



АНИКІН І.О.

БІОХІМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ДОНОШЕНИХ НОВОАНРОДЖЕНИХ З РІЗНОЮ ДОТАЦІЄЮ ПРОТЕЇНІВ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ КРИТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
Запоріжжя, Україна

Вивчення впливу підвищеної дотації протеїнів та L-карнітину у доношених новонароджених із критичними захворюваннями, на біохімічний профіль та покращення результатів інтенсивної терапії є важливим питанням.

Мета роботи: оцінка впливу підвищеної дотації L-карнітину та білку на фізичний розвиток та біохімічний профіль новонароджених які перебували в критичному стані.

Матеріали та методи. Досліджено показники життя 59 доношених дітей, яких рандомним шляхом поділено на дві групи. Перша група (n = 30) отримувала стандартне харчування молоком матері або формулою, друга група (n = 29) отримувала фортифікований білковою добавкою харчовий продукт та дотацію L-карнітину протягом перебування у лікарні.

Результати. Немовлята обох груп мали статистично рівнозначні характеристики на початку дослідження. На тлі більшого споживання білків, кількість небілкових калорій на 1 г білку в групі дослідження склала 28,68 ккал/кг/добу (27,50; 29,80), проти показника групи стандартного харчування 42,37 ккал/кг/добу (41,60; 38,00), при U = 28,0000; p = 0,000001. Дотація карнітину в групі ГЗ призводила до підвищення рівня вільного карнітину в останніх зразках плазми крові новонароджених. В цілому, запропонована стратегія харчування супроводжувалась кращими показниками фізичного розвитку малюків. Діти, які споживали більше білку, раніше переводилися з відділення інтенсивної терапії – 10,00 (8,00; 12,00) днів, проти 12,00 (11,00; 16,00) днів, при U = 235,00; p = 0,0024; раніше вписувались зі стаціонару – 21,00 (19,00; 27,00) день, проти 26,50 (22,00; 31,00) днів при U = 267,00, p = 0,0109. Дана стратегія виявилася безпечною, що підтверджено нормальними рівнями фенілаланіну та біохімічними показниками крові на всіх етапах обстеження дітей, включно азот сечовини та креатинін.

Висновки. Короткотривале підвищене споживання білку на тлі дотації карнітину сприяє покращенню результатів фізичного розвитку новонароджених, не призводить до відхилень біохімічного профілю, та є безпечним.

Ключові слова: діти, харчування, інтенсивна терапія, білок, новонароджений, сечовина, критичні стани.

ВСТУП

При виходжуванні дітей, які потребують інтенсивної терапії, значної уваги потребує нутритивна підтримка новонароджених, які знаходяться в періоді пластичного розвитку. Затримка зростання притаманна малюкам з вагою менше 1500 г, які мають істотно вищий ризик виникнення перинатальних захворювань [1–2]. Затримка фізичного розвитку в цьому віці асоціюється з негативними неврологічними наслідками, впливає на програмування якості формування тканин.

Достатньо вивченими є норми споживання енергії та нутрієнтів в популяції здорових новонароджених. Сучасні рекомендації, щодо стратегії нутритивної підтримки цієї когорти, дозволяють отримати задовільні результати фізичного розвитку [3–5]. Доведено, що підвищене споживання білку здоровими малюками, особливо протягом перших місяців життя, може мати негативний вплив на формування метаболічного профілю дітей, призводячи до ожиріння [6]. Менеджмент нутритивної підтримки важкохворих доношених

і недоношених дітей дуже відрізняється від годування здорових малюків. Існують суперечки: коли починати харчування, яким чином збільшувати обсяг спожитого, який режим годування обрати, та які енергетичні потреби мають діти. Склад ентерального та парентерального харчування для новонароджених в критичних станах є також предметом наукових пошуків [7]. Але, не зважаючи на дотримання рекомендацій відносно харчування, відставання в розвитку, спостерігається також у малюків в когорті навіть доношених новонароджених. Це обумовлено підвищеним катаболізмом білків та потребою в додатковій енергії для подолання захворювань. Норми споживання енергії та макронутрієнтів для дітей з критичними станами перинатального періоду вивчені, але мають значні діапазони щодо призначень, відносно нормативів розрахованих для здорових немовлят [7, 8].

Стратегією, яка спрямована на покращення фізичного розвитку малюків, є забезпечення більшою кількістю протеїнів в харчуванні як доношених так і передчасно народжених дітей. Харчові протеїни забезпечують амінокислоти для синтезу білку, необхідного для росту. Норми споживання протеїну, відносно протокольних рекомендацій, залишаються предметом наукового пошуку [9]. В основному проблема існує в групі дітей з терміном гестації менше 32 тижнів, лише обмежена кількість досліджень присвячено пошуку оптимального споживання протеїну у доношених дітей.

Ще однією стратегією, яка протягом останніх років стала предметом досліджень, є покращення результатів виходжування новонароджених шляхом дотації L-карнітину в програмі нутритивної підтримки. Він відіграє важливу роль в окисленні жирних кислот шляхом полегшення транспортування довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану. Нещодавній дослідження продемонстрували позитивні кореляційні зв'язки між рівнем вільного карнітину та показниками прибавки ваги новонародженими дітьми [10]. Досліджень у доношених новонароджених, які потребували інтенсивної терапії, майже не проводилося.

Саме пошуку оптимальної стратегії дотації білку критично хворими доношеними новонародженими та порівняння безпеки застосування збільшення споживання пластичних нутрієнтів за біохімічними показниками присвячена наша робота, яка є перспективним напрямком наукового пошуку з проблеми неонатальної інтенсивної терапії.

МЕТА

Оцінка впливу підвищеної короткотривалої дотації L-карнітину та білку в харчуванні доношених но-

вонароджених, які перебували в критичному стані, на їх фізичний розвиток та біохімічний профіль.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами запропоновано програму харчування критично хворих доношених новонароджених, в якій призначення підвищеної дотації білку (відносно звичайного споживання) та додавання L-карнітину в програмі харчування, дозволить покращити показники виходжування дітей у відділенні неонатальної інтенсивної терапії (ВІТН).

Дослідження проводилося у ВІТН третинного рівня КНП «Запорізька обласна дитяча лікарня» ЗОР та в Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті. Проведено рандомізоване, контрольоване, експериментальне дослідження, в яке залучалися діти з термінами гестації від 24 до 42 тижнів. Малюки стратифіковані на 4 групи, дана публікація охоплює групу дітей, народжених у термін від 37 тижнів гестації.

Дослідження тривало з жовтня 2017 року до травня 2020 року. Всього включено 59 немовлят, яких транспортовано із пологових будинків другого рівня надання допомоги. Головним критерієм включення, була потреба в штучній вентиляції легень більше 72 годин, що вказувало на наявність «критичної» стадії захворювання. Інтенсивна терапія проводилася згідно існуючих протоколів та стандартів МОЗ України та міжнародних керівництв з допомоги новонародженим. Критеріями виключення вибрано: дітей з вадами розвитку, дітей з порушеннями метаболізму, дітей замалих та великих щодо терміну гестації (оцінка за номограмами Fenton-2013) [11], малюків з хромосомними аберациями. На початку залучено 63 малюки, в подальшому із дослідження виключено 4-х дітей. Одну дитину з вродженою вадою серця, одну з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, яка мала розвиток термінальної поліорганної недостатності, дві дитини при повторній антропометрії та оцінці ступеню зрілості, віднесені до великих щодо терміну гестації (Рис.1).

За допомогою випадкових чисел, згенерованих у програмі Statistica, всіх новонароджених поділили на 2 групи, в яких вивчали вплив стратегій харчування на наслідки лікування у стаціонарі, безпеку підвищеного споживання білку та біохімічний профіль перед випискою зі стаціонару, порівнюючи з показниками на момент госпіталізації. Потреба в ШВЛ вказувала на наявність гострої фази критичного захворювання у новонароджених [7].

За стандартною методикою харчувалися 30 (50 %) дітей. Діти на етапі початкового надання допомоги отримували зондове годування, при відновленні ковтання годувалися грудьми або з пляшечки. Об'єм харчування збільшували щодня

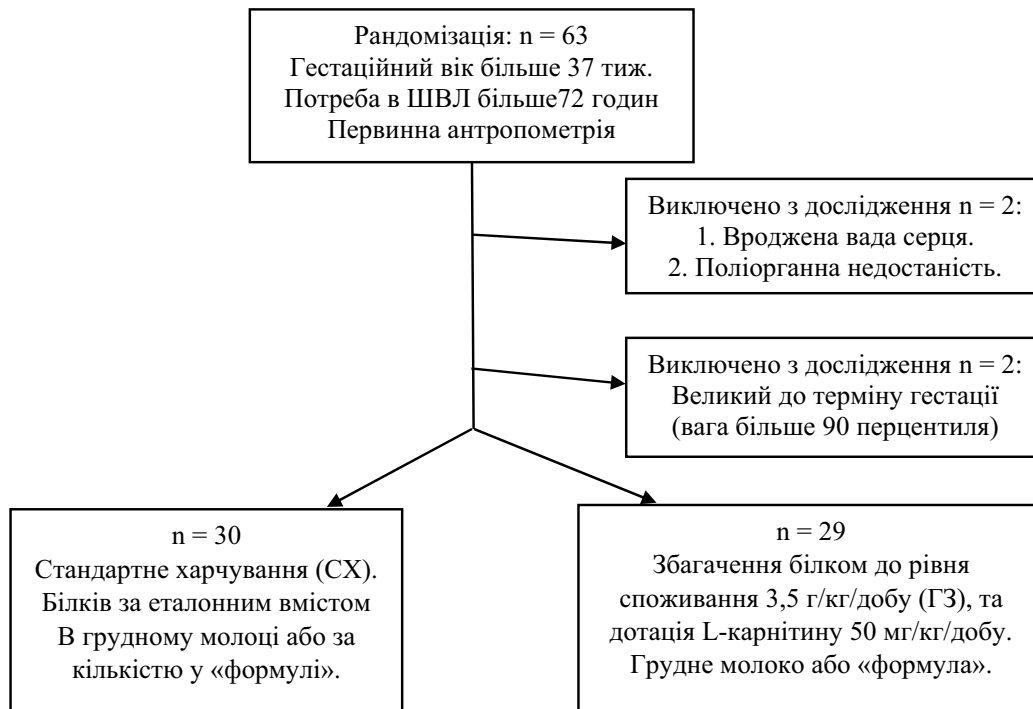


Рис. 1. Дизайн рандомізованого дослідження.

поступово, орієнтуючись на клінічні ознаки толерантності до харчування.

В групі підвищеного споживання білку (ГЗ – 29 дітей) використовували дотацію протеїну до рівня споживання 3,5 г/кг/добу, яку проводили з використанням протеїнового фортифікатору. Фортифікацію розпочинали при засвоєнні об'єму харчування приблизно 80–90 мл/кг/добу. Розрахована кількість фортифікатора рівномірно розподілялася у всі порції при зондовому годуванні та в 4 порції при самостійному ковтанні. Необхідну дозу збагачувача розраховували щоденно, додаючи необхідну кількість в грудне молоко, або в формулу для годування. Для розрахунку враховували еталонні дані щодо вмісту протеїну у грудному молоці жінок, які народили в термін [12], або вмісту білку згідно інструкції при годуванні формулою.

L-карнітин діти отримували в добовій дозі 50 мг/кг/добу діючої речовини. Це емпіричне призначення в дозі, яку зазвичай застосовують для профілактики вторинної карнітинової недостатності. Доки дитина не починала отримувати об'єм ентерального харчування 90–100 мл/кг/добу, L-карнітин вводили у вигляді розчину для інфузії, додаючи добову дозу в підготовлену у відділенні суміш рідини та електролітів, яку вводили зазвичай протягом доби з рівномірною швидкістю. В подальшому використовували ентеральне введення карнітину, при цьому добову дозу вводили в три прийоми, додаючи в формулу для харчування або грудне молоко.

Проводили оцінку фізичного розвитку малюків в день народження та далі щотижнево, або/та в день виписки. Оцінку антропометричних показників стандартизували до рекомендацій ВООЗ. Заміри виконували два фахівці, незалежно один від одного. Вагу вимірювали на каліброваних електронних вагах, з точністю до 5 г.

Отримані дані співставляли з номограмами фізичного розвитку Фентона (2013), проводили порівняльний аналіз між групами. Вивчали біохімічний профіль новонароджених щотижнево. Рутинна лабораторна діагностика визначала рівні: глюкози крові, кислотно-лужний стан, азоту сечовини (UA), креатиніну (Cr), лужної фосфатази (ALP), холестерину (XO), тригліцеридів (TG), електролітів.

Для визначення концентрації вищезазначених маркерів використовували автоматичний біохімічний аналізатор Mindray BS-200 (Китай). Визначення проводили зі зразку венозної крові, який зазвичай сягав 0,5 мл, але ніколи не перевищував 1 мл. Дотацію L-карнітину вивчали, вимірюючи плазмову концентрацію вільної речовини на початку дослідження та перед випискою, безпеку навантаження білком досліджували за рівнем фенілаланіну в плазмі крові, користуючись методом рідинної хроматографії-мас-спектрометрії (LC MS-Agilent 1260 Infinity HPLC System, США).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакетів комп'ютерних програм

Statistica 13.0, TIBCO SoftwareInc. (№ ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (№ ліцензії 00331-10000-00001-AA404).

У тексті й таблицях дані презентовані, як $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) у разі нормального розподілу ознаки, Me (Q1; Q3) (медіана вибірки із зазначенням інтерквартильного розмаху у вигляді верхнього (75 %) та нижнього (25 %) квартилів – при ненормальному розподілі. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків (n) у групі та частота у відсотках (%). Для оцінювання вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин між незалежними вибірками використовували непараметричні методи статистичного аналізу – критерій Манна–Уїтні (U). Рівень $p < 0,05$ визначили як вірогідний у всіх тестах.

Дослідження виконано із дотриманням морально-етичних норм згідно правил IGH/GCP, Гельсінської декларації (1964 з доповненнями 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавства України. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження залучено 59 новонароджених, 30 у групі стандартного харчування (СХ) та 29 – у групі збагачення протеїном та карнітином (ГЗ), характеристики новонароджених детально наведені в таблиці 1. Обидві групи, що вивчалися, були схожі за гестаційним віком та фізичними показниками при народженні. Основною проблемою виявлено гіпоксично-ішемічну енцефалопатію, яка за даними нещодавніх досліджень сприяє розвитку дефіциту карнітину [13]. Діти переважно вигодовувались жіночим молоком, відповідно 86 % у групі СХ, та 90 % – у групі ГЗ ($p = 0,69$). Показники ваги при

народженні і окружності голови немовлят обох статей знаходились в межах 50%-го перцентиля. Початкові характеристики довжини тіла коливалися в межах $< 90\%$ -го та $> 50\%$ -го перцентиля, та були рівнозначними (таблиця 1).

Поступове збільшення об'єму годування, починаючи з «пізньої гострої» стадії хвороби до періоду відновлення, супроводжувалося доброю толерантністю до їжі [7]. Відповідно в групах, в кінці першого тижня життя, об'єм молока складав: для ГЗ $141,81 \pm 20,18$ мл/кг/добу та для СХ $131,87 \pm 30,63$ мл/кг/добу, $p = 0,13$. Це дозволило почати білкову фортифікацію на першому тижні після народження. Парентеральне харчування проводили згідно із стратегією, прийнятою у госпіталі на підставі існуючих рекомендацій [7].

Загальний рівень споживання основних нутрієнтів та калорій в групах дослідження продемонстрував статистичну різницю в рівнях споживання білків, відповідно змінювався об'єм небілкових калорій, який діти використовували для окислення протеїнів (таблиця 2).

В групі фортифікації, починаючи з 7 доби життя, досягли дотацію білку на рівні приблизно $3,5$ г/кг/добу. При цьому рівень відхилення від середнього був низьким, що досягнуто завдяки автоматичному розрахунку харчування малюків. Так, на 14 та 21 добу діти споживали білок відповідно $3,37 \pm 0,73$ г/кг/добу та $3,39 \pm 0,31$ г/кг/добу. Споживання білку малюками при стандартному харчуванні становило на 14 та 21 добу в середньому $2,36 \pm 0,25$ г/кг/добу та $2,39 \pm 0,17$ г/кг/добу відповідно. Орієнтуючись на протокол ESPGHAN-2021, споживання ентерального протеїну доношеними дітьми з критичними захворюваннями не виходило за межі рекомендованого, проте порівнюючи загальну отриману кількість білків, статистично виявлена вірогідна різниця між групами [7].

Споживання інших макронутрієнтів також знаходилося в межах, рекомендованих для новона-

Таблиця 1. Демографічні та клінічні характеристики новонароджених, залучених у дослідження.

| Показник, одиниці вимірювання | Стандартне харчування (n = 30) | Група збагачення (n = 29) | p-рівень |
|------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------|
| Термін гестації, тижні | 38,73 \pm 1,26 | 39,00 \pm 1,13 | 0,39 |
| Маса при народженні, г | 3265,13 \pm 366,60 | 3452,24 \pm 413,58 | 0,07 |
| Зріст при народженні, см | 52,17 \pm 2,32 | 53,16 \pm 2,13 | 0,09 |
| Окружність голови, см | 34,27 \pm 1,17 | 34,69 \pm 1,01 | 0,14 |
| Хлопчики, n (%) | 21,00 (70,00 %) | 18,00 (62,07 %) | 0,53 |
| Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині, бали | 7 (5; 7) | 6 (5; 7) | 0,48 |
| Оцінка за шкалою Апгар на п'ятій хвилині, бали | 7 (7; 8) | 7 (6; 8) | 0,25 |
| Кесарів розтин, n (%) | 5,00 (16,67 %) | 6,00 (20,69 %) | 0,69 |
| Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, n (%) | 26,00 (86,67 %) | 25,00 (86,21 %) | 0,96 |
| Неонатальний сепсис, n (%) | 1,00 (3,33 %) | 2,00 (6,90 %) | 0,54 |
| Неонатальна аспірація, n (%) | 3,00 (10,00 %) | 2,00 (6,90 %) | 0,68 |

Таблиця 2. Загальне споживання нутрієнтів та енергії в «гостру»¹ та «стабільну»² фазу захворювання.

| Показник, одиниці вимірювання | Стандартне харчування (n=30) ³ | Група збагачення (n=29) ³ | p-рівень |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| Енергія, ккал/кг/добу, (M ± SD) | | | |
| «гостра» фаза | 98,00 ± 16,48 | 89,92 ± 16,75 | p=0,07 |
| «стабільна» фаза ⁴ | 111,83 ± 7,19 | 113,44 ± 5,61 | p=0,35 |
| Протеїни, г/кг/д, (M ± SD) | | | |
| «гостра» фаза рання 7 доба | 1,84 ± 0,52 | 3,55 ± 0,31 | p=0,00001 |
| «гостра» фаза пізня 14 доба | 2,36 ± 0,25 | 3,37 ± 0,7 | p=0,00001 |
| «стабільна» фаза ⁴ | 2,39 ± 0,17 | 3,39 ± 0,31 | p=0,0007 |
| Вуглеводи, г/кг/добу, кг (M ± SD) | | | |
| «гостра» фаза | 12,74 ± 2,12 | 12,73 ± 1,45 | p=1,00 |
| «стабільна» фаза ⁴ | 13,00 ± 1,88 | 12,58 ± 0,82 | p=0,28 |
| Ліпіди, г/кг/добу, (M ± SD) | | | |
| «гостра» фаза | 5,41 ± 3,27 | 5,40 ± 1,06 | p=1,00 |
| «стабільна» фаза ⁴ | 6,47 ± 0,48 | 6,52 ± 0,36 | p=0,72 |

¹ «гостра» фаза відповідає 7 дню лікування;

² «стабільна» фаза відповідає 21 дню лікування;

³ кількість дітей з 1 по 14 добу спостереження;

⁴ кількість спостережень на 21-добу складала в групі СХ n = 26, для ГЗ n = 20.

роджених, які потребували інтенсивної терапії, але воно не відрізнялося між групами. Це обумовлено однорідністю програм харчування, де переважало грудне молоко, що дозволило дотримуватись протоколу дослідження з відмінностями за рівнем дотації білка.

Загальна кількість отриманих малюками калорій не відрізнялась в групах. Починаючи з моменту народження, і в подальшому, всі малюки споживали рекомендовану кількість калорій, яка на 21 добу сягала для груп СХ та ГЗ відповідно 111,83 ± 7,19 ккал/кг/добу, проти ГЗ 113,44 ± 5,61 ккал/кг/добу, p = 0,35. Первинно, калорії були забезпечені розчином глюкози відповідної концентрації, а в подальшому за рахунок ентерального харчування. Слід зазначити, що однакова кількість калорій отримана на тлі різного співвідношення білок/калорії. Так, кількість небілкових калорій, яку діти споживали на 1 г харчового білку, статистично відрізнялася в групах на 3 тижні виходжування. Кількість спожитих небілкових калорій для групи ГЗ складала 28,68 ккал/кг/добу (27,50; 29,80), проти показника групи СХ 42,37 ккал/кг/добу (41,60; 38,00), при U = 28,0000; p = 0,000001. Обидва рівні знаходяться близько до меж, рекомендованих ESPGHAN-2021. Але слід зазначити, що це утилізація в межах енергії 30–40 ккал на 1 г білку, не є точно визначеною, та може коливатися у окремих випадках [12]. В нашій роботі, забезпечено рівень споживання білку в групі СХ на рівні 2,0 г білку на 100 ккал, а запропонована стратегія дозволила забезпечити споживання на рівні 3,0 г/100 ккал.

Підвищення споживання протеїнів не призвело до перевищення референтних показників

фенілаланіну плазми крові. Динаміку зміни початкового рівню та в кінці лікування відображено на рис. 2. Міжнародна база даних, в яку надходять результати із 133 лабораторій, повідомляє про середній граничний рівень для фенілаланіну 130 мкмоль/л (діапазон значень 65–234 мкмоль/л). В нашому дослідженні середній рівень фенілаланіну у плазмі крові перед початком фортифікації складав 91,18 мкмоль/л (65,56; 112,61), наприкінці – 88,07 мкмоль/л (62,49; 112,40), при U = 429,0000; p = 0,7618. У жодного малюка не виявлено перевищення порогового рівню вищевказаної амінокислоти, що вказує на безпеку використання запропонованої стратегії.

Дотація карнітину контролювалася за рівнем вільної речовини, на початку дослідження та наприкінці. Рівні вільного карнітину зростали у дітей групи фортифікації. Так в останніх вимірах рівень вільного карнітину в середньому складав 96,18 мкмоль/л (76,33; 119,32), в перших зразках в цій групі – 24,17 мкмоль/л (20,22; 36,29), U = 35,0000; p = 0,0001. В групі стандартного харчування на початку дослідження та в останніх вимірах також отримано статистично достовірне збільшення рівню вільного карнітину. Це обумовлено надходженням карнітину з молоком матері.

Біохімічний профіль дітей продемонстровано в таблиці 3.

Як видно з наведених даних, збільшене споживання новонародженими білку не супроводжувалося відхиленням основних біохімічних показників за межі референтних значень. Не відмічалось відхилень від норми маркерів азотистого обміну, які спостерігали за рівнем сечовини та креатиніну. Навіть наявність статистичної різниці показника

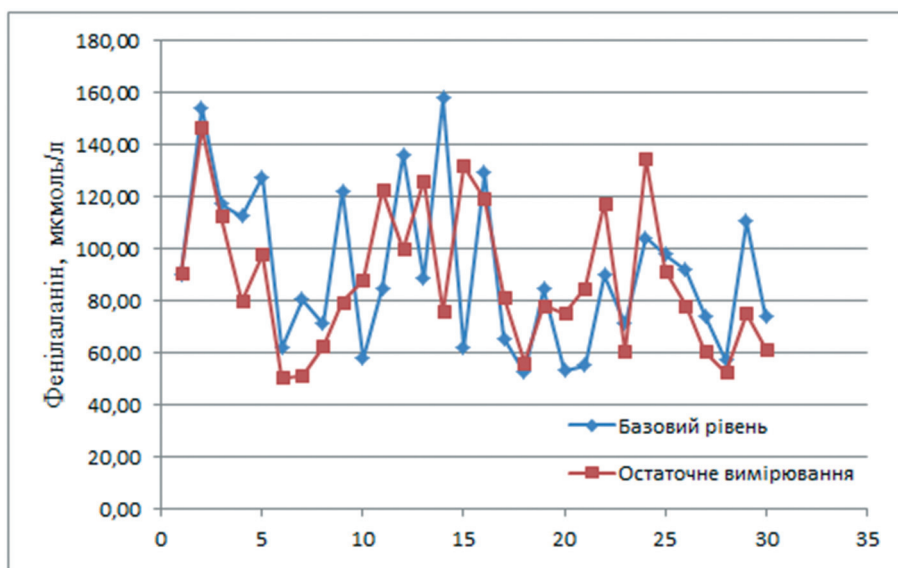


Рис.2. Рівень фенілаланіну в плазмі крові на тлі більшого споживання протеїну.

Таблиця 3. Порівняльний аналіз біохімічних показників між групами в «гостру»¹ та «стабільну»² фази виходжування.

| Показник, одиниці вимірювання | Стандартне харчування (n=30) ³ | Група збагачення (n=29) ³ | p-рівень | U |
|-------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|----------|--------|
| Глюкоза, ммоль/л | | Me (Q1; Q3) | | |
| «гостра» фаза | 5,55(4,77;7,25) | 5,79(4,43;8,11) | p= 0,67 | 406,50 |
| «стабільна» фаза ⁴ | 5,22(4,47;5,67) | 5,50(4,50;5,70) | p= 0,49 | 375,00 |
| Сечовина, ммоль/л | | Me (Q1; Q3) | | |
| «гостра» фаза 7 доба | 6,39(3,45;9,73) | 4,92(3,65;7,10) | p= 0,46 | 372,00 |
| «гостра» фаза 14 доба | 4,14(2,85;5,22) | 4,56(4,10;6,46) | p= 0,03 | 291,00 |
| «стабільна» фаза ⁴ | 3,39(2,71;4,55) | 4,47(3,04;6,01) | p= 0,20 | 326,00 |
| Креатинін, мкмоль/л | | Me (Q1; Q3) | | |
| «гостра» фаза | 81,97 (65,26;103,51) | 99,21(67,11;124,50) | p=0,23 | 355,50 |
| «стабільна» фаза ⁴ | 46,66 (40,63;66,04) | 41,17(36,38;51,93) | p=0,06 | 299,00 |
| Тригліцериди, ммоль/л | | Me (Q1; Q3) | | |
| «гостра» фаза | 0,63(0,47;1,09) | 0,57(0,43;0,96) | p=0,64 | 404,00 |
| «стабільна» фаза ⁴ | 1,03(0,88;1,33) | 1,20(0,93;1,34) | p=0,42 | 354,50 |
| Холестерин, ммоль/л | | Me (Q1; Q3) | | |
| «гостра» фаза | 2,17(1,41;3,19) | 2,34(1,46;2,74) | p= 0,74 | 413,00 |
| «стабільна» фаза ⁴ | 1,03(0,88;1,33) | 1,20(0,93;1,34) | p= 0,42 | 354,50 |
| Лужна фосфатаза, Од/л | | Me (Q1; Q3) | | |
| «гостра» фаза | 137,06(128,60;169,08) | 126,40(103,63;141,48) | p=0,07 | 313,00 |
| «стабільна» фаза ⁴ | 162,58(132,50;206,19) | 131,60(110,80;184,51) | p=0,02 | 272,00 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | | Me (Q1; Q3) | | |
| «гостра» фаза | 44,26 (42,17;48,04) | 47,11 (43,49;49,77) | p=0,19 | 349,00 |
| «стабільна» фаза ⁴ | 52,24 (46,67;54,20) | 54,78 (48,76;56,33) | p=0,20 | 337,50 |

¹«гостра» фаза відповідає 7 дню лікування;

²«стабільна» фаза відповідає 21 дню лікування;

³кількість дітей з 1 по 14 добу спостереження;

⁴кількість спостережень на 21-добу склала в групі СХ n = 26, для ГЗ n = 20.

лужної фосфатази наприкінці виходжування та рівня сечовини на другий тиждень лікування не супроводжувалося відхиленням медіани за показники норми [15].

Орієнтуючись на узагальнені дані зростання (табл.4), виявилось, що немовлята в групі СХ спочатку втратили більше ваги, а її відновлення було більш повільним проти групи ГЗ. Так, середнє від-

Таблиця 4. Показники фізичного розвитку без урахування статі.

| Показник, одиниці вимірювання | Стандартне харчування (n=30) [#] | Група збагачення (n=29) [#] | p-рівень |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Маса, г (M ± m) | | | |
| при народженні | 3265,13 ± 366,60 | 3452,24 ± 413,58 | 0,07 |
| 7 доба | 3224,00 ± 419,64 | 3545,83 ± 405,39 | 0,004 |
| 14 доба, або виписка | 3406,83 ± 402,79 | 3764,64 ± 687,73 | 0,001 |
| 21 доба, або виписка [†] | 3554,62 ± 452,28 | 3966,90 ± 439,08 | 0,003 |
| Зріст, см (M ± m) | | | |
| при народженні | 52,17 ± 2,32 | 53,16 ± 2,13 | 0,09 |
| 7 доба | 52,47 ± 2,47 | 53,81 ± 1,78 | 0,02 |
| 14 доба, або виписка | 53,00 ± 2,35 | 55,30 ± 2,79 | 0,001 |
| 21 доба, або виписка [†] | 53,52 ± 2,04 | 55,83 ± 1,43 | 0,0001 |
| Окружність голови, см (M ± m) | | | |
| при народженні | 34,27 ± 1,17 | 34,69 ± 1,01 | 0,14 |
| 7 доба | 34,57 ± 1,13 | 35,10 ± 1,04 | 0,06 |
| 14 доба, або виписка | 34,90 ± 1,19 | 35,77 ± 1,00 | 0,004 |
| 21 доба, або виписка [†] | 35,56 ± 1,41 | 36,32 ± 1,02 | 0,05 |

[#]—кількість дітей з 1 по 14 добу спостереження; [†]—кількість спостережень на 21-добу склала в групі СХ n = 26, в групі ГЗ n = 20.

Таблиця 5. Загальні результати виходжування у стаціонарі та ВІТН.

| Показник, одиниці вимірювання | Стандартне харчування (n=30) | Група збагачення (n=29) | p-рівень | U |
|------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|----------|--------|
| День відновлення ваги при народженні | 10,0(8,0;16,0) | 5,0(1,0;8,0) | 0,0002 | 173,00 |
| Прибавка ваги (г/кг/добу) | 18,62(12,5;24,3) | 24,76(14,2;30,36) | 0,02 | 263,00 |
| Тривалість ШВЛ, дні | 7,5(5,0;10,0) | 6,0(4,0;7,0) | 0,007 | 258,00 |
| Тривалість перебування у ВАІТН, ліжко-дні | 12,0 (11,0;16,0) | 10,0 (8,0;12,0) | 0,002 | 235,50 |
| Тривалість перебування у стаціонарі, ліжко-дні | 26,5 (22,0;31,0) | 21,0 (19,0;27) | 0,01 | 267,00 |

новлення ваги при народженні в ГЗ відбувалося майже вдвічі раніше (табл.5). Діти ГЗ, незалежно від статі, з другого тижня життя демонстрували кращу прибавку маси тіла, довжини та окружності голови. При аналізі середніх значень показників фізичного розвитку малюків, виявлено паралельний характер прибавки ваги та обводу голови у малюків групи ГЗ з першого тижня життя. Для новонароджених групи СХ досліджено низхідний характер вищезазначених параметрів з моменту народження до 7 дня життя. Але далі напрямок графіка зростання змінився та набув висхідного характеру паралельно кривій 50%-го перцентилю. На 28 добу життя, більшість новонароджених групи збагачення виписано зі стаціонару, тому порівняння антропометричних маркерів зростання не мало значення.

У цьому дослідженні ми виявили, що короткотривале споживання білку у поєднанні з зовнішньою дотацією карнітину сприяє покращенню фізичного розвитку доношених новонароджених, які лікувались в інтенсивній терапії. В цілому, запропонована стратегія нутритивної підтримки знаходиться в межах рекомендацій з харчування новонароджених які потребують інтенсивної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Добова прибавка маси тіла, при короткотривалому підвищеному споживанні протеїнів, виявилась статистично більшою у порівнянні з набором ваги у малюків зі стандартним годуванням. Підвищене споживання протеїнів виявилось безпечним, не супроводжувалося змінами біохімічного профілю та його показників за межі нормативних референтних значень.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є організація дослідження з залученням більшої когорти критично хворих новонароджених, подальшою оцінкою фізичного, неврологічного розвитку в катамнезі.

Фінансування. Робота проведена в рамках наукової програми кафедри дитячої хірургії та анестезіології ДЗ «Запорізький державний медичний університет МОЗ України» – «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетіологічних уражень головного мозку, кишково-шлункового тракту, нирок у новонароджених та дітей старшого віку», № держреєстрації 0118U007142.

Фінансування / Funding
Немає джерела фінансування / There is no funding source.
Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest
Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та за-
тверджено місцевим комітетом з етики досліджень /
This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was
approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: .2023

Після доопрацювання / Revised: .2023

Прийнято до друку / Accepted: .2023

Опубліковано онлайн / Published online: .2023

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Chung, E. H., Chou, J., & Brown, K. A. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. *Translational Pediatrics*, 2020;9(S1), S3–S8. doi:10.21037/tp.2019.09.10
2. Mabhandi T., Ramdin T., Ballot D.E. Growth of extremely low birth weight infants at a tertiary hospital in a middle-income country. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):231. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1568-6>.
3. Koletzko B., Godfrey K.M., Poston L., Szajewska H., van Goudoever J.B., de Waard M., et al. Nutrition during pregnancy, lactation, and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: the EarlyNutrition Project recommendations. *Annals of nutrition & metabolism*. 2019;74:93–106. doi: 10.1159/000496471
4. Ballantyne, M., Benzies, K. M., McDonald, S., Magill-Evans, J., & Tough, S. Risk of developmental delay: Comparison of late preterm and full term Canadian infants at age 12 months. *Early Human Development*, 2016; 101, 27–32. doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.04.004
5. Fenton T.R., Al-Wassia H., Premji S.S., Sauve R.S. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; Issue 6. Art. No.: CD003959. doi:10.1002/14651858.CD003959.pub4.
6. Koletzko B., Demmelmair H., Grote V., Totzauer M. Optimized protein intakes in term infants support physiological growth and promote long-term health. *Seminars in Perinatology*, 2019; doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.001>
7. Moltu S.J., Bronsky J., Embleton N., Gerasimidis K., Indrio F., Köglmeier J., de Koning B., Lapillonne A., Norsa L., Verduci E., Domellöf M. ESPGHAN Committee on Nutrition. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Aug12021;73(2):274-289. doi: 10.1097/MPG.0000000000003076.
8. Fu M, Song W, Yu G, Yu Y and Yang Q Risk factors for length of NICU stay of newborns: A systematic review. *Front. Pediatr*. 2023;11:1121406. doi: 10.3389/fped.2023.1121406
9. Fenton T.R., Al-Wassia H., Premji S.S., Sauve R.S. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020; Issue 6. Art. No.: CD003959. doi:10.1002/14651858.CD003959.pub4.
10. Clark R.H., Chace D.H., Spitzer A.R. Impact of L-carnitine supplementation on metabolic profiles in premature infants. *Journal of Perinatology advance online publication*, 2017;12 January. doi:10.1038/jp.2016.253
11. Fenton R., Nasser R., Eliasziw M., Kim J., Denise Bilan D., Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatrics* 2013;13:92. doi:10.1186/1471-2431-13-92
12. Richter M., Baerlocher K., Bauer J. M., Elmadfa I., Heseker H., Leschik-Bonnet E. Revised Reference Values for the Intake of Protein. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2019;74(3), 242–250. doi:10.1159/000499374.
13. Cam H, Yildirim B, Aydin A, Say A. Carnitine levels in neonatal hypoxia. *J Trop Pediatr. Apr; 2005;51(2):106-8*. doi: 10.1093/tropej/fnh089.
14. Ben X.M. Nutritional management of newborn infants: practical guidelines. *World J Gastroenterol. Oct 2008;28;14(40):6133-9*. doi: 10.3748/wjg.14.6133.
15. Wang K., Zhu X., Zhou Q., Xu J. Reference intervals for 26 common biochemical analytes in term neonates in Jilin Province, China. *BMC Pediatr*. Mar 2021;31;21(1):156. doi: 10.1186/s12887-021-02565-8.

ANIKIN I.O.

BIOCHEMICAL PROFILE OF FULL-TERM NEWBORNS WITH DIFFERENT PROTEIN SUPPLY ON THE BACKGROUND OF THE TREATMENT OF CRITICAL DISEASES OF THE PERINATAL PERIOD

Study of the effect of increased protein and L-carnitine supplementation in term neonates with critical illnesses on the biochemical profile and improvement of intensive care outcomes.

Objective: assessment of the impact of increased L-carnitine and protein supplementation on the physical development and biochemical profile of newborns who were in a critical condition.

Materials and methods. The life indicators of 59 full-term children, who were randomly divided into two groups, were studied. The first group (n = 30) received standard nutrition with mother's milk or formula, the second group (n = 29) received protein-fortified food and L-carnitine supplementation during the hospital stay.

The results. Babies of both groups had statistically equivalent characteristics at the beginning of the study. Against the background of higher consumption of proteins, the number of non-protein calories per 1 g of protein in the study group was 28.68 kcal/kg/day (27.50; 29.80), against the indicator of the standard diet group of 42.37 kcal/kg/day (41 .60; 38.00), with U = 28.0000; p = 0.000001. Carnitine supplementation in the GZ group led to an increase in the level of free carnitine in the last blood plasma samples of newborns. In general, the proposed nutrition strategy was accompanied by better indicators of physical development of children. Children who consumed more protein were transferred from the intensive care unit earlier – 10.00 (8.00; 12.00) days, against 12.00 (11.00; 16.00) days, with U = 235.00; p = 0.0024; previously discharged from the hospital -21.00 (19.00; 27.00) days, against 26.50 (22.00; 31.00) days at U = 267.00, p = 0.0109. This strategy proved to be safe, as confirmed by normal levels of phenylalanine and blood biochemical indicators at all stages of the examination of children, including urea nitrogen and creatinine.

Conclusions. Short-term increased consumption of protein against the background of carnitine supplementation improves the results of the physical development of newborns, does not lead to deviations in the biochemical profile, and is safe.

Key words: children, nutrition, intensive care, protein, newborn, urea, critical conditions.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ: