 ступенів [9]. Відповідно, склад ЛЕ не впливав на частоту виникнення перивентрикулярної лейкомаляції. Жирові емульсії не використовуються відокремлено, а є компонентом парентерального харчування. Гіперглікемія та надмірне споживання глюкози є доведеним фактором ризику ВШК у дітей з ДММТ та ЕММТ. Мозок є основним споживачем глюкози, на нього припадає 90% утилізації у новонароджених, а мозкова кровотеча порушує метаболізм мозку та знижує споживання вуглеводів, що призводить до гіперглікемії [10]. Але існують дані, що використання внутрішньовенних ліпідів у поєднанні з амінокислотами знижує частоту гіперглікемії у дітей.

Таким чином ми очікуємо зниження або принаймні відсутність збільшення частоти ВШК при використанні внутрішньовенної інфузії ліпідів у дітей з ДММТ та ЕММТ з перших днів після народження. Тому далі розглянемо, як впливає раннє призначення ліпідів на метаболізм глюкози у недоношених новонароджених.

Ліпідні емульсії та розлади метаболізму глюкози: гіпер- та гіпоглікемія. Печінковий глікоген є основним джерелом глюкози у недоношених новонароджених, коли надходження глюкози від материнського організму було втрачено. Дитина швидко виснажує свої запаси глікогену як для забезпечення рівню основного обміну, так і для подолання захворювань перинатального періоду,

якщо не отримує зовнішню дотацію. Виснаження запасів глікогену без зовнішньої дотації глюкози призведе до гіпоглікемії, яка асоціюється з підвищеною летальністю [11]. Sunehag та ін. продемонстрували, що дуже недоношені діти, які отримують глюкозу у поєднанні з відповідною кількістю ліпідів та амінокислот одразу після народження, підтримують нормоглікемію шляхом глюконеогенезу, не втрачаючи власні печінкові запаси [12]. Через чотири роки (2003) Agneta Sunehag опублікувала дві роботи, в яких продемонструвала, що вилучення ліпідів з парентерального харчування призводило до значного зниження швидкості глюконеогенезу. Глюконеогенез вивчали за допомогою радіоізотопних методів. Відміна соєвої ЛЕ призвела до пригнічення глюконеогенезу, в групі без жирів – $6,3 \pm 0,9$ мкмоль/кг/хв, проти $8,4 \pm 0,7$ мкмоль/кг/хв в групі повноцінного ПХ, ($p=0,03$). Відміна дотації амінокислот не впливала на глюконеогенез, але швидкість глікогенолізу збільшувалася. Автори припустили, що ліпідні емульсії відіграють основну роль у підтримці глюконеогенезу [13]. Далі дослідники довели, що саме наявність гліцерину в складі ЛЕ впливає на підтримку глюконеогенезу. Група, яка отримувала лише гліцерин (10 ммоль/кг/хв.) з парентеральною глюкозою та амінокислотами, демонструвала нормалізацію глюконеогенезу [14].

Cotter та інш. (2013) в експериментальній моделі показали, що внутрішньопечінкове окиснення жирних кислот забезпечує енергією, необхідною для підтримки високої швидкості глюконеогенезу. Саме окиснення жирних кислот призводить до утворення АТФ, НАДН, і ацетил-КоА, що забезпечує відповідний рівень глюконеогенеза. Разом ці результати вказують на те, що окиснення периферичних кетонів тіл запобігає гіпоглікемії та підтримує метаболічний гомеостаз печінки, що є критичним для підтримки глікемії під час адаптації після народження [15]. З наведеного вище обговорення можна зробити висновок, що соєва олія є дуже важливим концентрованим джерелом енергії, що забезпечує майже втричі більше енергії, ніж глюкоза на один грам, і раннє введення внутрішньовенної ліпідної емульсії у немовлят з ЕММТ є дуже важливим як для профілактики, так і для лікування гіпоглікемії у перші кілька днів життя.

Гіперглікемія часто зустрічається у новонароджених, які потребують інтенсивного лікування, особливо у недоношених дітей в період між 2 і 7 днем життя, частота зростає при сепсисі та після перинатальної гіпоксії. Клінічне значення та оптимальна стратегія втручання залежать від контексту, але гіперглікемія пов'язана з підвищенням смертності та захворюваності. У немовлят з ЕММТ, які отримують навіть 3–4 мг/кг/хв інфузії глюкози, приблизно у 80% випадків розвинулась гіперглікемія вище 8 ммоль/л, та в подальшому у 57% немовлят – вище 10 ммоль/л [16]. Чинники гіперглікемії можуть бути пов'язані зі зниженням периферичної утилізації глюкози (периферична непереносимість глюкози) та/або інгібуванням дії інсуліну через гальмування вироблення глюкози печінкою (центральна інсулінорезистентність). У цього критичного стану дуже велика кількість доведених чинників, які були відомі ще в 90-х роках

минулого століття, навіть вказано на можливий вплив надмірного введення ЛЕ (соевої олії) в дозах значно вище ніж 4 г/кг/добу [17].

Початкова корекція гіперглікемії завжди полягає в зниженні швидкості парентерального навантаження глюкозою, яке відбувається поступово. Роботи Sunehag показали, що коли швидкість інфузії глюкози знижена, новонароджені з ДММТ та ЕММТ можуть використовувати частину енергії, що постачається неуглеводними джерелами, включаючи гліцерин та амінокислоти. Зниження швидкості інфузії глюкози частково компенсується збільшенням введення ліпідів та амінокислот, та призводить до деякого зниження концентрації глюкози в крові, одночасно зменшуючи ризик дефіциту енергії [13,14]. Починаючи з 2005 року і по теперішній час доведеною стратегією є раннє парентеральне харчування амінокислотами та ліпідами, що запобігає гіперглікемії. Таким чином, забезпечення глюкозою зі швидкістю, еквівалентною базовій швидкості обміну глюкози у немовлят з ДММТ та ЕММТ (5,5–6 мг/кг/хв), в комплексі з ліпідами (~3 г /кг/добу на 3-4 день життя) та амінокислотним субстратом (~3 г/кг/добу), може бути потенційною стратегією для зниження ризику гіперглікемії без збільшення ризику енергетичної недостатності або гіпоглікемії [2,18,19]. Щодо можливого впливу ЛЕ різного складу на глюконеогенез, існує обмежена кількість даних з високим рівнем доказовості. Так, дослідники з Нідерландів в 2006 році представили результати обсерваційного дослідження, в якому передчасно народжені діти отримували однакову дотацію глюкози, але відрізнялись за типом ЛЕ: отримували соєву олію, гліцерол або жирову емульсію, збагачену оливковою олією. Оцінювали рівень глікемії та рівень глюконеогенезу методом радіоізотопів. Під час дослідження концентрації вільних жирних кислот (ЖК) були вищими в обох групах ліпідів порівняно з групою гліцерину ($p < 0,001$). Порівняно з вихідним показником, швидкість вироблення глюкози зросла в групі соєвої олії (містить багато поліненасичених ЖК), тоді як в інших групах вона знизилася ($p = 0,002$). Через значне збільшення глюконеогенезу в групі соєвої олії, концентрація глюкози у плазмі була значно вищою в даній групі порівняно з іншими групами ($p = 0,046$) [20]. Таким чином підвищення вмісту мононенасичених ЖК сприяє нормалізації метаболізму глюкози, що повинно впливати на захворюваність дітей з ДММТ та ЕММТ, а раннє використання ЛЕ є обов'язковою стратегією харчування немовлят.

Некротизуючий ентероколіт та жирові емульсії. Вже багато років некротизуючий ентероколіт (НЕК) є найпоширенішим важким ураженням шлунково-кишкового тракту новонароджених, яке вражає переважно недоношених дітей. Нажаль не існує абсолютної стратегії, яка дозволяє досягти високих показників виживання при розвитку ускладненої (хірургічної) стадії захворювання НЕК [21]. У жодному дослідженні не доведено, що раннє використання будь якої жирової емульсії для парентерального харчування немовлят сприяє виникненню НЕК. В одному рандомізованому дослідженні за участю 110 критично хворих малю-

ків з ЕММТ продемонстровано значне збільшення захворюваності на НЕК у групі без ранніх ліпідів (повільне призначення з дози 0,5 г/кг/добу) – 14%, порівняно з групою раннього використання ліпідів, де не виявлено жодного випадку НЕК [22]. Порівняльний аналіз впливу ЛЕ різного складу проведено в рандомізованому дослідженні за участю 144 дітей, які отримували ПХ з 5 доступними різновидами комерційних формул для парентерального харчування. В якості первинних наслідків вивчали рівень фітостеролів у плазмі немовлят, вторинних – захворювання перинатального періоду, в тому числі НЕК. Жодна комерційна формула не давала статистично значущу перевагу відносно зниження ризику НЕК. Слід додати, що це дослідження включено у Кокрейнівський огляд 2019 року, з аналогічним висновком [9,23]. Одним із доведених механізмів виникнення НЕК є розвиток запалення в кишечнику недоношеного новонародженого. Таким чином, можна припустити, що використання ЛЕ з протизапальною дією впливає на частоту захворювання НЕК, але вивчення цього питання ще потребує подальших досліджень [5,24].

Відкрита артеріальна протока (PDA) на тлі раннього призначення ЛЕ. Щодо частоти виникнення PDA та взаємозв'язку з використанням внутрішньовенних ліпідів - стан наявних досліджень відповідає дослідженням зв'язку НЕК. Поодинокі дослідження повідомляють про відсутність впливу на інцидентність подовженого функціонування PDA, або повторного виникнення шунта через протоку на тлі раннього чи відстроченого призначення ЛЕ [25, 26].

В Кокрейнівському огляді 2019 року також продемонстровано відсутність впливу ліпідних емульсій різного складу на частоту виникнення або закриття PDA. Слід зазначити, що для аналізу було використано лише одно дослідження Savini (2013), як найбільш відповідне критеріям включення.

Тромбоцитопенія, гематологічні розлади та внутрішньовенні ліпіди. Згідно умовної рекомендації робочої групи ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN, у пацієнтів з тяжкою незрозумілою тромбоцитопенією необхідно контролювати сироваткову концентрацію тригліцеридів і розглянути зниження дози внутрішньовенних ліпідних емульсій [2]. Перші дослідження, присвячені пошуку взаємозв'язку зниження кількості тромбоцитів та тривалої інфузії соєвої олії, опубліковано в 1986 році. Це була серія випадків розвитку тромбоцитопенії у дітей з синдромом короткої кишки, які потребували парентерального харчування щонайменше протягом 12 місяців. Методом мічених атомів виявлено зниження тривалості життя тромбоцитів. Причиною таких змін названо активацію ретикулоендотеліальної системи та пошкодження тромбоцитів макрофагами. Клінічна рекомендація авторів вимагала контролювати рівень тромбоцитів у хворих з тривалим ПХ [27].

У подальшому клінічні протоколи з парентерального харчування містили застереження щодо розвитку розладів згортання крові внаслідок впливу ЛЕ на агрегацію тромбоцитів [28]. Тривале введення ПХ з чистою СО викликало гіперактивацію моноцитів-макрофагів з гематологічними аномаліями, у тому числі з рецидивуючими тромбоцитопеніями через підвищений гемофагоцитоз

у кістковому мозку [28]. Таким чином, дана проблема частіше виникає при тривалій потребі в ПХ, та не є типовою у більшості дітей з ДММТ та ЕММТ.

Сучасні рекомендації вимагають введення добової дози ЛЕ шляхом повільної інфузії протягом доби [2]. Синдром жирового перевантаження (FOS) є добре відомим ускладненням внутрішньовенної терапії ліпідними емульсіями. Він характеризується головними болями, лихоманкою, жовтяницею, гепатоспленомегалією, респіраторним дистресом і спонтанними крововиливами. Інші симптоми включають анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, низький рівень фібриногену та коагулопатію [29]. Зниження кліренсу ліпідів плазми призводить до перенавантаження жиром ретикулоендотеліальної системи. Вплив ліпідної емульсії може призвести до клініко-лабораторного FOS з описаними вище симптомами. Раніше (1989–2010 роки) FOS пов'язували з надмірним використанням емульсій з соєвої олії, та вважали, що саме великі дози СО призводять до цього ускладнення, чого позбавлені ЛЕ з риб'ячим жиром [29,30]. Але в 2014 році з'явилися дані, які свідчили про можливий вплив швидкості введення ліпідів на пригнічення функції тромбоцитів. Повідомлено клінічний випадок синдрому жирового перенавантаження у 2-х річної дівчинки з синдромом короткої кишки при домашньому парентеральному харчуванні. Синдром жирового перевантаження виник у результаті випадкового, дуже швидкого вливання 20% чотирьохкомпонентної ЛЕ (з вмістом риб'ячого жиру). Панцитопенія, яка розвинулася, потребувала тривалої замісної терапії. На підставі цього факту зробили вищевказаний висновок про важливість повільного введення жиру внутрішньовенно [31].

Можливою причиною тромбоцитопенії у малюків, які потребують тривалого парентерального харчування, є вплив гепарину на тромбоцитарний гомеостаз. Останній має три фази: зміна форми, мікроагрегація (первинна агрегація) і макроагрегація (вторинна агрегація) клітин. Гепарин погіршує первинний гемостаз, принаймні частково, порушуючи агрегацію тромбоцитів [32]. Це дослідження з Об'єднаного Королівства продемонструвало, що у дорослих пацієнтів після аорто-коронарного шунтування гепаринізація також зменшувала кількість тромбоцитів з 127 тис.(110–170) до 95 тис.(64–117), при $p=0.023$). Пригнічення макроагрегації тромбоцитів не залежить від дози гепарину. Звичайна практика використання центральних венозних доступів у немовлят з ДММТ та ЕММТ потребує введення гепарину від 0,5 до 1 одиниці на 1 мл розчину для парентерального харчування протягом відносно тривалих періодів [2]. Таким чином, для достовірного визначення причин тромбоцитопенії та шляхів її запобігання потрібні подальші, якісно сплановані дослідження.

Гіпербілірубінемія, асоційована з внутрішньовенними ліпідами. У більшості передчасно народжених немовлят розвивається клінічно значуща гіпербілірубінемія (жовтяниця), що потребує лікування. Немовлята з ДММТ та ЕММТ піддаються більш високому ризику розвитку ядерної жовтяниці при рівнях некон'югованого білірубіну значно нижчих, ніж у немовлят, народжених в тер-

мін. Точні рівні білірубіну, які впливають на виникнення білірубінової енцефалопатії, ніколи не були з'ясовані. Існує лише припущення, що вільні жирні кислоти, які виділяються після ліполізу парентеральних жирів, можуть витіснити білірубін із місць зв'язування з альбуміном. Швидке утворення вільних радикалів може підсилювати цей процес. Частота цього ускладнення є обернено пропорційною терміну гестації та вазі дитини [33].

Дослідження показали, що переривчаста інфузія ліпідів пов'язана зі значними коливаннями молярного співвідношення вільних жирних кислот та альбуміну, які не відбуваються при безперервній інфузії [34]. Також у цьому дослідженні з використанням вищої початкової дози (3–4 г/кг/добу) внутрішньовенних ліпідів у немовлят показали, що висока доза (3–4 г/кг/добу) одразу після народження може переноситися без негативного впливу на концентрацію білірубіну. Оскільки гіпербілірубінемія та ліпиди сироватки є клінічно незалежними факторами, не існує об'єктивних обґрунтувань припинити введення ЛЕ немовлятам з жовтяницею, які отримують повне парентеральне харчування [2].

Розвиток кон'югованої (прямої) гіпербілірубінемії найчастіше пов'язаний з розвитком холестазу та подальшим розвитком печінкового фіброзу. У 1975 році Райджер та Файнголд опублікували першу статтю – повідомлення про внутрішньопечінковий холестаз у немовлят, які отримують ПХ [35]. Після цього звіту з'явилися додаткові докази зв'язку між недоношеністю, низькою вагою при народженні, сепсисом, відсутністю ентерального харчування, тривалістю ПХ та важкістю холестазу. Частіше повідомлялося про захворюваність і смертність пацієнтів, які не можуть харчуватися ентерально, і тому потребують довготривалого ПХ [36, 37].

У 2007 році Роберт Шульман та Бет Картер (США) опублікували огляд сучасних досліджень щодо холестазу, асоційованого з парентеральним харчуванням (PNAС). Детально описано поступовий патогенез змін у печінці немовлят від стеатозу, гострого дуктального холестазу з проліферацією протоків, внутрішньодолькового фіброзу до цирозу печінки – фінальної стадії процесу, який найчастіше призводив до потреби в трансплантації органу у віці після 1 року життя [37]. Молекулярний механізм, який полягає в основі холестазу, індукованого ліпідами, описано в моделях на щурах та в дослідженнях у людей. Високий рівень фітостеролів (стигмастерину, фітостерину), які містяться у ЛЕ на основі соєвої олії, антагонізує експресію РНК найважливіших гомеостатичних білків жовчних кислот, які беруть участь у захисті гепатоцитів від підвищеного навантаження жовчними кислотами [38,39]. Пізніше, на підтвердження теорії пошкодження фітостеролами, з'явилася публікація про повну редукцію холестазу у двох малюків, яким соєву олію повністю замінили на ЛЕ з чистого риб'ячого жиру [40].

На даний час вважається, що у 40–60% новонароджених при тривалому ПХ розвивається холестаз. Сучасні методи лікування PNAС, включаючи засоби зв'язування жовчних кислот, «жовчогінні засоби», такі як урсодезоксихолева кислота, циклічне призначення ПХ, введення або обмеження мікроелементів, дотація тауріну, мають недостат-

ньо підтверджуючих доказів у немовлят. Подальші спроби накопичити докази ефективності використання ЛЕ з додаванням ри�'ячого жиру для зниження ризиків виникнення РНАС частково обмежувались малою кількістю профільних педіатричних пацієнтів. В 2015 році з'явився метааналіз (Нуе Won Park et al), що включав 7 рандомізованих та нерандомізованих досліджень (1105 дітей), який виявив, що використання ЛЕ, що містять ри�'ячий жир, порівняно з формулами на основі лише рослинних олій, є ефективним для усунення холестази в новонароджених, який вже розвинувся (OR: 6.14; 95% CI: 2.27, 16.6; p < 0.01), тоді як користі щодо профілактики останнього не було (OR: 0.56; 95% CI: 0.28, 1.10; p = 0.09) [41]. Аналогічні висновки містить метааналіз, проведений Кокрейнівськими дослідниками (2019) [9]. Нажаль, використання ри�'ячого жиру як основного джерела внутрішньовенних ліпідів обмежується терміном двох-трьох тижнів в дозі 1 г/кг/добу. Тривале використання останнього не в змозі забезпечити енергетичні потреби та субстрат для нормального розвитку малюків [42]. Потрібні подальші дослідження щодо пошуку ефективних за-

собів профілактики РНАС у немовлят з потребою в пролонгованому ПХ.

Наприкінці вважаємо за доцільне підсумувати результати двох частин представленою огляду. Позитивний вплив раннього використання внутрішньовенних ліпідів доведено вагомими дослідженнями, які вказують на важливість саме такої стратегії, що сприяє запобіганню дефіциту есенціальних жирних кислот, забезпечує енергією та субстратами синтезу клітинних мембран, які є важливими для росту та розвитку немовлят з ДММТ та ЕММТ. Переваги клінічної практики призначення внутрішньовенної інфузії ліпідів 2–3 г/кг на добу з першого дня життя у недоношених немовлят нівелюють ризики, яких значно менше відносно позитивних ефектів. Ретельний контроль за станом хворих, використання новітніх винаходів в галузі клінічної нутриціології дозволять покращити результати виходжування новонароджених.

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

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Valentine CJ, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(2):183-93. doi: 10.1177/0115426507022002183
2. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B. ESPGHAN/ESPE/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
3. Lee EJ, Simmer K, Gibson RA. Essential fatty acid deficiency in parenterally fed preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 1993;29(1):51-5. doi: 10.1111/j.1440-1754.1993.tb00440.x.
4. Kerner JA Jr, Poole RL. The use of IV fat in neonates. *Nutr Clin Pract.* 2006;21(4):374-80. doi: 10.1177/0115426506021004374
5. Анікін ІО, Снісарь ВІ. Безпека та якість внутрішньовенних ліпідів для новонароджених: сучасні знання та майбутні перспективи (частина I). *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2021;11(2):41-52. doi:10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.7
6. 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
7. 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
8. Choudhary N, Tan K, Malhotra A. Inpatient outcomes of preterm infants receiving ω -3 enriched lipid emulsion (SMOFlipid): an observational study. *Eur J of Pediatrics.* 2018;177(5):723-31. doi: 10.1007/s00431-018-3112-3
9. 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
10. Bier DM, Leake RD, Haymond MW, Arnold KJ, Gruenke LD, Sperling MA, et al. Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes.* 1977;26(11):1016-23. doi: 10.2337/diab.26.11.1016
11. Rozance PJ. Update on neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(1):45-50. doi: 10.1097/MED.0000000000000027
12. Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ, Reeds PJ, Bier DM. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes.* 1999;48(4):791-800. doi: 10.2337/diabetes.48.4.791
13. Sunehag AL. The role of parenteral lipids in supporting gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res.* 2003;54(4):480-6. doi: 10.1203/01.PDR.0000081298.06751.76
14. Sunehag AL. Parenteral glycerol enhances gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res.* 2003;53(4):635-41. doi: 10.1203/01.PDR.0000054774.90893.0F
15. Cotter DG, Ercal B, d'Avignon DA, Dietzen DJ, Crawford PA. Impact of peripheral ketolytic deficiency on hepatic ketogenesis and gluconeogenesis during the transition to birth. *J Biol Chem.* 2013;288(27):19739-49. doi: 10.1074/jbc.M113.454868
16. Beardsall K. Hyperglycaemia in the Newborn Infant. *Physiology Verses Pathology* Front Pediatr [Internet]. 2021[cited 2021 Aug 21];9:641306. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.641306/full>
17. Anusha H, Richard M. Neonatal hyperglycaemia. *Pediatr Rev.* 1999;20:16. doi: 10.1542/pir.20.7.e16
18. Adamkin H. Nutrition management of the very low-birthweight infant: I. Total parenteral nutrition and minimal enteral nutrition. *NeoReviews*[Internet]. 2006[cited 2021 Sep 9];7(12):e602-7. Available from: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/7/12/e602/88611/Nutrition-Management-of-the-Very-Low-birthweight?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/neo.7-12-e602
19. Murdock N, Crighton A, Nelson LM, Forsyth JS. Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. II. Randomised study of biochemical tolerance of intravenous glucose, amino acids, and lipid. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;73(1):F8-12. doi: 10.1136/fn.73.1.f8

20. van Kempen AA, van der Crabben SN, Ackermans MT, Endert E, Kok JH, Sauerwein HP. Stimulation of gluconeogenesis by intravenous lipids in preterm infants: response depends on fatty acid profile. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(4):E723-30. doi: 10.1152/ajpendo.00303.2005
21. York DJ, Smazal AL, Robinson DT, De Plaen IG. Human Milk Growth Factors and Their Role in NEC Prevention: A Narrative Review. *Nutrients*[Internet]. 2021[cited 2021 Aug 12];13(11):3751. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/11/3751> doi: 10.3390/nu13113751
22. 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.
23. Savini S, D'Ascenzo R, Biagetti C, Serpentine G, Pompilio A, Bartoli A, et al. The effect of 5 intravenous lipid emulsions on plasma phytosterols in preterm infants receiving parenteral nutrition: a randomised clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):312-8. doi: 10.3945/ajcn.112.056556
24. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(2):111-5. doi:10.1097/00008480-200104000-00004
25. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop R. Aggressive early total parenteral nutrition in low-birthweight infants. *J Perinatol.* 2004;24(8):482-6. doi:10.1038/sj.jp.7211114
26. 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
27. Goulet O, Girot R, Maier-Redelsperger M, Bougle D, Virelizier JL, Ricour C. Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1986;10(3):284-8. doi:10.1177/0148607186010003284.
28. Gregory K. Update on nutrition for preterm and full-term infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*[Internet]. 2005[cited 2021 Aug 12];34:98e108. Available from: [https://www.jognn.org/article/S0884-2175\(15\)34236-2/fulltext](https://www.jognn.org/article/S0884-2175(15)34236-2/fulltext) doi:10.1177/0884217504272805
29. Gura KM, Puder M. Rapid infusion of fish oil-based emulsion in infants does not appear to be associated with fat overload syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(4):399-402. doi:10.1177/0884533610373770
30. Herson VC, Block C, Eisenfeld L, Maderazo EG, Krause PJ. Effects of intravenous fat infusion on neonatal neutrophil and platelet function. *J Parenter Enteral Nutr.* 1989;13(6):620-2. doi:10.1177/0148607189013006620
31. Hojsak I, Kolacek S. Fat overload syndrome after the rapid infusion of SMOF lipid emulsion. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:119-21. doi: 10.1177/0148607113482001.
32. Belcher PR, Muriithi EW, Milne EM, Wanikiat P, Wheatley DJ, Armstrong RA. Heparin, platelet aggregation, neutrophils and cardiopulmonary bypass. *Thromb Res.* 2000;98(4):249-56. doi:10.1016/s0049-3848(99)00243-1
33. Adamkin DH. Early total parenteral nutrition in very low birthweight infants: is it safe? Is it worth it? *J Pediatr.* 2013;163(3):622-4. doi:10.1016/j.jpeds.2013.04.041
34. Brans YW, Ritter DA, Kenny JD, Andrew DS, Dutton EB, Carrillo DW. Influence of intravenous fat emulsion on serum bilirubin in very low birthweight neonates. *Arch Dis Child.* 1987;62(2):156-60. doi: 10.1136/adc.62.2.156
35. Rager R, Finegold MJ. Cholestasis in immature newborn infants: is parenteral alimentation responsible? *J Pediatr.* 1975;86(2):264-9. doi: 10.1016/S0022-3476(75)80486-0
36. Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4(5):277-87. doi:10.1038/ncpgasthep0796
37. Wales PW, de Silva N, Kim JH, Lecce L, Sandhu A, Moore AM. Neonatal short bowel syndrome: a cohort study. *J Pediatr Surg.* 2005;40(5):755-62. doi:10.1016/j.jpedsurg.2005.01.037
38. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):525-32. doi: 10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00003
39. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24(6):345-50. doi: 10.1177/0148607100024006345
40. Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistran BR, Puder M. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics*[Internet]. 2006[cited 2021 Aug 12];118(1):e197-201. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/118/1/e197/69595/Reversal-of-Parenteral-Nutrition-Associated-Liver?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2005-2662
41. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim SN. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr*[Internet]. 2015[cited 2021 Aug 17];145:277e83. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/145/2/277/4585710> doi: 10.3945/jn.114.204974
42. Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, Zurakowski D, Potemkin AK, Arsenault DA, et al. Parenteral fish-oil-based lipid emulsion improves fatty acid profiles and lipids in parenteral nutrition-dependent children. *Am J Clin. Nutr.* 2011;94(3):749-58. doi:10.3945/ajcn.110.008557

**БЕЗОПАСНОСТЬ И КАЧЕСТВО ВНУТРИВЕННЫХ
ЛИПИДОВ ДЛЯ НОВОРОЖДЁННЫХ: ВЛИЯНИЕ
НА КРИТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МЕТАБОЛИ-
ЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА (ЧАСТЬ II)**

И.А. Аникин¹, В.И. Снисарь²

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

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

Резюме. Преждевременные роды и их осложнения вызывают стрессовое состояние у младенцев, ограничивающее физический рост новорожденного в течение первых нескольких недель после родов, а также ассоциируется с хронической заболеваемостью и неврологической инвалидизацией в будущем. Недоношенные новорожденные сталкиваются с такими состояниями, как дыхательные расстройства, сердечно-сосудистые расстройства, желудочно-кишечная дисфункция и очень низкий вес при рождении. Большинство осложнений у новорожденных связано с окислительным стрессом, который развивается на раннем этапе роста. Образование свободных радикалов вызывает окислительное повреждение многих органов и систем организма и является основным фактором, отвечающим за развитие типичных заболеваний недоношенных детей, таких как бронхолегочная дисплазия, открытый артериальный проток, ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит, внутрижелудочковые кровоизлияния, а также респираторный дистресс-синдром. Преждевременно рожденные младенцы зависят от адекватного раннего парентерального питания, которое не только гарантирует жизнь, но и обеспечивает положительные результаты развития в будущем. Ранее использование внутривенных липидов способствует предотвращению дефицита эссенциальных жирных кислот, обеспечивает энергию и субстраты синтеза клеточных мембран, которые важны для роста и развития младенцев с очень низким и экстремально низким весом при рождении. В публикации представлены данные о влиянии внутривенных липидов на критические состояния и метаболические расстройства у новорожденных. Проанализированы литературные источники и приведены существующие доказательства возможного влияния липидных эмульсий на критические заболевания у новорожденных. Литературный обзор направлен на поиск оптимальных стратегий применения липидных эмульсий в интенсивной терапии новорожденных для улучшения качества оказания помощи малышам, которые родились преждевременно. Цель работы – провести анализ результатов опубликованных исследований для изучения и систематизации данных о целесообразности и безопасности использования липидных эмульсий у новорожденных с критическими заболеваниями перинатального периода.

Ключевые слова: внутривенные липидные эмульсии; преждевременно рожденные дети; эссенциальные жирные кислоты; потребление нутриентов.

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>

**SAFETY AND QUALITY OF INTRAVENOUS LIPIDS
FOR NEWBORNS:
EFFECTS ON CRITICAL DISEASES AND
METABOLIC DISORDERS (PART II)**

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 and its complications cause stress in newborns, which restrains their physical growth for several weeks after birth and is associated with chronic morbidity and neurological disability in the future. Preterm infants face such difficulties as respiratory distress, cardiovascular disease, gastrointestinal dysfunction and very low birth weight. Most complications in newborns are associated with oxidative stress that develops during the early period of growth. The formation of free radicals entails oxidative damage to many organs and systems of the body and is the main factor responsible for the development of typical diseases of preterm infants, such as bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, and respiratory distress syndrome.

Premature infants depend on adequate early parenteral nutrition, which not only guarantees they will survive but also ensures positive health outcomes later in life. Early use of intravenous lipids helps to prevent essential fatty acid deficiencies, provides energy and substrates for cell membrane synthesis, which are important for the growth and development of infants with very low and extremely low birth weight. This publication represents data on the effect of intravenous lipids on critical conditions and metabolic disorders in newborns. Literature sources are analyzed and the existing evidence of the possible influence of lipid emulsions on critical diseases in newborns is presented: intraventricular hemorrhage; necrotizing enterocolitis, patent ductus arteriosus and thrombocytopenia; glucose metabolism (hypo- and hyperglycemia); hyperbilirubinemia and chronic liver damage. The literature review is aimed at finding optimal strategies for the use of lipid emulsions in intensive care of newborns to improve the quality of care for premature infants. The purpose of this work is to analyze the results of published studies and systematize data on the feasibility and safety of lipid emulsions used in newborns with critical diseases of the perinatal period.

Keywords: Intravenous Lipid Emulsions; Prematurely Born Children; Essential Fatty Acids, Nutrient Intake.

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>