

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

ПАРЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2021

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ... ..	8
ВСТУП.....	10
ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ	13
1. Стан проблеми	13
2. Забезпечення потреб новонароджених в енергії	15
Літературні джерела	21
3. Забезпечення потреб новонароджених в вуглеводах.....	25
Літературні джерела	33
4. Забезпечення потреб новонароджених в амінокислотах.....	39
Літературні джерела	43
5. Забезпечення потреб новонароджених в ліпідах.....	47
Літературні джерела	66
6. Рідина та електроліти	74
Літературні джерела	82
7. Призначення мікронутрієнтів	89
Літературні джерела	97
8. Залізо та мікроелементи.....	101
Літературні джерела	102
9. Венозний доступ.....	104
10. Практичні аспекти призначення ПЕХ новонародженим.....	111
Літературні джерела	124
11. Найважливіші сучасні ускладнення ПЕХ в новонароджених	131
ДОДАТКИ ДО КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ.....	134

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Знаменська Тетяна Костянтинівна	заступник директора з перинатальної медицини, керівник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України», президент Асоціації неонатологів України, член-кор. НАМН України, д.м.н., професорка, заступник голови з клінічних питань;
Авраменко Тетяна Василівна	науковий керівник відділення акушерської ендокринології та патології розвитку плода Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.м.н., професорка (за згодою);
Аряєв Микола Леонідович	завідувач кафедри педіатрії № 1, неонатології та біоетики Одеського національного медичного університету, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор (за згодою);
Бакаєва Олена Миколаївна	завідувачка неонатологічним центром Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України;
Батман Юрій Анастасович	заступник медичного директора з неонатології пологового будинку «Лелека», д.м.н., професор;
Воробйова Ольга Володимирівна	провідний науковий співробітник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», д.м.н., професорка (за згодою);
Гладкий Олександр Петрович	завідувач відділенням реконструктивної хірургії з онкологічними ліжками Обласної дитячої клінічної лікарні м. Дніпро;
Годованець Юлія Дмитрівна	професорка кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.м.н., професорка;
Горбатюк Ольга Михайлівна	завідувачка кафедри дитячої хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, заслужений лікар України, д.м.н., професорка;
Добрянський Дмитро Олександрович	професор кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерт МОЗ України з неонатології; д.м.н., професор;

Клименко Тетяна Михайлівна	завідувачка кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професорка;
Ковальова Олена Михайлівна	головний спеціаліст відділу клінічного аудиту та методології Департаменту замовлення медичних послуг та лікарських засобів НСЗУ, д.м.н., професорка;
Корнійчук Олег Володимирович	завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2» (за згодою);
Курило Галина Василівна	завідувачка відділення хірургії новонароджених та корекції вроджених вад розвитку Львівської міської дитячої клінічної лікарні, к.м.н.;
Мавропуло Тетяна Карлівна	завідувачка кафедри педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету, д.м.н., професорка;
Македонський Ігор Олександрович	головний лікар Дніпропетровського спеціалізованого клінічного медичного центру імені М.Ф. Руднева, заслужений лікар України, д.м.н., професор;
Нікуліна Людмила Іванівна	головний науковий співробітник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.м.н.;
Орлова Тетяна Олександрівна	завідувачка відділення інтенсивної терапії значно недоношених дітей Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України;
Павлишин Галина Андріївна	завідувачка кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, д.м.н., професорка;
Похилько Валерій Іванович	проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії, експерт МОЗ, професор;
Ріга Олена Олександрівна	професорка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету, д.м.н., професорка;
Редько Ірина Іванівна	професорка кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», д.м.н., професорка;

Тишкевич Валерія Миколаївна	завідувачка відділенням анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених комунального некомерційного підприємства «Перинатальний центр м. Києва» (за згодою);
Яблонь Ольга Степанівна	завідувачка кафедри педіатрії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, професорка.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Бекетова Галина Володимирівна	завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, професорка, експерт МОЗ;
Марушко Ростислав Володимирович	завідувач відділення медико-інформаційних технологій в педіатрії, акушерстві і гінекології з групою з питань інтелектуальної власності та трансферу технологій, д.м.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2025 рік

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
альфа-ЛНК	альфа-ліноленова кислота
АК	амінокислоти
АРК	арахідонова кислота
БЛД	бронхолегенева дисплазія
БПВК	бактеріємія, пов'язана з використанням центрального катетера
ВВ	внутрішньовенно
ВЖК	вільні жирні кислоти
ВКР	внутрішньоклітинна рідина
ГВ	гестаційний вік
ГГ	глюконеогенез
ДГК	докозагексаєнова кислота
ДЛ-ПНЖК	довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти
ДЛТ	довголанцюгові тригліцериди
ДММТ	дуже мала маса тіла
ЕН	ентеральна недостатність
ЕПК	ейкозапентаєнова кислота
ЕСС	енергія у стані спокою
ЕХ	ентеральне харчування
ЖЕ	жирова емульсія
ЖК	жирові кислоти
ЗВЕ	загальні витрати енергії
ЗПФР	затримка постнатального фізичного розвитку
ІМТ	індекс маси тіла
КБ	кон'югований білірубін
КВ	коригований вік
ЛЕЕВ	ліпідні емульсії для внутрішньовенного введення
ЛПДНЩ	ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПЛ	ліпопротеїнова ліпаза
МДГ	мультидисциплінарна група
МХК	метаболічна хвороба кісток
МСХ	метаболічний синдром Х
НЕК	некротизуючий ентероколіт
НЖК	незамінні жирні кислоти
НК	непряма калориметрія
НММТ	надзвичайно мала маса тіла
НС	нутритивний статус
ОО	оливкова олія
ПЖЕ	парентеральні жирові емульсії
ПЕХ	парентеральне харчування
ПКР	позаклітинна рідина
ПНЖК	поліненасичені жирні кислоти
ПТГ	гормон паращитовидної залози

ПФР	постнатальний фізичний розвиток
РАФ	рівень фізичної активності
РКД	рандомізовані клінічні дослідження
РО	риб'яча олія
РПГ	рівень продукції глюкози
РПН	ретинопатія новонароджених
СЛТ	середньоланцюгові тригліцериди
СЖП	синдром жирового перевантаження
СО	соєва олія
ТГ	тригліцериди
ТДЛ	тригліцериди довгих ланцюгів
ТСЛ	тригліцериди середнього ланцюга
ФА	фізична активність
ФР	фізичний розвиток
ХПКН	хвороба печінки, пов'язана з ураженням кишківника
ХС	холестаза
ХТ	харчовий термогенез
ЦВК	центральний венозний катетер
ШОГ	швидкість окислення глюкози
ШУГ	швидкість утворення глюкози
ESPGHAN	Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології і нутриціології
GSH	відновлений глутатіон
IFALD	хвороба печінки, пов'язана з ураженням кишківника
IQ	коефіцієнт академічного інтелекту
LC-PUFA	поліненасичені жирні кислоти довгих ланцюгів
tPA	тканинний активатор плазміногену
PICC	центральний катетер, уведений з периферичного доступу

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Парентеральне харчування (далі – ПЕХ) є однією з ключових технологій сучасної інтенсивної терапії, без ефективного і безпечного впровадження якої неможливо досягнути оптимальних результатів лікування найменших і найважче хворих новонароджених дітей.

Останніми роками в Україні стали доступними сучасні спеціальні продукти для парентерального харчування, знання і належне використання яких медичними працівниками є необхідною умовою досягнення оптимальних показників надання медичної допомоги відповідним категоріям пацієнтів. З іншого боку, організація і забезпечення ПЕХ в Україні залишаються недосконалими і не відповідають вимогам сьогодення. З огляду на це адаптація клінічної настанови та розробка уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги є надзвичайно актуальною.

Дана клінічна настанова за своєю формою, структурою та методичними підходами щодо використання вимог доказової медицини адаптована відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

Дана клінічна настанова створена з урахуванням найкращої практики парентерального харчування цієї категорії пацієнтів на основі оригінальних документів: 1) Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline (2020). (www.nice.org.uk/guidance/ng154); 2) The provision of parenteral nutrition with in neonatal services – a framework for practice. British Association of Perinatal Medicine (2016); 3) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids (2018); 4) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids (2018); 5) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium (2018); 6) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals (2018); 7) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects (2018); 8) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition (2018); 9) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Venous access (2018); 10) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications (2018); 11) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy (2018); 12) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes (2018); ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrate (2018).

Клінічна настанова «Парентеральне харчування новонароджених дітей» представляє сучасні підходи до розуміння і використання сучасної технології

ПЕХ у передчасно народжених і тяжкохворих новонароджених дітей, включаючи можливі коротко- і довгострокові наслідки неадекватного харчування, оцінку харчових потреб, характеристики основних складових ПЕХ, організаційні вимоги до проведення і практичні аспекти ПЕХ, а також особливості доступних в Україні продуктів ПЕХ. Для цієї настанови із зазначених вище міжнародних прототипів використано лише інформацію стосовно новонароджених немовлят.

Клінічна настанова «Парентеральне харчування новонароджених дітей» адаптована мультидисциплінарною робочою групою, до якої увійшли лікарі-неонатологи, лікарі-педіатри, лікарі-анестезіологи, керівники ЗОЗ та інші медичні працівники. Доказовість рекомендацій настанови оцінено за допомогою системи GRADE.

Остаточне рішення щодо вибору плану і типу парентерального харчування мають ухвалювати відповідні працівники охорони здоров'я з урахуванням клінічних даних, отриманих у конкретної дитини, результатів діагностики і методів лікування, що застосовуються.

Відповідно до ліцензійних вимог та стандартів акредитації у закладі охорони здоров'я (далі - ЗОЗ) має бути наявний внутрішній документ (клінічний маршрут пацієнта), що уніфікує клінічну практику застосування ПЕХ на локальному рівні.

ВСТУП

Під час парентерального харчування (ПЕХ) забезпечують внутрішньовенне (ВВ) надходження нутрієнтів й енергії до моменту встановлення ентерального харчування (ЕХ) у недоношених дітей або в новонароджених зі значними вадами розвитку, ураженням або порушеною функцією травного каналу, які виключають можливість ЕХ. ПЕХ може бути єдиним джерелом поживних речовин й енергії (повне ПЕХ) або поєднуватись з ЕХ (часткове ПЕХ) до досягнення толерантності до достатнього об'єму ЕХ. Розрізняють також індивідуалізоване і стандартизоване ПЕХ.

Завдяки удосконаленню методів і ліберальнішому застосуванню ПЕХ протягом останніх років вдалося істотно збільшити споживання харчових речовин й енергії такими новонародженими в перші дні життя. Раннє призначення ПЕХ стало однаково безпечним й ефективним. Водночас у різних регіонах країни таки існують відмінності у клінічній практиці, а сучасні підходи до призначення і проведення ПЕХ реалізовано належним чином не у всіх профільних закладах охорони здоров'я.

ПЕХ є дорогим і з його використанням пов'язані значні ризики, включаючи катетер-асоційований сепсис, потенційні токсичні ефекти, порушення обміну речовин тощо. Усім спеціалізованим відділенням для новонароджених, в яких використовують ПЕХ, слід мати клінічні маршрути пацієнта і проводити регулярний аудит клінічної практики, включаючи реальне досягнення цільового рівня споживання нутрієнтів й енергії.

З огляду на зазначені вище ризики технологію ПЕХ слід використовувати переважно у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Короткочасно ПЕХ можна також призначати у спеціалізованих відділеннях для новонароджених ЗОЗ, що надають третинну (високоспеціалізовану) допомогу.

Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій оптимальним варіантом організації і забезпечення ПЕХ слід вважати приготування розчинів ПЕХ в асептичних умовах лікарняних аптек або використання стандартизованих розчинів ПЕХ промислового виробництва. Якщо розчини ПЕХ готують безпосередньо у відділенні, потрібно забезпечити якість й асептичні умови цього процесу (спеціальне приміщення, ламінарна шафа, спеціальні дозатори, одяг і навчання персоналу тощо).

Важливим завданням вітчизняних медико-технологічних документів, присвячених проблемі ПЕХ у новонароджених, є стандартизація й оптимізація комплексної медичної допомоги передчасно народженим і хворим новонародженим.

Мультидисциплінарна робоча група використала формат узагальнення відповідних стратегій надання медичної допомоги з наступним формулюванням обґрунтованих клінічних рекомендацій з використанням системи GRADE, яка відображає думку авторів стосовно сили доказів для кожної з рекомендацій. Якість доказів і силу рекомендацій, які використано в настанові, наведено у *таблиці 1*. Підхід GRADE був використаний для оцінки якості доказів та тлумачення результатів. Автори окремих розділів незалежно вибирали дані про методи, типи учасників, інтервенції та результати вибраних випробувань, а потім

оцінювали рівень доказів (LOE) та ступінь рекомендацій (GOR). Класифікація SIGN використовувалася для призначення як рівня доказів, так і ступеню рекомендацій. Шкали, що використовуються для оцінки LOE та GOR, наведені в *таблицях 1 та 2*. Крім класичної класифікації трьох класів (A / B / 0), системою оцінювання також була запропонована категорія «Елементи належної практики» (Good practice points - GPP) (табл. 2), що дало змогу авторам на основі їх досвіду робити експертні рекомендації для клінічно актуальних питань, що не були охоплені відповідними дослідженнями. Крім того, була сформульована текстова рекомендація (табл. 3), яка дала б потенційно більш чітко виражену рекомендацію для користувачів настанов; експертам було доручено зосередити увагу на наступних рекомендаціях: «Умовна рекомендація» та «Безперечна рекомендація».

Для досягнення консенсусу всіх учасників робочої групи щодо кожної окремої настанови, за допомогою програмного забезпечення SurveyMonkey (SurveyMonkey Europe, 2 Shelbourne Buildings, 2nd Floor, Shelbourne Road, Ballsbridge, Dublin 4, Ireland), здійснювалося від одного до трьох раундів онлайн голосування. Перший раунд відбувся після завершення окремою групою авторів кожної індивідуальної настанови. Щоб досягти найвищого рівня прийняття на фінальному (друге чи третє) онлайн-голосуванні, результати зворотного зв'язку щодо онлайн-голосування та відповідного онлайн-оговорення використовувалися для зміни та вдосконалення початкових рекомендацій. Даний процес модифікації індивідуальних інструкцій продовжувався до кінця 2017 року. Рівень консенсусу, що був досягнутий, наведений з кожною окремою рекомендацією (табл. 4).

Таблиця 1

Рейтингова схема щодо сили доказів

Рівень доказовості (РД)	Тип доказів
1++	Високоякісні мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) або РКД з дуже низьким рівнем ризику систематичних похибок
1+	Добре проведені мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) або РКД з низьким рівнем ризику систематичних похибок
1-	Мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) або РКД з високим рівнем ризику систематичних похибок
2++	Високоякісні систематичні огляди досліджень, що базуються на результатах досліджень випадок-контроль або когортних досліджень. Високоякісні дослідження випадок-контроль або когортні дослідження з дуже низьким ризиком наявності чинників, що спотворюють результати дослідження, або

	наявності систематичних похибок і високою ймовірністю того, що залежності є причинними
2+	Добре проведені випадок-контроль або когортні дослідження з низьким ризиком наявності чинників, що спотворюють результати дослідження, або наявності систематичних похибок і помірною ймовірністю того, що залежності є причинними
2-	Випадок-контроль або когортні дослідження з високим ризиком наявності чинників, що спотворюють результати дослідження, або наявності систематичних похибок і значним ризиком того, що залежності не є причинними
3	Неаналітичні дослідження, такі як: звіти про випадки захворювання, серія випадків
4	Думка експертів

Таблиця 2

Рейтингова схема щодо сили рекомендацій

Сила рекомендацій (CP)	Рівень доказовості
A	Хоча б один з мета-аналізів, систематичних оглядів або рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) оцінений як 1++, і безпосередньо застосовується до цільової групи населення; або Сукупність доказів, що складається, в основному, з досліджень, оцінених як 1 +, безпосередньо застосовується до цільового населення та демонструє загальну послідовність результатів
B	Сукупність доказів, що включають дослідження, оцінені як 2 ++, безпосередньо застосовується до цільового населення; або Сукупність доказів, що складається, в основному, з досліджень, оцінених як 2 +, безпосередньо застосовується до цільового населення та демонструє загальну послідовність результатів; або Екстрапольовані дані з досліджень, оцінених як 1 ++ або 1 +
0	Рівень доказів 3 або 4; або Екстрапольовані дані з досліджень, оцінених як 2 ++ або 2 +
GPP	Елементи належної практики (<i>Good practice points – GPP</i>): Рекомендована найкраща практика, що базується на клінічному досвіді групи розробників настанови

Таблиця 3

Форми рекомендацій

Судження	Рекомендація
Небажані наслідки явно перевершують бажані наслідки	Безперечна рекомендація проти
Небажані наслідки, ймовірно, перевершують бажані наслідки	Умовна рекомендація проти
Співвідношення між бажаними та небажаними наслідками є значно зрівноваженим або невизначеним	Рекомендації щодо дослідження та, можливо, умовна рекомендація щодо використання лише в дослідженнях
Бажані наслідки, напевно, перевершують небажані наслідки	Умовна рекомендація
Бажані наслідки явно перевершують небажані наслідки	Безперечна рекомендація

Таблиця 4

Класифікація сили консенсусу

Класифікація	Визначення
Безперечний консенсус	Згода ≥ 90 % учасників
Консенсус	Згода $> 75-90$ % учасників
Згода більшості	Згода $\geq 50-75$ % учасників
Немає консенсусу	Згода < 50 % учасників

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

1. Стан проблеми

Порівняно з будь-якими іншими віковими групами пацієнтів, передчасно народжені та хворі новонароджені діти найчастіше потребують ПЕХ. Зокрема, ПЕХ необхідно призначати всім новонародженим з терміном гестації < 31 тижня, близько 80% дітей з гестаційним віком 31 тиждень, усім немовлятам з клінічною підозрою на некротизуючий ентероколіт (НЕК), новонародженим з природженими аномаліями травної системи, які потребують хірургічної корекції, тяжкохворим дітям з поліорганною дисфункцією тощо. Діти із синдромом короткої кишки, який є результатом хірургічного лікування в періоді новонародженості, можуть потребувати ПЕХ упродовж років.

Проблема харчової недостатності та формування постнатального дефіциту маси тіла в перші дні після народження характерна насамперед для передчасно народжених немовлят. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) частота передчасних пологів у світі коливається від 10 до 15%, що становить близько 15 мільйонів новонароджених, і цей показник постійно зростає. Реальна частота передчасних пологів в Україні за оцінками світових експертів перевищує 8%.

На відміну від доношених новонароджених передчасно народжені діти повністю залежать від забезпечення нутрієнтами із материнського організму і народжуються з обмеженими депо основних поживних речовин, які формуються

у III триместрі вагітності. Так, запаси глікогену забезпечують потреби в енергії таких немовлят лише протягом перших 2-3 днів життя. В умовах обмежених можливостей ентерального харчування (ЕХ), пов'язаних з незрілістю травної системи, передчасне народження спричинює у значно недоношеної дитини (термін гестації <32 тиж) метаболічний стрес, уникнути якого можна лише завдяки негайному початку ПЕХ. Навіть в умовах доброї клінічної практики у значної частини недоношених дітей існує ризик ранньої затримки постнатального фізичного розвитку (ЗПФР), пов'язаної з формуванням кумулятивного дефіциту поживних речовин і негативними віддаленими неврологічними наслідками.

Ранніми наслідками неадекватного харчування недоношеної дитини в неонатальному періоді вважають значну постнатальну втрату маси, підвищену інфекційну захворюваність, формування хронічної патології, в патогенезі якої важливу роль відіграє вільнорадикальне ураження тканин (насамперед, БЛД), необхідність інтенсивнішої і/або тривалішої штучної дихальної підтримки, а також ЗПФР. Близько 90% дітей з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ, <1500 г) в розвинених країнах мають ЗПФР на момент досягнення скоригованого віку (СВ) 36-38 тиж, що пов'язано з підвищеними харчовими потребами, особливостями метаболізму, зниженою толерантністю до ЕХ, високою захворюваністю, дією ліків, неадекватним харчуванням тощо.

Однак неадекватне харчування цієї категорії немовлят в перші місяці життя не обмежується переліченими проблемами. Доведено, що пізніми його наслідками можуть бути стійкий неврологічний дефіцит і ЗПФР, метаболічний імпринтинг (порушений ріст клітин, формування серцево-судинної патології, цукрового діабету, патології нирок тощо), а також прискорений відновний ріст, з яким можуть бути пов'язані виникнення артеріальної гіпертензії (АГ) і/або метаболічного синдрому Х (МСХ) в дорослому віці.

Водночас, сучасні дані свідчать, що швидкий фізичний ріст значно недоношеної дитини у період до досягнення СВ 40 тиж і/або 12-18 міс не збільшує ризику виникнення у неї АГ або МСХ в дорослому віці, натомість, ЗПФР в перші 4 міс життя істотно погіршує подальший неврологічний прогноз. Доведений вплив якості раннього харчування на величини загального IQ й вербального IQ є істотним (відмінності можуть досягати 6-15 балів), а також клінічно і популяційно значущим [1, 2, 27].

У 2015 р. Референтна група з епідеміології дитячого здоров'я (CHERG) підрахувала, що серед 5,9 мільйона дітей у всьому світі, які не дожили до 5 років, 2,6 мільйона (45,1%) померли в неонатальному періоді, із них 1 мільйон (39%) померли через ускладнення, пов'язані з передчасним народженням.

Відомо, що харчова недостатність є причиною 35 % із 7,9 мільйона щорічних випадків смерті у дітей молодших 5 років, більшість із цих смертей відбуваються протягом перших місяців їх життя.

2. Забезпечення потреб новонароджених в енергії ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy (2018)

Загальні рекомендації щодо забезпечення потреб в енергії під час парентерального харчування (ПЕХ)

1. Для розрахунку витрат енергії у стані спокою (ЕСС) можна рекомендувати використання рівняння Schofield за масою (*LOE 2+*, *GPP*, *умовна рекомендація*)

2. Загальна потреба стабільних пацієнтів у парентеральній енергії може бути розрахована з енергетичних потреб у стані спокою з додаванням констант для фізичного навантаження, (надолуження) зростання та скоригована відповідно до станів захворювання, які збільшують або зменшують ЕСС (*LOE 2+ RG 0*, *умовна рекомендація*)

3. У підгрупі пацієнтів з підозрою на метаболічні зміни або недостатнє харчування, є бажаним точне вимірювання витрат енергії з використанням непрямой калориметрії (*LOE 3*, *GPP*, *умовна рекомендація*)

4. У перший день життя недоношених новонароджених необхідно забезпечити щонайменше 45-55 ккал/кг на добу для задоволення мінімальних енергетичних потреб (*LOE 2+*, *RG 0*, *безперечна рекомендація*)

5. У немовлят з дуже низькою масою тіла при народженні, після максимального первинного післяпологового зниження маси тіла, рекомендується намагатися досягати збільшення маси тіла на 17-20 г/кг на добу, для запобігання відставання маси за центілями, тобто відставання у зростанні (*LOE 2+*, *RG 0*, *безперечна рекомендація*)

6. У немовлят з дуже низькою масою тіла при народженні, щоб наблизитися до внутрішньоутробного приросту безжирової маси тіла та зростання, необхідно забезпечити споживання енергії з розрахунку 90-120 ккал / кг на добу (*LOE 2++*, *RG B*, *безперечна рекомендація*)

7. Належні потреби у парентеральній енергії після гострої фази критичної хвороби можна оцінити за допомогою ЕСС (*LOE 2-*, *RG 0*, *умовна рекомендація*)

8. У стабільній фазі критичної хвороби енергетичні потреби можуть збільшуватися у ~1,3 рази ЕСС, для забезпечення (надолуження) зростання з подальшим збільшенням у фазі одужання (*LOE 2-*, *RG 0*, *умовна рекомендація*)

Постачання енергії повинно відповідати харчовим потребам пацієнта, і включати рівень основного обміну (ОО), фізичну активність (ФА), зростання, індукований харчуванням термогенез (харчовий термогенз (ХТ) та корекцію існуючого недоїдання. Надмірне споживання енергії може збільшити ризик розвитку ускладнень у короткостроковій та довгостроковій перспективі, таких як гіперглікемія, яка може викликати такі ускладнення, як інфекція, порушення функцій печінки через стеатоз або аномальні метаболічні програми [1]. Недостатнє енергопостачання може спричинити погіршення зростання, втрату тканин тіла, включаючи суху м'язову масу (безжирову масу), неоптимальний моторний, когнітивний і поведінковий розвиток та порушення імунітету, збільшити ризик захворюваності та смертності у немовлят та дітей [2].

Рекомендації щодо прийому протеїнів спрямовані на задоволення потреб у нарощуванні безжирової маси та не забезпечують енергію для підтримки метаболізму, проте рекомендації щодо споживання енергії включають отримання енергії з усіх джерел, включаючи білки, ліпіди та вуглеводи. Недостатнє енергетичне забезпечення може, таким чином, обмежувати зростання (або мати інші наслідки), оскільки білок використовується як джерело енергії (через метаболічні шляхи вуглецю) і більше не доступний для акреції в тканини тіла. Оскільки вісцеральний обмін речовин значною мірою пов'язаний з обсягом енергії та протеїну всього тіла, а також через те, що деякі поживні речовини виділяються з випорожненнями, потреба в енергії, як правило, на 10-20% вище при годуванні переважно ентеральним шляхом, порівняно з ПЕХ.

Застосування методології Atwater (енергетична цінність білка, вуглеводів та ліпідів розраховується як 4, 4 та 9 ккал/г відповідно) є корисною в клінічній практиці для обчислення енергії що споживається і приймає участь у метаболізмі. Проте кількість енергії, що отримується з макронутрієнтів, залежить від їх джерела: парентерального чи ентерального. Загальна енергетична цінність 1 г амінокислоти (АК, 4,8 ккал/г) приблизно на 10% менше, ніж 1 г білка (5,4 ккал/г). Крім того, енергія, отримана від окислення 1г АК до сечовини, становить 3,75 ккал, тоді як енергія від 1г АК, що знаходиться в структурі протеїну, становить 4,75 ккал - значення, що дорівнюють значенням загальної енергії [3-5]. Загальний та доступний для метаболізації енергетичний вміст глюкози (3,75 ккал/г) менше, ніж у складних вуглеводів (4,2 ккал/г). Доступний для метаболізації енергетичний вміст жирів парентеральних жирових емульсій (ПЖЕ) аналогічний загальній енергії (9,3 ккал/г), але може бути нижчим, якщо ПЖЕ містять тригліцериди середнього ланцюга (ТСЛ) і вищим для жирних кислот довгих ланцюгів (ЖК-ДЛ) [3, 4]. Коли вміст енергії гліцерину додають до вмісту ліпідів, вміст енергії в ПЖЕ становить близько 10 ккал/г. Вищезгадані відмінності нелегко застосовувати в клінічній практиці, що пояснює, чому енергетичні вимоги до ПЕХ є близькими до вимог в ЕХ, а для розрахунку споживання енергії часто використовується методологія Atwater (4 ккал/г для білків та вуглеводів та 9 ккал/г для ліпідів) [6, 7] .

У клінічній практиці неможливо визначити точні індивідуальні енергетичні потреби, оскільки показники, що представляють інтерес, є різними (зростання, відновлення та підтримка функціонування) і їх неможливо визначити за обмежений час. У клінічній практиці неможливо визначити, чи споживання енергії, наприклад, на 10-20% перевищує або є нижчим за реальні потреби.

Складові енергетичної потреби. Загальна енергетична потреба здорової людини – це сума різних компонентів, які можна розділити на 4 основні підгрупи: ОО, ХТ, ФА та зростання. На енергетичні потреби впливають ряд факторів, що включають генетику, харчовий статус, основні захворювання, споживання енергії, витрати енергії, вік та стать.

Основний обмін – це кількість енергії, необхідної для підтримки життєво важливих процесів організму. Він вимірюється в положенні лежачи в термонеїтральному середовищі, через 12-18 годин голодування, одразу після пробудження людини, перед початком повсякденної діяльності.

На практиці основний обмін неможливо виміряти в періоді новонародженості та майже впродовж усього періоду дитинства, тому замість ОО вимірюються витрати енергії у стані спокою (ЕСС), - зазвичай цей показник не відрізняється більш ніж на 10% від ОО. Витрати ЕСС можна вимірювати в термонеутральному середовищі, в ідеалі перед годуванням або після періоду голодування. Витрати ЕСС збільшуються при запаленні, лихоманці та хронічних захворюваннях, і зменшуються при гіпотермії. ХТ складається з енергії, витраченої під час переробки харчових продуктів, абсорбції та синтезу тканин, і на нього впливає спосіб введення субстрату (оральний, ентєральний або парентеральний). Зазвичай ХТ складається із близько 10% щоденних енергетичних потреб [8].

ФА вимагає енергії, і в той час як цей показник є мінімальним у недоношених немовлят, у старших дітей він складає велику частку загальних витрат енергії (ЗВЕ). Проте ЗВЕ госпіталізованої дитини, що лежить у ліжку, зменшується через брак ФА. Для обліку енергетичних потреб, пов'язаних з ФА, були запропоновані різні константи метаболізму (рівні фізичної активності, РФА), що застосовуються при множенні на показник ОО: 1,0 - для сну, 1,2 - для лежання у стані неспання та для спокійного сидіння, і 1,4-1,5 - для спокійного стояння або активності у сидячому положенні [9]. РФА рівний 1,7 відображає помірний рівень активності для здорових дітей та підлітків, а РФА - 1,5 і 2,0 - відповідає легкому та енергійному рівням активності [10]. Більшість дітей, які отримують ПЕХ, мають низький рівень фізичної активності.

Витрати на енергію зростання у відсотках від загальної потреби в енергії суттєво зменшуються протягом першого року життя: від 35% - в 1 місяць, до 3% - у віці 12 місяців, що приблизно еквівалентно 175 ккал/добу з 0-3 місяців до 60 ккал/добу 4-6 місяців і 20 ккал/добу протягом 6-12 місяців. Цей показник залишається низьким, доки пубертатний ріст не спровокує його підвищення [9].

Для розрахунку ЕСС, ОО та ЗВЕ розроблено різні рівняння. Основним показником для кожного компонента витрат енергії є маса тіла, але важливо зазначити, що показник зросту також призводить до деякої корекції показників енергетичних потреб [11]. Лікарі повинні усвідомити, що оцінка витрат енергії, розрахована на основі стандартних рівнянь, може бути ненадійною, проте може бути корисною, якщо непряма калориметрія неможлива або недоступна.

ЕСС слід виміряти у немовлят та дітей з помірною чи серйозною недостатністю розвитку, коли для оптимального клінічного догляду необхідно знати потреби у калоріях. Рівняння Шофілда, що використовує масу та зріст для розрахунку ЕСС, найменш імовірно недооцінює показник ЕСС, порівняно з вимірюваним ЕСС, тому його застосування є варіантом вибору [12]. Загальна енергетична потреба парентерального харчування стабільних пацієнтів може бути розрахована відповідно до енергетичних потреб стану спокою (*Додаток 1, п.2*) з урахуванням констант для ФА, надолуження зростання та факторів захворювання або шляхом подвоєння енергетичних потреб стану спокою [13].

Поточні рекомендації базуються на рекомендаціях FAO/WHO/UNU 2004 р. [9]. У середньому енергетичні рекомендації були значно нижчими, а з урахуванням того факту, що на поглинання ЕХ не повинно додаватися жодної

енергії (5-10%), показники нинішніх рекомендацій щодо енергії ПЕХ є нижчими, ніж у 2005 році. У *Додатку 1, п.2* показано абсолютні значення енергетичних потреб у гострій, стабільній та відновлювальній стадіях для різних вікових груп. Рекомендації при гострій і стабільній стадіях повинні застосовуватися в умовах відділення інтенсивної терапії, рекомендації на етапі відновлення можуть застосовуватися для всіх інших пацієнтів.

Ранній початок вигодовування має важливі короткострокові та довготривалі наслідки протягом періоду раннього дитинства. У недоношених новонароджених неадекватне споживання поживних речовин пов'язане з порушенням зростання, більш тяжким перебігом постнатальних захворювань та неправильним нейророзвитком, особливо у екстремально недоношених новонароджених [14-18]. Кілька недавніх звітів продемонстрували, що адекватне споживання білків та енергії при ПЕХ може значно покращити постнатальне зростання у дуже недоношених новонароджених [19-25].

Енергетичні потреби недоношених немовлят відповідають сумі ЗВЕ та енергії, що акумулюється в новій тканині (тобто зростанні). Витрати енергії дещо збільшуються в перші кілька післяпологових днів і у більшості немовлят відповідають 40-60 ккал/кг на добу (*Додаток 1, п.2*). Витрати енергії на зростання включають енергію, що акумулюється в нових тканинах (в першу чергу це - безжирова та жирова маси), а також витрати на синтез тканин. Якщо після народження намагаються досягти внутрішньоутробного темпу збільшення ваги у 17-20 г/кг/добу, то сукупні енергетичні вимоги до ЕХ недоношених новонароджених будуть складати приблизно 110-135 ккал/кг/добу (*Додаток 1, п.2*) [27, 28].

Ця норма може змінюватися з урахуванням індивідуальних особливостей та з часом, і має бути скорегована відповідно до метаболічних можливостей та стабільного періоду росту протягом постнатального періоду. Враховуючи ймовірність накопиченого дефіциту енергії та потенційні потреби в надолуженні зростання у недоношених немовлят, більшість практикуючих лікарів прагнуть забезпечити споживання принаймні 120 ккал/кг на добу, щоб сприяти максимальній акреції білка (*Додаток 1, п.2*) [29, 30]. Потреби енергії при ПЕХ можуть бути оцінені виходячи з енергетичних потреб при ЕХ. Діти, які отримують ПЕХ, як правило, потребують менше калорій, тому що вісцеральний метаболізм та втрати з випорожненнями значно нижчі, ніж при ЕХ [31-34]. Таким чином, оскільки у недоношених до 30 ккал/кг/добу може бути використано/втрачено при застосуванні ЕХ порівняно з парентеральним, рекомендації щодо надходження енергії при ПЕХ можуть бути виконані при споживанні 90-120 ккал/кг/добу. Крім того, оцінка енергетичних потреб у типовій клінічній ситуації, коли немовлята крім ПЕХ отримують мінімальне ЕХ, є комплексною. У випадках, коли вводяться лише невеликі об'єми молока (<25 мл/кг/добу), всмоктування поживних речовин може бути несуттєвим. У таких випадках можна вважати доцільним ігнорувати енергію, надану ЕХ.

Фаза критичного захворювання відіграє важливу роль у енергетичній потребі, в забезпеченні вуглеводами тощо [48]. Нещодавнє велике міжнародне багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) 1440 критично

хворих дітей, включаючи новонароджених (дослідження PERaNIC), порівняло, чи є стратегія відстрочення ПЕХ до 8-го дня у відділеннях інтенсивної терапії (пізні парентеральне харчування) клінічно кращою за раннє призначення ПЕХ (початок протягом 24 годин після поступлення у відділення) [37, 38]. Було показано, що відстрочення ПЕХ на 1 тиждень при внутрішньовенному введенні мікроелементів було клінічно вищим від забезпечення раннього ПЕХ для доповнення недостатнього ЕХ. Відсутність ПЕХ протягом 1 тижня суттєво зменшило кількість нових інфекцій, час перебування на апараті штучної вентиляції легень, ниркову недостатність та збільшило ймовірність попередніх виписок з відділення інтенсивної терапії та лікарні раніше із зменшенням прямих медичних витрат [34-36, 40].

Гостра травма, інфекція або хірургічне втручання викликає метаболічну реакцію, пропорційну величині, характеру та тривалості травми. Ця відповідь характеризується короткою гіпометаболічною та гіперметаболічною фазами. Ця гіперметаболічна фаза має катаболічний характер. Шляхи виробництва енергії змінюються, і, внаслідок втрати контролю над використанням енергетичних субстратів, використовуються альтернативні субстрати, відповідно до їх наявності. Тривалість цієї катаболічної відповіді у більшості критично хворих дітей, однак, може бути короткою [38]. Під час гострої фази ендогенне виробництво енергії забезпечує більшість енергетичних потреб, незалежно від кількості енергії, що забезпечується екзогенно. Це призводить до значного ризику енергетичного дисбалансу, який пов'язаний з негативними наслідками; в свою чергу, адекватний баланс енергії асоціюється з нижчою смертністю [39, 40].

У гострій фазі енергія споживання рівна або нижча вимірюваним витратам енергії, таким чином, з урахуванням відновлення та росту тканин, споживання енергії повинно бути збільшено. Оптимальна харчова підтримка критично хворих дітей, в тому числі оптимальний шлях і дози постачання макронутрієнтів, і, зокрема, час початку введення макронутрієнтів шляхом парентерального харчування є невідомими. У більшості критично хворих дітей період гострого метаболічного стресу триває, як правило, не більше 1-2 днів.

Під час стабільної/фази відновлення критичної хвороби значення витрат ЕСС є корисним орієнтиром для дозування споживання енергії. Для дітей, які знаходяться на апараті штучної вентиляції легень, оптимальним методом визначення дозування споживання енергії на цих стадіях є вимірювання витрат енергії з застосуванням непрямої калориметрії (НК). Існують значні індивідуальні розбіжності у потребах харчування критично хворих дітей. Дослідження показали, що протягом дня показники вимірювання витрат енергії змінюються незначно [41-45]. Тимчасове підвищення витрат ЕСС спостерігається у дітей після значних оперативних втручань (пік витрат ЕСС через 2-4 години після операції та повернення до вихідного рівня на 12-24 годинах [45]); а у новонароджених з сепсисом спостерігається збільшення ЕСС на 20% протягом 1-3 діб, і збільшення ЕСС на 40% протягом фази відновлення відносно гострої фази у порівнянні з нормальною за масою та віком ЕСС [46-48].

Хоча одиничне вимірювання могло б бути достатнім для оцінки енергетичної потреби окремої дитини та вибору харчової терапії, однак у

більшості клінічних умов відсутність можливості непрямой калориметрії означає, що необхідно застосовувати рівняння розрахунку. Рівняння розрахунку не можуть достовірно прогнозувати значення витрат енергії, тобто існує ризик недоїдання та перегодовування. Допускається відмова від ПЕХ протягом 1 тижня у хворих з тяжкими захворюваннями за умови одночасного введення мікроелементів.

Як альтернатива вимірюванню витрат ЕСС були розроблені різні рівняння, але всі вони не можуть визначити витрати енергії з допустимою точністю [42, 44, 48-53]. Однак у більшості немовлят та дітей прийнятні значення ЕСС можуть бути отримані за формулою Шофілда за вагою, проте при цьому немає підґрунтя для додавання коефіцієнтів стресу або активності для відновлення енергетичних потреб [1].

У гострій фазі енергія споживання рівна або нижча вимірюваним витратам енергії, таким чином, з урахуванням відновлення та росту тканин, споживання енергії повинно бути збільшено. Оптимальна харчова підтримка критично хворих дітей, в тому числі оптимальний шлях і дози постачання макронутрієнтів, і, зокрема, час початку введення макронутрієнтів шляхом парентерального харчування є невідомими. У дорослих пацієнтів з попереднім нормальним харчовим статусом, утримання від ПЕХ протягом першого тижня перебування у відділенні інтенсивної терапії зменшувало частоту нових інфекцій, покращувало одужання та зменшувало витрати на охорону здоров'я [54, 55]. Відсутність ПЕХ на ранніх стадіях при критичних захворюваннях у дорослих знижувало патологічні стани, пов'язані з перебуванням у відділенні інтенсивної терапії, швидше за все, шляхом більш ефективної активації аутофагії [56]. Навпаки, застосування ПЕХ, при моделюванні гострої критичної хвороби на кролях, пригнічує аутофагію в скелетних м'язах та печінці [57]. Крім того, раннє ПЕХ не запобігає втраті скелетних м'язів під час гострої фази критичної хвороби, а збільшує накопичення у м'язах жирової тканини [58]. У більшості критично хворих дітей період гострого метаболічного стресу триває, як правило, не більше 1-2 днів.

Перші доказові дані стосовно термінів призначення макроелементів шляхом ПЕХ у критично хворих дітей були надані дослідженням РЕРАNIC [59]. Це велике міжнародне багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження у 1440 критично хворих доношених новонароджених, немовлят та дітей, які знаходились у дитячому реанімаційному відділенні, порівнювало ранній початок додаткового ПЕХ (розпочатого протягом 24 годин після госпіталізації) з пізнім ПЕХ (утримання від ПЕХ до 8-го дня перебування) за умов забезпечення пацієнтів мікронутрієнтами [59]. Відмова від ПЕХ значно зменшила кількість нових інфекцій, час застосування апарату штучної вентиляції легень, ниркову недостатність та тривалість перебування у дитячому реанімаційному відділенні та в лікарні. Діти, відібрані до групи пізнього ПЕХ, отримували суміш 5% глюкози та 0,9% NaCl, відповідно, у відношенні 60% до 40% від загального об'єму розчину, необхідного для отримання оптимальної гідратації, як це було призначено відповідальним лікарем, з урахуванням об'єму ентерального харчування та доз призначених мікронутрієнтів. Пізні

призначення ПЕХ збільшило частоту гіпоглікемії (<40 мг/дл) з 4,8% до 9,1%. Жодних випадків рефрактерної гіпоглікемії не спостерігалось, і гіпоглікемія не мала впливу на причинно-наслідковий зв'язок пізнього ПЕХ з будь-яким з показників оцінювання наслідків. Незважаючи на вражаючі результати цього дослідження, залишається ряд питань, через вірогідність того, що діти в групі ПЕХ, можливо, не потребували забезпечення ПЕХ, можливо, мало місце передозування ПЕХ і можливо дані відділення реанімації не можуть бути узагальнені для дітей з хронічними захворюваннями. Незважаючи на те, що в цьому РКД відкладений початок ПЕХ був корисним, оптимальний проміжок часу, на який слід утримуватися від ПЕХ, є невідомим.

Незрозуміло, наскільки швидко можна збільшити споживання ентеральної енергії без ризику негативного впливу. Постачання енергії у 1,4-1,5 рази більше вимірюваних витрат ЕСС вважається оптимальним після завершення гострої фази [41, 60]. В рамках систематичного огляду, в якому було вивчено 9 досліджень, було встановлено, що для досягнення стану білкового анаболізму є необхідним споживання мінімум 57 ккал / кг на добу та 1,5 г білка / кг на добу [61].

Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline (2020)

Забезпечити потреби новонародженої дитини в енергії:

- якщо ПЕХ розпочинають в перші 4 дні життя: початкова доза – 40-60 ккал/кг/добу; поступово (у середньому, протягом 4 днів) збільшувати дозу до 75-120 ккал/кг/добу залежно від ГВ;
- якщо ПЕХ призначають після 4 дня життя: 75-120 ккал/кг/добу залежно від ГВ;
- для доношених новонароджених у дуже тяжкому стані або після оперативного втручання використовувати нижні границі наведених вище рекомендацій;
- у передчасно народжених немовлят, які одночасно з ПЕХ отримують ЕХ, зменшувати парентерально призначену кількість калорій зі збільшенням об'єму ЕХ.

Літературні джерела

- [1] Mehta NM, Compher C. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of the critically ill child. *J Parenter Enter Nutr* 2009;33:260e76.
- [2] Martorell R. Physical growth and development of the malnourished child: contributions from 50 years of research at INCAP. *Food Nutr Bull* 2010;31:68e82.
- [3] De Curtis M, Senterre J, Rigo J. Estimated and measured energy content of infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:746e9.
- [4] Rigo J, Senterre T. Parenteral nutrition. In: Buenocore G, Bracci R, Weindling M, editors. *Neonatology a practical approach to neonatal diseases*. Springer-Verlag Italia; 2012. p. 311e9.
- [5] Ferrer-Lorente R, Fernandez-Lopez JA, Alemany M. Estimation of the metabolizable energy equivalence of dietary proteins. *Eur J Nutr* 2007;46:1e11. Epub.
- [6] FAO OMS. Besoins energetique et besoins en proteines. Le Rapport d'un comite special mixte FAO/OMS d'experts. Geneve: FAO and OMS; 1973. p. 1 e123.

- [7] Senterre T, Terrin G, De Curtis M, Rigo J. Parenteral nutrition in premature infants. In: Guandalini S, Dhawan A, Branski D, editors. *Textbook of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition: a comprehensive guide to practice*. New York: Springer International Publishing Switzerland; 2016. p. 73e86.
- [8] Danforth Jr E. Diet and obesity. *Am J Clin Nutr* 1985;41(5 Suppl.):1132e45.
- [9] FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *Human energy requirements*. Rome: World Health Organization; 2004.
- [10] Torun B. Energy requirements of children and adolescents. *Public Health Nutr* 2005;8(7A):968e93.
- [11] Duro D, Rising R, Cole C, Valois S, Cedillo M, Lifshitz F. New equations for calculating the components of energy expenditure in infants. *J Pediatr* 2002;140:534e9.
- [12] Sentongo TA, Tershakovec AM, Mascarenhas MR, Watson MH, Stallings VA. Resting energy expenditure and prediction equations in young children with failure to thrive. *J Pediatr* 2000;136:345e50.
- [13] Joosten KF, Kerklaan D, Verbruggen SC. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(3):226e33.
- [14] Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res* 2011;69:522e9.
- [15] Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117: 1253e61.
- [16] Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107:270e3.
- [17] Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:1337e43.
- [18] Isaacs EB, Morley R, Lucas A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *J Pediatr* 2009;155:229e34.
- [19] Maas C, Mitt S, Full A, Arand J, Bernhard W, Poets CF, et al. A historic cohort study on accelerated advancement of enteral feeding volumes in very premature infants. *Neonatology* 2013;103:67e73.
- [20] Moltu SJ, Blakstad EW, Strommen K, Almaas AN, Nakstad B, Ronnestad A, et al. Enhanced feeding and diminished postnatal growth failure in very-low-birthweight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:344e51.
- [21] Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics* 2014;133:e120e8.
- [22] Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth Restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:536e42.
- [23] Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 2012;101:e64e70.
- [24] 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;163:638e44.
- [25] Tan M, Abernethy L, Cooke R. Improving head growth in preterm infantsea randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F342e6.
- [26] 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* 2013;3:e003478.

[27] Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(Suppl. 2): S1e87.

[28] Leitch CA, Denne SC. Energy. In: Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH, editors. *Nutrition of the preterm infant*. Cincinnati, OH: Digital Educating Publishing, Inc; 2005. p. 23e44.

[30] Thureen PJ, Hay Jr WW. Intravenous nutrition and postnatal growth of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:197e219.

[31] van der Schoor SR, Wattimena DL, Huijmans J, Vermes A, van Goudoever JB. The gut takes nearly all: threonine kinetics in infants. *Am J Clin Nutr* 2007;86: 1132e8.

[32] van der Schoor SR, Stoll B, Wattimena DL, Büller HA, Tibboel D, Burrin DG, et al. Splanchnic bed metabolism of glucose in preterm neonates. *Am J Clin Nutr* 2004;79:831e7

[33] van der Schoor SR, Reeds PJ, Stellaard F, Wattimena JD, Sauer PJ, Büller HA, et al. Lysine kinetics in preterm infants: the importance of enteral feeding. *Gut* 2004;53:38e43.

[34] Riedijk MA, van Goudoever JB. Splanchnic metabolism of ingested amino acids in neonates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:58e62. Review.

[35] Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:201e14.

[36] Stoltz Sjostr € om E, Lundgren P, € Ohlund I, Holmstr € om G, Hellstr € om A, € Domellof M. Low energy intake during the € first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F108e13.

[37] Joosten KF, de Kleijn ED, Westerterp M, de Hoog M, Eijck FC, Hop WCJ, et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3746e53.

[38] Mehta NM, Duggan CP. Nutritional deficiencies during critical illness. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:1143e60.

[39] Hulst JM, Joosten KF, Tibboel D, van Goudoever JB. Causes and consequences of inadequate substrate supply to pediatric ICU patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:297e303.

[40] Groner JJ, Brown MF, Stallings VA, Ziegler MM, O'Neill Jr JA. Resting energy expenditure in children following major operative procedures. *J Pediatr Surg* 1989;24:825e7.

[41] de Klerk G, Hop WC, de Hoog M, Joosten KF. Serial measurements of energy expenditure in critically ill children: useful in optimizing nutritional therapy? *Intensive Care Med* 2002;28:1781e5.

[42] Vazquez Martinez JL, Martinez-Romillo PD, Diez Sebastian J, Ruza Tarrío F. Predicted versus measured energy expenditure by continuous, online indirect calorimetry in ventilated, critically ill children during the early postinjury period. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:19e27.

[43] Oosterveld MJ, Van Der Kuip M, De Meer K, De Greef HJ, Gemke RJ. Energy expenditure and balance following pediatric intensive care unit admission: a longitudinal study of critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7: 147e53.

[44] Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson AE. Energy expenditure in critically ill children. *Crit Care Med* 2000;28:1166e72.

[45] Jones MO, Pierro A, Hashim IA, Shenkin A, Lloyd DA. Postoperative changes in resting energy expenditure and interleukin 6 level in infants. *Br J Surg* 1994;81:536e8.

[46] Bauer J, Hentschel R, Linderkamp O. Effect of sepsis syndrome on neonatal oxygen consumption and energy expenditure. *Pediatrics* 2002;110:e69.

[47] Feferbaum R, Leone C, Siqueira AA, Valenti VE, Gallo PR, Reis AO, et al. Rest energy expenditure is decreased during the acute as compared to the recovery phase of sepsis in newborns. *Nutr Metab* 2010;23:7e23.

- [48] White MS, Shepherd RW, McEniery JA. Energy expenditure in 100 ventilated, critically ill children: improving the accuracy of predictive equations. *Crit Care Med* 2000;28:2307e12.
- [49] Verhoeven JJ, Hazelzet JA, van der Voort E, Joosten KF. Comparison of measured and predicted energy expenditure in mechanically ventilated children. *Intensive Care Med* 1998;24:464e8.
- [50] Framson CM, LeLeiko NS, Dallal GE, Roubenoff R, Snelling LK, Dwyer JT. Energy expenditure in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:264e7.
- [51] Hardy CM, Dwyer J, Snelling LK, Dallal GE, Adelson JW. Pitfalls in predicting resting energy requirements in critically ill children: a comparison of predictive methods to indirect calorimetry. *Nutr Clin Pract* 2002;17:182e9.
- [52] Taylor RM, Cheeseman P, Preedy V, Baker AJ, Grimble G. Can energy expenditure be predicted in critically ill children? *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:176e80.
- [53] Coss-Bu JA, Klish WJ, Walding D, Stein F, Smith EO, Jefferson LS. Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children. *Am J Clin Nutr* 2001;74:664e9.
- [54] Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506e17.
- [55] Vanderheyden S, Casaer MP, Kesteloot K, Simoens S, De Rijdt T, Peers G, et al. Early versus late parenteral nutrition in ICU patients: cost analysis of the EPaNIC trial. *Crit Care* 2012;16:R96.
- [56] Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, Güiza F, Vanhullebusch T, Derde S, et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:621e9.
- [57] Derde S, Vanhorebeek I, Güiza F, Derese I, Gunst J, Fahrenkrog B, et al. Early parenteral nutrition evokes a phenotype of autophagy deficiency in liver and skeletal muscle of critically ill rabbits. *Endocrinology* 2012;153:2267e76.
- [58] Casaer MP, Langouche L, Coudyzer W, Vanbeckevoort D, De Dobbelaer B, Güiza FG, et al. Impact of early parenteral nutrition on muscle and adipose tissue compartments during critical illness. *Crit Care Med* 2013;41:2298e309.
- [59] Fizez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med* 2016;374(12):1111e22.
- [60] Briassoulis GC, Zavras NJ, Hatzis MT. Effectiveness and safety of a protocol for promotion of early intragastric feeding in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:113e21.
- [61] Bechard LJ, Parrott JS, Mehta NM. Systematic review of the influence of energy and protein intake on protein balance in critically ill children. *J Pediatr* 2012;161:333e9.
- [62] Tilden SJ, Watkins S, Tong TK, Jeevanandam M. Measured energy expenditure in pediatric intensive care patients. *Am J Dis Child* 1989;143:490e2.
- [63] Phillips R, Ott L, Young B, Walsh J. Nutritional support and measured energy expenditure of the child and adolescent with head injury. *J Neurosurg* 1987;67:846e51.
- [64] Havalad S, Quaid MA, Sapiega V. Energy expenditure in children with severe head injury: lack of agreement between measured and estimated energy expenditure. *Nutr Clin Pract* 2006;21:175e81.
- [65] Matthews DS, Bullock RE, Matthews JN, Aynsley-Green A, Eyre JA. Temperature response to severe head injury and the effect on body energy expenditure and cerebral oxygen consumption. *Arch Dis Child* 1995;72:507e15.
- [66] Hartl R, Gerber LM, Ni Q, Ghajar J. Effect of early nutrition on deaths due to severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2008;109:50e6.
- [67] Taha AA, Badr L, Westlake C, Dee V, Mudit M, Tiras KL. Effect of early nutritional support on intensive care unit length of stay and neurological status at discharge in children with severe traumatic brain injury. *J Neurosci Nurs* 2011;43:291e7.
- [68] Bell MJ, Kochanek PM. Pediatric traumatic brain injury in 2012: the year with new guidelines and common data elements. *Crit Care Clin* 2013;29:223e38.

3. Забезпечення потреб новонароджених в вуглеводах ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrate (2018)

Загальні рекомендації щодо вуглеводів

1. Кількість глюкози, яка повинна надаватися ПЕХ, має бути розрахована з урахуванням (1) балансу між задоволенням потреб в енергії та ризиком перегодування/надлишковим навантаженням глюкозою, (2) фази хвороби (гостра, стабільна, відновлення/зростання), (3) надходження з макронутрієнтами шляхом ентерального та парентерального харчування та (4) глюкози, що вводять поза ентеральним та парентеральним харчуванням, наприклад з медикаментами (*GPP, умовна рекомендація*).

2. Необхідно уникати надмірного споживання глюкози, тому що це може призводити до гіперглікемії (*LoE 1-, RG A, безперечна рекомендація*), викликати як підвищений рівень ліпогенезу так і депонування жирової тканини з подальшим стеатозом печінки та посиленням вироблення печінкою тригліцеридів VLDL (ліпопротеїдів дуже низької щільності) (*LoE 2+ , RG B, сильна рекомендація*), і може призвести до збільшення продукування CO₂ та вентильовання за хвилину (*LoE 2+, RG B, безперечна рекомендація*).

3. Споживання глюкози не знижує катаболізм білка в гострій фазі критичної хвороби (*LoE 1-, RG A, безперечна рекомендація*).

4. Рекомендовані дозування парентерального введення глюкози у (не)доношених новонароджених у мг/кг/хв (г/кг на добу) (*LoE 2+, RG B, умовна рекомендація*).

	День 1 Починати з	День 2 та надалі Поступове збільшення за 2-3 дні до
Недоношені новонароджені	4 - 8 (5,8 - 11,5)	мета 8 - 10 (11,5 - 14,4) мінімум 4 (5,8); максимально 12 (17,3)
Доношені новонароджені	2,5 - 5 (3,6 - 7,2)	мета 5 - 10 (7,2 - 14,4) мінімум 2,5 (3,6); максимально 12 (17,3)

5. Новонароджені віком <28 днів, які мають епізод гострих захворювань, таких як інфекція або сепсис, повинні тимчасово отримувати вуглеводну підтримку як у «День 1», з урахуванням рівня вмісту глюкози в крові (*GPP, умовна рекомендація*).

6. Рекомендовані дозування парентерального введення глюкози у немовлят та дітей відповідно до маси тіла та стадії захворювання. Вимірювання у мг/кг/хв (г/кг на добу) (*LoE 1+*, *RG A*, *безперечна рекомендація*).

	Гостра фаза	Стабільна фаза	Фаза відновлення
28 днів - 10 кг	2-4 (2,9-5,8)	4-6 (5,8-8,6)	6-10 (8,6-14)
гостра фаза = фаза реанімації, коли пацієнт потребує підтримки життєво важливих функцій організму (седація, механічна вентиляція, вазопресори, розчини для реанімації); стабільна фаза = пацієнт стабільний або може бути відлучений від цієї підтримки життєво важливих функцій; фаза відновлення = мобільний пацієнт			

7. Слід надавати переваги вимірюванням глюкози в крові за допомогою затвердженого для використання обладнання, такого як газоаналізатори крові (*LoE 2+*, *RG B*, *безперечна рекомендація*).

8. У пацієнтів відділень інтенсивної терапії необхідно уникати гіперглікемії >8 ммоль/л (145 мг / дл) через збільшення захворюваності та смертності (*LoE 1+*, *RG A*, *безперечна рекомендація*).

9. У пацієнтів неонатальних відділень інтенсивної терапії слід уникати гіперглікемії >8 ммоль/л (145 мг/дл), оскільки це пов'язано з підвищеною захворюваністю та смертністю (*LoE 2-*, *RG B*, *безперечна рекомендація*).

10. У новонароджених, які лікуються у неонатальних відділеннях інтенсивної терапії, повторювані рівні глюкози в крові >10 ммоль/л (180 мг/дл) слід корегувати інсулінотерапією, якщо доцільної адаптації рівня інфузії глюкози було недостатньо (*LoE 2 ++*, *RG 0*, *умовна рекомендація*).

11. У всіх пацієнтів відділень інтенсивної терапії слід уникати повторної та / або тривалої гіпоглікемії $<2,5$ ммоль/л (45 мг/дл) (*екстраполяція LoE 2+*, *RG 0*, *безперечна рекомендація*).

Вуглеводи є основним джерелом енергії в харчуванні й зазвичай забезпечують 40-60% енергії у західних дітях. Більшість вуглеводів, якими забезпечує звичайне харчування, надходить у периферичні тканини організму у вигляді глюкози. Глюкоза використовується всіма клітинами і є метаболічним паливом для м'язів, печінки, серця, нирок та кишківника, а також обов'язковим джерелом енергії для мозкової речовини, нирок та еритроцитів. Глюкоза – це основний вуглевод, який використовується внутрішньоутробно; в III триместрі вагітності через плаценту надходить приблизно 5 мг/кг/хв (7 г/кг/добу) глюкози. При ПЕХ вуглеводи надходить у вигляді декстрози (D-глюкози) в формі моногідрату. Декстроза, як правило, збільшує осмолярність розчину для ПЕХ.

Рекомендації були розроблені з урахуванням [1] наслідків надмірного споживання глюкози під час ПЕХ [2], швидкості продукції та окислення глюкози та [3] ризику гіпоглікемії. Забезпечення енергією під час ПЕХ складається з використання внутрішньовенних жирових емульсій (IVFE) (див. Розділ «Ліпіди») та внутрішньовенного введення амінокислот (див. Розділ «Амінокислоти»). Отже, з метою забезпечення енергетичних потреб необхідно враховувати рекомендації щодо цих макронутрієнтів.

При затвердженні рекомендацій щодо максимального та мінімального рівня забезпечення глюкозою слід враховувати два важливих фактори; рівень утилізації глюкози головним мозком та вплив глюкози на білковий катаболізм [1]. Рекомендації щодо більш високого забезпечення глюкозою у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених або дитячих відділень інтенсивної терапії направлені на зменшення ризику гіпоглікемії та, ймовірно, забезпечили б більше енергією для білкового анаболізму та росту. Однак метаболізм глюкози в організмі новонароджених та дітей сильно змінюється під час (гострої) критичної хвороби [2-4]. Під час гострої хвороби катаболізм білка не змінюється із збільшенням споживання глюкози, тоді як гіперглікемія, яка частіше виникає в цей період захворювання, може бути такою ж небажаною, як і гіпоглікемія [5-7]. Тому настанова рекомендацій щодо споживання глюкози критично хворим новонародженим або дітям заслуговує окремого підходу.

На метаболізм глюкози впливає вік, гострота захворювання, харчова толерантність та супутнє забезпечення іншими макроелементами. Отже, кількість глюкози, яка повинна забезпечуватися ПЕХ, повинна керуватися (1) балансом між задоволенням енергетичних потреб та ризиками перегодовування/надмірного навантаження глюкозою (2), фазою хвороби (гостра, стабільна, відновлення/прогресування) (3), надходженням макроелементів з ЕХ та ПЕХ та (4) глюкози, що вводиться поза ЕХ та ПЕХ, наприклад з медикаментами.

Наслідки надмірного забезпечення глюкозою. Коли глюкоза вводиться в кількості, що перевищує норму, яка може бути безпосередньо окислена для продукції енергії та синтезу глікогену, надлишок спрямовується на ліпогенез, сприяючи тим самим відкладенню жиру [8, 9]. Відновлення або накопичення жирових запасів може бути харчовою метою у немовлят та дітей з (тяжким) недоїданням або швидким ростом, забезпечуючи більше ліпідів, а не надмірним введенням вуглеводів. Надмірне відкладення жиру та дизліпідемія можуть бути шкідливими, особливо під час гострої фази критичного захворювання [10]. Перетворення глюкози на ліпіди частково пояснює збільшення енергетичних витрат, яке спостерігається при дуже швидкому введенні глюкози [11]. Надмірне споживання глюкози, а також загальна доставка енергії та споживання амінокислот, збільшує продукцію CO₂ та хвилину вентиляції [12-14]. Надмірне споживання глюкози може також погіршити функцію печінки, особливо викликаючи стеатоз, тоді як її внесок у розвиток холестазу (ХС) чітко не встановлений [15, 16]. Дослідження на здорових дорослих припускають, що годування з високим вмістом вуглеводів призводить до збільшення загальної швидкості секреції тригліцеридів ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) із синтезу *de novo*, головним чином завдяки стимулюванню секреції попередньо утворених жирних кислот (ЖК) [17]. Ці результати вказують на те, що печінка отримує енергію від окислення вуглеводів, а не від окислення ЖК. Жирні кислоти, що надходять у печінку, перетворюються у тригліцериди ЛПДНЩ. Стеатоз печінки є результатом перенасичення ЛПДНЩ та недостатньою продукцією тригліцеридів [17, 18]. Високе споживання вуглеводів

як у гіперкалорійному, так і в нормакалорійному станах призводить до ліпогенезу [19, 20].

Крім того, надмірне споживання вуглеводів індукує резистентність до інсуліну через активацію фактору транскрипції ChREBP (білок, що зв'язує вуглеводний елемент), щоб захистити печінку від перевантаження глюкозою, що призведе до контрпродуктивного збільшення глюкогогенезу в печінці [21]. Критична хвороба викликає дизліпідемію, що характеризується підвищеним рівнем тригліцеридів та ЛПДНЩ, та гіпохолестеринемію [10, 22, 23]. Хоча ці шляхи не були ретельно вивчені у критично хворих новонароджених та дітей, дизліпідемія спостерігалась у дітей у септичному стані [24]. Отже, надмірне споживання глюкози може посилити дизліпідемію, пов'язану з критичними захворюваннями, як у дітей, так і у дорослих.

Ще однією проблемою парентерального надмірного введення глюкози є її асоціація з гіперглікемією. У тяжкохворих дітей це спричинено резистентністю до інсуліну, а також дисфункцією бета-клітин [25, 26].

Додавання ліпідних емульсій та інфузій амінокислот дозволяє зробити різноманітним введення енергії та зменшити споживання глюкози, зберігаючи адекватне споживання енергії [27]. У недоношених новонароджених білковий обмін залежить від кількісного та якісного забезпечення енергією [28, 29].

Рекомендації щодо забезпечення глюкозою у попередніх настановах не відповідали гострим критичним захворюванням [30]. За цих обставин введення загальної кількості калорій та глюкози, що підходить для здорових, зростаючих немовлят та дітей, може спричинити гіперглікемію та інші порушення обміну речовин [5, 31]. Зниження енергетичних рекомендацій у гострій фазі критичної хвороби (глава 1) дозволяє зменшити парентеральне введення глюкози. Кількість споживання глюкози та/або енергії не впливає на метаболізм білка у гострому післяопераційному періоді захворювання [6, 7]. Зниження споживання глюкози у цих тяжкохворих немовлят безпечно знижувало високий рівень глюкози в крові, незважаючи на збільшення внутрішнього вироблення глюкози [31, 32]. Дослідження на дітях з опіками (вік $7,3 \pm 5,4$ року) також показало, що розумне використання парентерального харчування протягом одного тижня після травми шляхом обмеження споживання глюкози на 5-7 мг/кг/хв було безпечним та ефективним, мінімізуючи при цьому ускладнення ПЕХ [33]. Коли пацієнт одужує, резистентність до інсуліну зменшиться, а метаболізм глюкози покращиться. Це забезпечить більш високий запас глюкози, необхідний для реабілітації та росту.

Швидкість продукції ендогенної глюкози та швидкість окислення глюкози.

Ефективність утилізації глюкози обумовлена верхньою межею надходження вуглеводів, тоді як нижня межа визначається ризиком гіпоглікемії. Більшість кількісних оцінок продукції та окислення глюкози проведено із застосуванням стабільних ізотопних індикаторів та непрямой калориметрії (НК) у здорових доношених або недоношених новонароджених. Дослідження стабільних ізотопів не можна проводити біля ліжка пацієнта і НК має кілька обмежень. Крім того, НК використовує дихальний коефіцієнт >1 як маркер надмірного споживання глюкози, але це не підтверджено. Швидкість окислення

глюкози (ШОГ) та ендогенну швидкість утворення глюкози (ШУГ) можна виміряти за допомогою стабільних ізотопів. Екзогенна глюкоза, що надходить понад ШОГ, може потрапляти в неокислювальні шляхи і навряд чи покращить енергетичний баланс. Зменшення або припинення продукції ендогенної глюкози було б нормальною фізіологічною реакцією. Коли екзогенної глюкози недостатньо, це збільшує ШУГ, однак цього може бути недостатньо для запобігання гіпоглікемії. Знову ж таки, на ці реакції впливає вік, а також фаза захворювання.

Ендогенна продукція глюкози у недоношених дітей. У недоношених дітей рівень продукції глюкози (РПГ), глюконеогенез (ГГ) та глікогеноліз вивчались за різних нутритивних обставин, показуючи, що на РПГ у недоношених немовлят впливає внутрішньовенна глюкоза та ПЕХ. РПГ збільшувався у недоношених дітей, коли ексклюзивне внутрішньовенне введення глюкози зменшувалось з 6 до 4 мг/кг на хвилину. Тим не менше, підвищеного РПГ було недостатньо для запобігання падінню концентрації глюкози в плазмі [39]. ГГ відповідає за приблизно 31% РПГ у здорових доношених новонароджених на добу [40] та до 75% у недоношених, які отримують внутрішньовенно глюкозу або ПЕХ [39, 41]. РПГ та ГГ можуть стимулюватися у недоношених дітей шляхом введення гліцерину, внутрішньовенних ліпідів або ПЕХ [39, 42-44], але не введенням аланіну [45]. Глюкагон збільшує вироблення глюкози в результаті глікогенолізу у недоношених дітей. Тим не менше, реакція є низькою, особливо враховуючи їхні підвищені потреби [46]. Ці дослідження показують, що недоношені діти здатні виробляти глюкозу та ГГ. Однак виробничі потужності обмежені, і тому вони залежать як від екзогенної глюкози, так і від компонентів ПЕХ, щоб підтримувати гомеостаз глюкози та уникати гіпоглікемії.

З іншого боку, кілька досліджень показали, що у надзвичайно недоношених новонароджених (24-29 тижнів) ендогенне утворення глюкози та ГГ на 3-4 добу не впливали на швидкість інфузії глюкози та рівень глюкози в крові [41, 42, 47]. На відміну від цього, у середньо недоношених новонароджених (31±1,5 тижні) ендогенне утворення глюкози на 8 добу було повністю пригнічене парентеральним споживанням глюкози [48]. Ці дослідження показують, що ГГ може сприяти ризику гіперглікемії у надзвичайно недоношених дітей.

Ендогенне утворення глюкози у немовлят старшого віку та дітей. Базальна швидкість ендогенного утворення глюкози (ШУГ) коливається від 2 мг/кг на хвилину (2,9 г/кг/добу) у дорослих й до 8 мг/кг на хвилину (11,5 г/кг/добу) у недоношених дітей [39, 49]. ШУГ є максимальною протягом постнатального періоду і поступово зменшується з віком [46]. Проведено мало досліджень для немовлят та дітей, а ще менше під час гострих критичних захворювань. У післяопераційних критично хворих немовлят (віком 5-10 місяців) зменшення парентерального споживання глюкози у гострій фазі до 2,5 мг/кг/хв знижувало високі рівні глікемії та збільшувало рівень ШУГ, головним чином за рахунок посилення глікогенолізу [31, 32].

Швидкість окислення глюкози. Під час ПЕХ швидкість парентерального надходження глюкози не повинна перевищувати максимальну швидкість окислення глюкози (ШОГ). Лише три дослідження вимірювали ШОГ у дітей,

показуючи значні відмінності серед пацієнтів залежно від їх віку та клінічного стану. Відповідно для недоношених дітей гестаційного віку ШОГ становить 6-8 мг/кг/хв (8,6-11,5 г/кг/добу) [50, 51]. У доношених немовлят після операції або немовлят з тривалим ПЕХ максимальна ШОГ становить близько 12 мг/кг/хв (17,2 г/кг/добу) [52, 53]. Навпаки, невелике дослідження у дітей з критичним опіком (1-11 років) продемонструвало максимальну RGO (3,8 мг/кг на хвилину або 5,5 г/кг на день) при споживанні глюкози 5 мг/кг на хвилину [54].

Загальні рекомендації щодо парентерального прийому вуглеводів.

Дані представлено в *Додатку 2, п.3.*

Фаза критичного захворювання відіграє важливу роль у енергетичній потребі (див. також Розділ «Енергія»), а отже, і в забезпеченні вуглеводами [55]. Нещодавнє велике міжнародне багаточентрове рандомізоване контрольоване дослідження 1440 критично хворих дітей, включаючи новонароджених (дослідження PERANIC), порівняло, чи є стратегія відстрочення парентерального харчування до 8-го дня у відділеннях інтенсивної терапії (пізніше парентеральне харчування) клінічно кращою за раннє призначення ПЕХ (початок протягом 24 годин після поступлення у відділення) [37, 38]. Було показано, що відстрочення парентерального харчування на 1 тиждень при внутрішньовенному введенні мікроелементів було клінічно вищим від забезпечення раннього парентерального харчування для доповнення недостатнього ентерального харчування. Відсутність парентерального харчування протягом 1 тижня суттєво зменшило кількість нових інфекцій, час перебування на апараті штучної вентиляції легенів, ниркову недостатність та збільшило ймовірність попередніх виписок з відділення інтенсивної терапії та лікарні раніше із зменшенням прямих медичних витрат [34-36, 40]. Виходячи з вищезазначених тверджень, ми пропонуємо, гостро критично хворим дітям, швидше за все, слід давати меншу кількість енергії/ вуглеводів. Ця гостра фаза критичної хвороби (від перших годин до днів) охоплює лише фазу реанімації, коли нестабільному пацієнту потрібна життєво важлива підтримка органів (седація, механічна вентиляція легенів, вазопресори, поновлення рідини). Коли стан пацієнта стабілізований або він може бути відлучений від апаратів життєвої підтримки, це означає, що він перебуває у стабільній фазі. Коли дитина мобілізується, це називається фазою відновлення [55]. На фазі відновлення слід забезпечувати більше енергією/вуглеводами, які слід додатково збільшувати на фазі відновлення, щоб досягти росту.

У недоношених новонароджених кількість енергії/вуглеводів поступово збільшується протягом перших післяпологових днів. Споживання вуглеводів визначається потребою в енергії, рівнем глюкози в крові та після поновлення постнатальної втрати ваги - ростом. Рівень глюкози в крові є важливим фактором, що визначає постачання глюкози в перший постнатальний день. Після цього споживання глюкози поступово збільшується протягом наступних 2-3 днів, як правило, до 10 мг/кг/хв (14,4 г/кг/добу), щоб забезпечити ріст дитини. Парентеральне споживання вуглеводів бажано не перевищувати 12 мг/кг на хвилину (17,3 г/кг/добу) та, як правило, не нижче 4 мг/кг/хв (5,8 г/кг/добу) у

недоношених дітей або 2,5 мг/кг/хв (3,6 г/кг/добу) у доношених новонароджених.

Забезпечення вуглеводами повинно бути індивідуальним, особливо у новонароджених зі специфічними проблемами, наприклад, гіпо- або гіперглікемія, тяжка перинатальна асфіксія (оскільки супутня гіпоглікемія може посилити ураження головного мозку), гіперінсулінемія та новонароджені на (довгостроковому) ПЕХ з непереносимістю ліпідів або недостатнім фізичним розвитком. Нарешті, ці твердження та рекомендації не застосовуються до новонароджених та дітей із (або підозрою) метаболічним розладом.

Вимірювання рівня глюкози в крові. Контроль глюкози в крові починається з вимірювання рівня глюкози в крові. Ці вимірювання повинні бути точними та доступними для чергових медсестер та лікарів біля ліжка пацієнта. Через використання капілярної крові, анемії та препаратів, що перешкоджають ферментативній реакції вимірювання глюкози в крові, таких як аскорбінова кислота та ацетамінофен, точність ручних глюкометрів є меншою у тяжких хворих [56]. У тяжкохворих пацієнтів рівень глюкози в крові може бути вимірний найточніше в артеріальній крові за допомогою газоаналізаторів крові [57-59]. У пацієнтів, у яких не можливо набрати артеріальну кров, можуть застосовуватися портативні глюкометри крові [58, 60].

У новонароджених немовлят досі викликає занепокоєння щодо точності портативних глюкометрів [60-62]. Факторами, що впливають на вимірювання глюкози, є (серед іншого) високий рівень гемоглобіну та високий рівень білірубину [62-64]. Незважаючи на це, портативні глюкометри часто використовуються у щоденній клінічній практиці, оскільки вони дають дуже швидкі результати. Стандартне лабораторне тестування не є кращим через затримку з отриманням результату та можливість хибно низьких результатів через постійний гліколіз у зразку, якщо нехтувати відповідними попередніми аналітичними рекомендаціями [65]. В даний час найкращий метод, що поєднує швидкі результати та точність, забезпечують аналізатори газів крові з модулями глюкози для вимірювання глюкози в крові у новонароджених [66, 67].

Гіперглікемія. У недоношених дітей найпоширенішим визначенням гіперглікемії є рівень глюкози в крові, що перевищує 10 ммоль/л (180 мг/дл) [68], і це пов'язано зі збільшенням захворюваності [69-73]. Терапія інсуліном у недоношених дітей ефективна при лікуванні або профілактиці гіперглікемії, але також призводить до збільшення частоти гіпоглікемії. Немає даних про те, щоб рекомендувати суворий контроль рівня глюкози в крові у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених [74]. Отже, інсулінотерапія з низькою стартовою дозою є переважною і лише тоді, коли підбір швидкості інфузії глюкози недостатній для контролю гіперглікемії новонароджених [75, 76].

У тяжкохворих дітей гіперглікемія постійно асоціюється із збільшенням захворюваності та смертності [77-81]. Діти, які обмежені в ентеральному харчуванні, з гіперглікемією мають більший ризик смертності, ніж ті пацієнти, які нормально харчуються [82]. Визначення гіперглікемії коливається від рівня глюкози в крові вище 7 ммоль/л (126 мг/дл) [83] до рівня вище 8,3 ммоль/л (150 мг/дл) [84]. Проспективне РКД довело, що строгий контроль рівня глюкози

в крові від 2,8 до 4,4 ммоль/л (50-80 мг/дл) у немовлят та від 3,9 до 5,6 ммоль/л (70-100 мг/дл) у дітей, зменшили захворюваність на внутрішньолікарняні інфекції, скоротили тривалість перебування в реанімації та знизили рівень смертності [85]. Однак, 1/4 дітей у групі втручання зазнала принаймні одного епізоду гіпоглікемії нижче 2,2 ммоль/л (40 мг/дл) [86]. Контроль рівня глюкози в крові дещо вищої за цільовий діапазон, згідно дослідженням Vlasselaers et al. не призвело до кращого результату в багатоцентрових дослідженнях, порівняно з контрольною групою, в якій лікування інсуліном розпочинали лише у разі надмірної гіперглікемії [87, 88]. Мета-аналіз цих чотирьох досліджень показав, що жорсткий контроль рівня глюкози в крові у тяжкохворих дітей не зменшує смертність, а зменшує кількість нових інфекцій. Проте жорсткий контроль рівня глюкози в крові суттєво пов'язаний із більшою частотою гіпоглікемії [89].

Гіпоглікемія. У тяжкохворих дітей гіпоглікемія визначається як рівень глюкози в крові нижче 2,8 ммоль/л (50 мг/дл) [90] або нижче 3,3 ммоль/л (60 мг/дл) [91]. Недавній систематичний огляд та мета-аналіз запропонував визначити гіпоглікемію як 2,2-2,5 ммоль/л (<40-45 мг/дл) у новонароджених та 3,3-3,6 ммоль/л (<60-65 мг/дл) у дітей [91]. Зв'язок між гіпоглікемією та ризиком смертності менш надійний у тяжкохворих дітей, оскільки тяжкість захворювання та вік можуть бути важливими факторами [90, 92]. Також довгострокові наслідки короткого епізоду гіпоглікемії, що не пов'язана з клінічними ознаками, залишаються невизначеними. Через чотири роки після дослідження, яке включало моніторинг рівня глюкози в крові та впливу гіпоглікемії, у дітей, які не зазнали строгого контролю рівня глюкози в крові, не виявили порушення нейрокогнітивного розвитку [92]. Дослідження впливу гіпоглікемії у постнатальному періоді на подальший нейророзвиток в основному мають низьку методологічну якість і дотепер не можуть дати достовірних оцінок [93]. У недоношених новонароджених велике когортне дослідження повідомляло про порушення моторного та когнітивного розвитку через 18 місяців [94], але не виявило відмінностей у прогресі розвитку або фізичних недоліків через 15 років після повторного низького рівня глюкози в крові (<2,5 ммоль/л) впродовж перших 10 днів після народження [95]. У більш недавньому когортному дослідженні неонатальна (>35 тижнів) гіпоглікемія не була пов'язана з порушенням неврологічного результату протягом двох років при лікуванні для підтримки концентрації глюкози в крові щонайменше 2,6 ммоль/л (47 мг/дл) [96]. У недоношених новонароджених рекомендованими базовими пороговими концентраціями глюкози в крові, при яких клініцисти повинні розглянути можливість втручання, є: одноразове вимірювання рівня глюкози в крові <1 ммоль/л (18 мг/дл); рівень глюкози в крові <2 ммоль/л (36 мг/дл), який залишається нижче того ж значення при наступному вимірі; або одноразове вимірювання <2,5 ммоль/л (45 мг/дл) у новонародженого з клінічними ознаками [97]. Безумовно, новонароджені з факторами ризику гіпоглікемії, такими як передчасні пологи, мала маса тіла та перинатальна асфіксія, потребують пильного контролю та контролю рівня глюкози в крові [98].

Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline (2020)

Забезпечити потреби новонародженої дитини у **вуглеводах**:

- якщо ПЕХ розпочинають в перші 4 дні життя: початкова доза для передчасно народжених дітей – 6-9 г/кг/добу; поступово (у середньому, протягом 3-4 днів) збільшувати дозу до 9-16 г/кг/добу; для доношених новонароджених в перший день життя мінімальний рівень споживання глюкози становить 4 г/кг/добу;
- якщо ПЕХ призначають після 4 дня життя: 9-16 г/кг/добу;
- у гострому періоді тяжких захворювань призначати вуглеводи відповідно до рекомендацій для першого дня.

Літературні джерела

- [1] Kalhan SC, Kilic I. Carbohydrate as nutrient in the infant and child: range of acceptable intake. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(Suppl. 1):S94e100.
- [2] Lang CH, Frost RA, Vary TC. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(2): E453e9.
- [3] Magnoni S, Tedesco C, Carbonara M, Pluderi M, Colombo A, Stocchetti N. Relationship between systemic glucose and cerebral glucose is preserved in patients with severe traumatic brain injury, but glucose delivery to the brain may become limited when oxidative metabolism is impaired: implications for glycemic control. *Crit Care Med* 2012;40(6):1785e91.
- [4] Vespa P, McArthur DL, Stein N, Huang SC, Shao W, Filippou M, et al. Tight glycemic control increases metabolic distress in traumatic brain injury: a randomized controlled within-subjects trial. *Crit Care Med* 2012;40(6):1923e9.
- [5] Suresh D, Athanassaki I, Jeha GS, Heptulla RA. Total parenteral nutrition associated with severe insulin resistance following hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemophagocytic syndrome: report on two cases. *Pediatr Diabetes* 2010;11(1):70e3.
- [6] Verbruggen SC, Schierbeek H, Coss-Bu J, Joosten KF, Castillo L, van Goudoever JB. Albumin synthesis rates in post-surgical infants and septic adolescents; influence of amino acids, energy, and insulin. *Clin Nutr* 2011;30(4):469e77.
- [7] Geukers VG, Li Z, Ackermans MT, Bos AP, Jinfeng L, Sauerwein HP. High-carbohydrate/low-protein-induced hyperinsulinemia does not improve protein balance in children after cardiac surgery. *Nutrition* 2012;28(6):644e50.
- [8] Robin AP, Carpentier YA, Askanazi J, Nordenstrom J, Kinney JM. Metabolic consequences of hypercaloric glucose infusions. *Acta Chir Belg* 1981;80(2e3): 133e40.
- [9] Koretz RL, Lipman TO, Klein S, American Gastroenterological A. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001;121(4):970e1001.
- [10] Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):219e26.
- [11] Elwyn DH, Askanazi J, Kinney JM, Gump FE. Kinetics of energy substrates. *Acta Chir Scand Suppl* 1981;507:209e19.
- [12] Talpers SS, Romberger DJ, Bunce SB, Pingleton SK. Nutritionally associated increased carbon dioxide production. Excess total calories vs high proportion of carbohydrate calories. *Chest* 1992;102(2):551e5.
- [13] Askanazi J, Weissman C, LaSala PA, Milic-Emili J, Kinney JM. Effect of protein intake on ventilatory drive. *Anesthesiology* 1984;60(2):106e10.
- [14] Rodriguez JL, Askanazi J, Weissman C, Hensle TW, Rosenbaum SH, Kinney JM. Ventilatory and metabolic effects of glucose infusions. *Chest* 1985;88(4): 512e8.

- [15] Burke JF, Wolfe RR, Mullany CJ, Mathews DE, Bier DM. Glucose requirements following burn injury. Parameters of optimal glucose infusion and possible hepatic and respiratory abnormalities following excessive glucose intake. *Ann Surg* 1979;190(3):274e85.
- [16] Tulikoura I, Huikuri K. Morphological fatty changes and function of the liver, serum free fatty acids, and triglycerides during parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol* 1982;17(2):177e85.
- [17] Aarsland A, Chinkes D, Wolfe RR. Contributions of de novo synthesis of fatty acids to total VLDL-triglyceride secretion during prolonged hyperglycemia/hyperinsulinemia in normal man. *J Clin Invest* 1996;98(9):2008e17.
- [18] Klein CJ, Stanek GS, Wiles 3rd CE. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc* 1998;98(7):795e806.
- [19] Schwarz JM, Neese RA, Turner S, Dare D, Hellerstein MK. Short-term alterations in carbohydrate energy intake in humans. Striking effects on hepatic glucose production, de novo lipogenesis, lipolysis, and whole-body fuel selection. *J Clin Invest* 1995;96(6):2735e43.
- [20] Hudgins LC, Hellerstein M, Seidman C, Neese R, Diakun J, Hirsch J. Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Invest* 1996;97(9):2081e91.
- [21] Agius L. High-carbohydrate diets induce hepatic insulin resistance to protect the liver from substrate overload. *Biochem Pharmacol* 2013;85(3):306e12.
- [22] Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;45(7):1169e96.
- [23] Chien JY, Jerng JS, Yu CJ, Yang PC. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;33(8):1688e93.
- [24] Vermont CL, den Brinker M, Kakeci N, de Kleijn ED, de Rijke YB, Joosten KF, et al. Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005;33(7):1610e5.
- [25] Preissig CM, Rigby MR. Hyperglycaemia results from beta-cell dysfunction in critically ill children with respiratory and cardiovascular failure: a prospective observational study. *Crit Care* 2009;13(1):R27.
- [26] Verbruggen SC, Coss-Bu J, Wu M, Schierbeek H, Joosten KF, Dhar A, et al. Current recommended parenteral protein intakes do not support protein synthesis in critically ill septic, insulin-resistant adolescents with tight glucose control. *Crit Care Med* 2011;39(11):2518e25.
- [27] Vlaardingbroek 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). 638e44 e1e5.
- [28] Macfie J, Smith RC, Hill GL. Glucose or fat as a nonprotein energy source? A controlled clinical trial in gastroenterological patients requiring intravenous nutrition. *Gastroenterology* 1981;80(1):103e7.
- [29] Pineault M, Chessex P, Bisailon S, Brisson G. Total parenteral nutrition in the newborn: impact of the quality of infused energy on nitrogen metabolism. *AmJ Clin Nutr* 1988;47(2):298e304.
- [30] Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working G, et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(Suppl. 2):S1e87.
- [31] de Betue CT, Verbruggen SC, Schierbeek H, Chacko SK, Bogers AJ, van Goudoever JB, et al. Does a reduced glucose intake prevent hyperglycemia in children early after cardiac surgery? A randomized controlled crossover study. *Crit Care* 2012;16(5):R176.
- [32] Verbruggen SC, de Betue CT, Schierbeek H, Chacko S, van Adrichem LN, Verhoeven J, et al. Reducing glucose infusion safely prevents hyperglycemia in post-surgical children. *Clin Nutr* 2011;30(6):786e92.

- [33] Dylewski ML, Baker M, Prelack K, Weber JM, Hursey D, Lydon M, et al. The safety and efficacy of parenteral nutrition among pediatric patients with burn injuries. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(3):e120e5.
- [34] Vanhorebeek I, Verbruggen S, Casaer MP, Gunst J, Wouters PJ, Hanot J, et al. Effect of early supplemental parenteral nutrition in the paediatric ICU: a preplanned observational study of post-randomisation treatments in the PEPaNIC trial. *Lancet Respir Med* 2017 Jun;5(6):475e83. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30186-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30186-8). Epub 2017 May 15.
- [35] Van Puffelen E, Vanhorebeek I, Joosten KF, Wouters PJ, Van den Berghe G, Verbruggen SC. Early versus late parenteral nutrition in critically ill, term neonates: a preplanned secondary subgroup analysis of the PEPaNIC multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2(7):505e515.
- [36] Van Puffelen E, Polinder S. Cost-effectiveness study of early versus late parenteral nutrition in critically ill children (PEPaNIC): preplanned secondary analysis of a multicentre randomised controlled trial. *Crit Care* 2018 Jan 15;22(1):4. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1936-2>.
- [37] Fizez T, Kerklaan D, Verbruggen S, Vanhorebeek I, Verstraete S, Tibboel D, et al. Impact of withholding early parenteral nutrition completing enteral nutrition in pediatric critically ill patients (PEPaNIC trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:202.
- [38] Fizez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med* 2016;374(12):1111e22.
- [39] Van Kempen AA, Romijn JA, Ruiter AF, Ackermans MT, Endert E, Hoekstra JH, et al. Adaptation of glucose production and gluconeogenesis to diminishing glucose infusion in preterm infants at varying gestational ages. *Pediatr Res* 2003;53(4):628e34.
- [40] Kalhan SC, Parimi P, Van Beek R, Gilfillan C, Saker F, Gruca L, et al. Estimation of gluconeogenesis in newborn infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281(5):E991e7.
- [41] Chacko SK, Sunehag AL. Gluconeogenesis continues in premature infants receiving total parenteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(6):F413e8.
- [42] Chacko SK, Ordonez J, Sauer PJ, Sunehag AL. Gluconeogenesis is not regulated by either glucose or insulin in extremely low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr* 2011;158(6):891e6.
- [43] 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):791e800.
- [44] 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):E723e30.
- [45] van Kempen AA, Romijn JA, Ruiter AF, Endert E, Weverling GJ, Kok JH, et al. Alanine administration does not stimulate gluconeogenesis in preterm infants. *Metab Clin Exp* 2003;52(8):945e9.
- [46] van Kempen AA, Ackermans MT, Endert E, Kok JH, Sauerwein HP. Glucose production in response to glucagon is comparable in preterm AGA and SGA infants. *Clin Nutr* 2005;24(5):727e36.
- [47] Cowett RM, Oh W, Schwartz R. Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. *J Clin Invest* 1983;71(3):467e75.
- [48] Lafeber HN, Sulkers EJ, Chapman TE, Sauer PJ. Glucose production and oxidation in preterm infants during total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1990;28(2):153e7.
- [49] Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res* 2007;68(6):265e71. 2342 D. Mesotten et al. / *Clinical Nutrition* 37 (2018) 2337e2343
- [50] Forsyth JS, Crighton A. Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. I. Energy expenditure and respiratory quotient of ventilated and non-ventilated infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73(1):F4e7.

[51] Sauer PJ, Van Aerde JE, Pencharz PB, Smith JM, Swyer PR. Glucose oxidation rates in newborn infants measured with indirect calorimetry and [U-13C] glucose. *Clin Sci* 1986;70(6):587e93.

[52] Jones MO, Pierro A, Hammond P, Nunn A, Lloyd DA. Glucose utilization in the surgical newborn infant receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1993;28(9):1121e5.

[53] Nose O, Tipton JR, Ament ME, Yabuuchi H. Effect of the energy source on changes in energy expenditure, respiratory quotient, and nitrogen balance during total parenteral nutrition in children. *Pediatr Res* 1987;21(6):538e41.

[54] Sheridan RL, Yu YM, Prelack K, Young VR, Burke JF, Tompkins RG. Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children: a stable isotope study. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22(4):212e6.

[55] Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(6):1827e34.

[56] Scott MG, Bruns DE, Boyd JC, Sacks DB. Tight glucose control in the intensive care unit: are glucose meters up to the task? *Clin Chem* 2009;55(1):18e20.

[57] Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005;33(12):2778e85.

[58] Finfer S, Wernerman J, Preiser JC, Cass T, Desai T, Hovorka R, et al. Clinical review: consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults. *Crit Care* 2013;17(3):229.

[59] Inoue S, Egi M, Kotani J, Morita K. Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care* 2013;17(2):R48.

[60] Beardsall K. Measurement of glucose levels in the newborn. *Early Hum Dev* 2010;86(5):263e7.

[61] Woo HC, Tolosa L, El-Metwally D, Viscardi RM. Glucose monitoring in neonates: need for accurate and non-invasive methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(2):F153e7.

[62] Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(8):1135e40.

[63] Kaplan M, Blondheim O, Alon I, Eylath U, Trestian S, Eidelman AI. Screening for hypoglycemia with plasma in neonatal blood of high hematocrit value. *Crit Care Med* 1989;17(3):279e82.

[64] Jain R, Myers TF, Kahn SE, Zeller WP. How accurate is glucose analysis in the presence of multiple interfering substances in the neonate? (glucose analysis and interfering substances). *J Clin Lab Anal* 1996;10(1):13e6.

[65] Hagvik J. Comment on: Bellini C, Serra G, Risso D, Mazzella M, Bonioli E. Reliability assessment of glucose measurement by HemoCue analyser in a neonatal intensive care unit. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(11):1549e54. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(5):729e30.

[66] Newman JD, Pecache NS, Barfield CP, Balazs ND. Point-of-care testing of blood glucose in the neonatal unit using the AVL Omni 9 analyser. *Ann Clin Biochem* 2002;39(Pt 5):509e12.

[67] Peet AC, Kennedy DM, Hocking MD, Ewer AK. Near-patient testing of blood glucose using the Bayer Rapidlab 860 analyser in a regional neonatal unit. *Ann Clin Biochem* 2002;39(Pt 5):502e8.

[68] Alsweiler JM, Kuschel CA, Bloomfield FH. Survey of the management of neonatal hyperglycaemia in Australasia. *J Paediatr Child Health* 2007;43(9):632e5.

[69] Ramel SE, Long JD, Gray H, Durrwachter-Erno K, Demerath EW, Rao R. Neonatal hyperglycemia and diminished long-term growth in very low birth weight preterm infants. *J Perinatol* 2013;33(11):882e6.

[70] Auerbach A, Eventov-Friedman S, Arad I, Peleg O, Bdolah-Abram T, Bar-Oz B, et al. Long duration of hyperglycemia in the first 96 hours of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Pediatr* 2013;163(2):388e93.

- [71] van der Lugt NM, Smits-Wintjens VE, van Zwieten PH, Walther FJ. Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study. *BMC Pediatr* 2010;10:52.
- [72] Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr* 2010;157(5): 715e9 e1e3.
- [73] Alaedeen DI, Walsh MC, Chwals WJ. Total parenteral nutrition-associated hyperglycemia correlates with prolonged mechanical ventilation and hospital stay in septic infants. *J Pediatr Surg* 2006;41(1):239e44.
- [74] Ogilvy-Stuart AL, Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(2):F126e31.
- [75] Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, van Weissenbruch M, et al. Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2008;359(18):1873e84.
- [76] Alsweiler JM, Harding JE, Bloomfield FH. Tight glycemic control with insulin in hyperglycemic preterm babies: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012;129(4):639e47.
- [77] Cochran A, Scaife ER, Hansen KW, Downey EC. Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. *J Trauma* 2003;55(6):1035—8.
- [78] Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 2006;118(1):173-9.
- [79] Nayak PP, Davies P, Narendran P, Laker S, Gao F, Gough SC, et al. Early change in blood glucose concentration is an indicator of mortality in critically ill children. *Intensive Care Med* 2013;39(1):123-8.
- [80] Ognibene KL, Vawdrey DK, Biagas KV. The association of age, illness severity, and glycemic status in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(6):e386-90.
- [81] Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CL, Helfaer MA, Nadkarni V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(4): 329-36.
- [82] Leite HP, de Lima LF, de Oliveira Iglesias SB, Pacheco JC, de Carvalho WB. Malnutrition may worsen the prognosis of critically ill children with hyperglycemia and hypoglycemia. *J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(3):335—41.
- [83] Kyle UG, Coss Bu JA, Kennedy CE, Jefferson LS. Organ dysfunction is associated with hyperglycemia in critically ill children. *Intensive Care Med* 2010;36(2): 312-20.
- [84] Preissig CM, Rigby MR. A disparity between physician attitudes and practice regarding hyperglycemia in pediatric intensive care units in the United States: a survey on actual practice habits. *Crit Care* 2010;14(1):R11.
- [85] Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009;373(9663):547—56.
- [86] Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, Finnerty CC, Mlcak R, Lee JO, et al. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(3):351-9.
- [87] Agus MS, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, et al. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med* 2012;367(13):1208-19.
- [88] Macrae D, Grieve R, Allen E, Sadique Z, Morris K, Pappachan J, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med* 2014;370(2):107-18.
- [89] Srinivasan V, Agus MS. Tight glucose control in critically ill children—a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes* 2014;15(2):75—83.
- [90] Faustino EV, Bogue CW. Relationship between hypoglycemia and mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(6):690-8.

- [91] Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(4):361-6.
- [92] Mesotten D, Gielen M, Sterken C, Claessens K, Hermans G, Vlasselaers D, et al. Neurocognitive development of children 4 years after critical illness and treatment with tight glucose control: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2012;308(16):1641-50.
- [93] Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics* 2006;117(6):2231-43.
- [94] Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988;297(6659):1304-8.
- [95] Tin W, Brunskill G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent "hypoglycemia" in preterm infants. *Pediatrics* 2012;130(6):e1497—503.
- [96] McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *N Engl J Med* 2015;373:1507-18.
- [97] Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: a continuing debate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19(1):27-32.
- [98] Zhou W, Yu J, Wu Y, Zhang H. Hypoglycemia incidence and risk factors assessment in hospitalized neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(4):422-5.

4. Забезпечення потреб новонароджених в амінокислотах ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids (2018)

Загальні рекомендації щодо призначення амінокислот під час парентерального харчування

1. У недоношених немовлят для досягнення анаболічного стану постачання амінокислот повинно починатися з першого постнатального дня у дозуванні щонайменше 1,5 г/кг/день (*LOE 1 ++, RG A, безперечна рекомендація*).

2. У недоношених немовлят парентеральний прийом амінокислот з другого постнатального дня і надалі повинен становити від 2,5 г/кг/ до 3,5 г/кг /день і повинен супроводжуватися споживанням >65 ккал/кг/день (небілкового походження) і адекватним прийомом поживних мікроелементів (*LOE 1+, RG A, безперечна рекомендація*).

3. У недоношених новонароджених парентеральне введення амінокислот понад 3,5 г/кг/день слід призначати лише в рамках клінічних випробувань (*LOE 2+, RG 0, умовна рекомендація*).

4. У доношених новонароджених у стабільному стані, для уникнення негативного азотистого балансу, необхідне призначення амінокислот щонайменше 1,5 г/кг/день, тоді як максимальне споживання амінокислот не повинно перевищувати 3,0 г/кг/день (*LOE 1+, RG B, безперечна рекомендація*).

5. У критично хворих доношених новонароджених можна відмовитись від парентерального харчування, в тому числі введення амінокислот впродовж одного тижня, за умови надання поживних мікроелементів (*LOE 1+, RG B, умовна рекомендація*).

6. У новонароджених та дітей у стабільному стані, для уникнення негативного балансу є необхідним призначення амінокислот щонайменше 1,0 г/кг/день (*LOE 1-, середня якість, RG B, безперечна рекомендація*).

7. Біодоступний цистеїн (50-75 мг/кг/день) слід призначати недоношеним новонародженим. Більш високі дозування не покращують результати (*LOE 1+, RG B, умовна рекомендація*).

8. У недоношених дітей споживання тирозину має бути щонайменше 18 мг/кг на добу (*LOE 2 ++, RG B, умовна рекомендація*).

9. У доношених немовлят є доцільним споживання 94 мг тирозину/кг тирозину на день (*LOE 1+, RG B, умовна рекомендація*).

10. Для профілактики НЕК (некротизуючого ентероколіту) у недоношених немовлят можна додатково призначати аргінін (*LOE: 1-, RG B, умовна рекомендація*).

Білки є основними структурними та функціональними компонентами всіх клітин в організмі. Вони складаються з ланцюгів амінокислотних субодиниць, з'єднаних пептидними зв'язками. Довжина ланцюга коливається від двох амінокислот (АК) до тисяч, а молекулярні маси, відповідно, коливаються від сотень до сотень тисяч дальтон. З точки зору харчування важливим аспектом білка є його амінокислотний склад. Деякі АК класифікуються як есенціальні (незамінні). Це АК, які не можуть бути синтезовані людьми і, отже, повинні бути забезпечені в раціоні або парентеральному розчині (*Додаток 3*). Замінні

амінокислоти можна синтезувати з інших амінокислот або інших попередників. Деякі АК класифікуються як частково замінні. Ці АК можна синтезувати з інших АК, проте за певних обставин їх синтез є обмеженим.

Загальна потреба у амінокислотах при парентеральному харчуванні. Потреба в АК нижче у немовлят та дітей на ПЕХ, ніж у немовлят на ентеральному харчуванні, оскільки оминається кишечник. Дослідження у немовлят (ним передували дослідження поросят) та дітей демонструють, що окремі АК утилізуються кишечником з різною швидкістю. [11-16]. Рівні поглинання та утилізація кишечником окремих АК широко варіюють та змінюються з віком. Утилізація лейцину на першому метаболічному етапі (кишкова та печінкова утилізація) у дітей старшого віку становить 24% [17], тоді як у недоношених дітей вона становить приблизно 50% спожитого з їжею лейцину [18]. Кишкова утилізація лізину становить приблизно 20% споживання [12], тоді як у недоношених дітей утилізується 50% глутаміну [18].

У доношених немовлят є доцільним споживання 94 мг тирозину/кг тирозину на день. Не потрібно додатково призначати введення глутаміну у немовлят та дітей віком до двох років. Таурин повинен бути частиною амінокислотних розчинів для немовлят та дітей, хоч і не має твердих рекомендацій щодо доцільних нижніх або верхніх меж призначення. (LOE 1-, RG B, умовна рекомендація). Застосування аргініну може бути використане для профілактики некротизуючого ентероколіту (НЕК) у недоношених немовлят.

Таким чином, загальна потреба в АК у дітей, які отримують ПЕХ, є нижчою, ніж у дітей на ЕХ, проте в кишковій утилізації окремих АК існують значні розбіжності. Окрім утилізації кишківником, ряд амінокислот також метаболізується і перетворюється на інші АК в кишечнику та/або печінці на першому метаболічному етапі. Оминання кишечника знизить системну доступність цих АК і таким чином підвищить парентеральні вимоги. До того ж, спожиті фенілаланін і метіонін відповідно перетворюються на тирозин і цистеїн, при цьому вірогідно, що парентерально введені фенілаланін і метіонін конвертуються у меншій мірі. В кишечнику виробляються системно активні пептиди (наприклад, sIgA), і дослідження на тваринах показують, що для спеціального синтезу білка в кишечнику використовуються переважно спожиті АК (а не АК, які постачаються кишці з системної циркуляції) [19].

Недоношені новонароджені. Для гарантії утилізації АК як правило, рекомендується дотримання наступного співвідношення: 30-40 ккал на 1 г АК. Оптимальне споживання глюкози та ліпідів при різних прийомах парентеральних АК, які б максимізували приріст протеїну та зростання у недоношених новонароджених, визначено не було [20, 21].

Раннє призначення амінокислот. Базуючись на останніх даних літератури, споживання АК повинно починатися з 1-ого дня життя або, навіть краще, якомога швидше після народження, для уникнення «метаболічного шоку», викликаного перериванням безперервного годування, що відбувалося внутрішньоутробно. Раннє введення АК у недоношених немовлят призводить до збільшення синтезу білка без втрат через протеоліз [22]. Кілька досліджень, що оцінюють введення АК безпосередньо після народження, виявили позитивний

баланс азоту, розрахований як різниця між споживанням азоту та оцінкою втрати азоту в сечі [23-26]. Відповідно до цих висновків було встановлено позитивну кореляцію між збільшенням кількості споживання АК та поліпшенням балансу азоту [26-29]. Кілька досліджень саме розглянули вплив раннього введення АК на зростання за короткий час [30-33], а в деяких, раніше згаданих дослідженнях, зростання реєструвалося як вторинний результат [26, 27, 34]. Загалом, раннє введення АК, у порівнянні з застосуванням лише глюкози, корелює з поліпшенням зростання за короткий час. Набагато менше відомо про вплив на більш довгострокові наслідки, такі як зростання і нейророзвиток. Poindexter та його колеги в когортному дослідженні [33] виявили суттєве покращення параметрів росту у немовлят 36-тижневого постменструального віку, які отримували рано призначені АК, але різниці у зростанні або нейророзвитку у 18 місяців коригованого віку (КВ) виявлено не було. Стівенс та його колеги [35] повідомили про ретроспективний аналіз 150 новонароджених та встановили позитивну асоціацію між споживанням білка в 1-й тиждень життя та оцінками за індексом психічного розвитку Бейлі у 18 місяців КВ. Ван ден Аккер і співробітники не виявили різниці в темпі росту, але виявили перевагу у нейророзвитку у хлопчиків дворічного КВ, які отримували АК з 1-го дня життя, порівняно з тими, хто отримував лише глюкозу [36].

Не було повідомлень про шкідливий метаболічний ефект початку введення АК від народження і надалі [25, 27, 28, 37]. Деякі дослідники не виявили більш високих концентрацій сечовини у пацієнтів із призначеними АК у високих дозах [29, 38-40], в той час як інші виявили позитивну кореляцію між споживанням АК та підвищенням вмісту сечовини в крові [20, 25, 41, 42], що свідчить про більшу пропорцію окислених АК. Це нагадує внутрішньоматкову ситуацію, в якій АК також використовуються як джерело енергії, а підвищення рівня сечовини в крові не слід трактувати як ознаку непереносимості, а скоріше як відображення окислення. Безпечний рівень сечовини в крові у недоношених дітей все ще має бути визначений, і насправді частота метаболічного ацидозу не пов'язана з надходженням АК [41, 43].

Високі та низькі рівні споживання амінокислот. Найбільш поширеним способом для оцінки потреб АК є кількість, необхідна для досягнення позитивного балансу азоту. Дослідження показують, що середнє споживання 0,9-2,65 г/кг/добу може призвести до позитивного балансу азоту, при цьому споживання енергії становитиме 30 ккал/кг/добу. Вивчення балансу азоту маленьких, часто нестабільних недоношених протягом перших днів життя є дуже складним завданням. Більшість з них не перебуває у стійкому стані, і вивчення балансу азоту часто некоректне через швидко зростаючі об'єми сечовини [41].

Рекомендації ESPGHAN 2005 року щодо парентерального харчування дітей [44] рекомендовані мінімальне споживання амінокислот 1,5 г/кг/добу для запобігання негативному балансу азоту, і максимум 4 г/кг/добу, згідно з даними, що до 3,3-3,9 г/кг/добу здавалося, добре переноситься. Досі є обмежені докази збільшення кількості прийому АК понад 2,5 г/кг/добу асоціюється з більш сприятливим результатом. Досліджено вплив зростання споживання різних амінокислот при парентеральному харчуванні у нерандомізованих дослідженнях

[28, 31, 45] або як вторинний аналіз досліджень, призначених для інших цілей [33, 46]. Інші дослідження оцінювали різні схеми споживання білка з різною небілковою енергією або в різні терміни введення [21, 27, 40, 47, 48].

До теперішнього часу було проведено лише декілька РКД для порівняння виключно впливу підвищення кількості АК в ПЕХ на ріст та нейророзвиток у недоношених немовлят. У дослідженні, проведеному Кларком та ін. [49], було рандомізовано 122 пацієнти для споживання добавки АК у максимальному дозуванні відповідно 2,5 або 3,5 г/кг/добу. На 28 день зростання було практично ідентичним між групами лікування та контролю. У дослідженні Burattini та співавт. [41] було рандомізовано 114 новонароджених з надзвичайно малою масою тіла (НММТ) при народженні для призначення стандартного (2,5 г/кг/добу) і високого (4 г/кг/добу) споживання АК. Немовлята в групі втручання отримували додаткові 8 г/кг АК протягом перших десяти днів життя без істотної різниці у короткотерміновому та довгостроковому зростанні. Кілька інших досліджень розглянули зв'язок між дозою парентеральних АК та нейророзвитком. Stephens та співавт. виявили [35] у ретроспективному дослідженні немовлят з НММТ, що збільшення споживання протеїнів та енергії протягом першого тижня корелює зі значно вищою оцінкою психічного розвитку у 18 місяців. Blanco та співавтори [30, 46] у РКД показали нижчі показники психічного розвитку в 18 місяців у дітей з більш високим споживанням АК, проте різниця більше не була значною при наступній перевірці у 2-річному віці. Дослідження Blanco та співавт. було вторинним, спочатку воно було розроблено з метою зниження гіперкаліємії, і не призначалось для вивчення нейророзвитку. Останнім часом великі дослідження не спостерігали коротко- [50] або довготривалого сприятливого ефекту підвищення споживання АК на ранній стадії [51, 52]. Морган та співавтори показали поліпшення росту окружності голови за рахунок збільшення парентерального прийому АК та калорій, тому не можна робити жодного висновку щодо окремого впливу АК [21].

Варто відзначити, що деякі дослідження показали кращий контроль глюкози у дітей, які отримували АК/АК у вищих дозах [25, 40, 41]. Ці дані впливають із досліджень з невеликою кількістю пацієнтів і повинні бути інтерпретовані з обережністю. Споживання високих доз АК недоношеними новонародженими впливає на електролітний та мінеральний обмін [53, 54].

Доношені новонароджені. При парентеральному постачанні 2,4 г амінокислот/кг/добу у стабільних доношених новонароджених у післяопераційному періоді екскреція азоту з сечею становить 0,10-0,12 г N/кг/добу [55], що відповідає 0,6-0,8 г білка/кг/добу. Це приводить до позитивного балансу азоту приблизно 1,8 г/кг/добу.

У доношених новонароджених у стабільному стані, для уникнення негативного азотистого балансу необхідне призначення амінокислот щонайменше 1,5 г/кг/день, тоді як максимальне споживання амінокислот не повинно перевищувати 3,0 г/кг/день. У новонароджених та дітей у стабільному стані, для уникнення негативного балансу є необхідним призначення амінокислот щонайменше 1,0 г/кг/день (Додаток 3, п.4).

У стабільних доношених дітей, які отримують АК парентерально у дозуванні 2,5 г/кг/добу, спостерігають помірний, але позитивний білковий баланс (0,27 г/кг/добу) [56]. У аналогічній віковій групі Zlotkin рекомендував прийом білка 2,3-2,7 г/кг/добу, щоб досягти такої норми приросту маси тіла, як у доношених новонароджених, яких годували жіночим молоком [57]. Reynolds та співавтори показали покращений баланс азоту та лейцину у доношених дітей одразу після операції, які отримували 2,5 г/кг/добу у порівнянні з прийомом 1,5 г/кг/добу [58]. У критично хворих доношених новонароджених можна відмовитись від парентерального харчування, в тому числі введення амінокислот впродовж одного тижня, за умови надання поживних мікроелементів. Рекомендації щодо призначення АК новонародженим на ПЕХ представлено у Додатку 3, п.4.

Нещодавнє велике міжнародне багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження на 1440 тяжкохворих дітей, у тому числі доношених, (дослідження PERANIC) визначало, чи стратегія відмови від ПЕХ до 8 дня у ВІТ (пізні парентеральне харчування) клінічно перевершує ранній початок ПЕХ (розпочатого протягом 24 годин після госпіталізації) [59]. Показано, що відмова від ПЕХ протягом 1 тижня із внутрішньовенним введенням мікроелементів було клінічно кращим, ніж забезпечення раннього ПЕХ для доповнення недостатнього ентерального харчування. Без початкового ПЕХ значно зменшилися кількість нових інфекцій, тривалість ШВЛ, частота ниркової недостатності, а також підвищилась ймовірність скорішої виписки з ВІТ та лікарні.

Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline (2020)

Забезпечити потреби новонародженої дитини в білках:

Для передчасно народжених дітей:

- якщо ПЕХ розпочинають в перші 4 дні життя: початкова доза – 1,5-2,0 г/кг/добу; поступово (упродовж 3-4 днів) збільшувати дозу до 3,0-4,0 г/кг/добу;
- якщо ПЕХ призначають після 4 дня життя: 3,0-4,0 г/кг/добу.

Для доношених новонароджених:

- якщо ПЕХ розпочинають в перші 4 дні життя: початкова доза – 1,0-2,0 г/кг/добу; поступово (упродовж 3-4 днів) збільшувати дозу до 2,5-3,0 г/кг/добу;
- якщо ПЕХ призначають після 4 дня життя: 2,5-3,0 г/кг/добу.

Літературні джерела

1. Parenteral Nutrition Guidelines Working G, European Society for Clinical N, Metabolism, European Society of Paediatric Gastroenterology H, Nutrition, European Society of Paediatric R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR) - 7. Iron, minerals and trace elements. JPGN. 2005;41 Suppl 2:S39-46.

2. Brunton JA, Ball RO, Pencharz PB. Determination of amino acid requirements by indicator amino acid oxidation: applications in health and disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 1998;1(5):449-53.

3. Zello GA, Pencharz PB, Ball RO. Dietary lysine requirement of young adult males determined by oxidation of L-[1-13C]phenylalanine. *Am J Physiol.* 1993;264(4 Pt 1):E677-85.
4. Zello GA, Wykes LJ, Ball RO, Pencharz PB. Recent advances in methods of assessing dietary amino acid requirements for adult humans. *J Nutr.* 1995;125(12):2907-15.
5. Kim KI, McMillan I, Bayley HS. Determination of amino acid requirements of young pigs using an indicator amino acid. *Br J Nutr.* 1983;50(2):369-82.
6. Ball RO, Bayley HS. Tryptophan requirement of the 2.5-kg piglet determined by the oxidation of an indicator amino acid. *J Nutr.* 1984;114(10):1741-6.
7. Roberts SA, Ball RO, Moore AM, Filler RM, Pencharz PB. The effect of graded intake of glycyl-L-tyrosine on phenylalanine and tyrosine metabolism in parenterally fed neonates with an estimation of tyrosine requirement. *Pediatr Res.* 2001;49(1):111-9.
8. Courtney-Martin G, Chapman KP, Moore AM, Kim JH, Ball RO, Pencharz PB. Total sulfur amino acid requirement and metabolism in parenterally fed postsurgical human neonates. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(1):115-24.
9. Chapman KP, Courtney-Martin G, Moore AM, Ball RO, Pencharz PB. Threonine requirement of parenterally fed postsurgical human neonates. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):134-41.
10. Chapman KP, Courtney-Martin G, Moore AM, Langer JC, Tomlinson C, Ball RO, et al. Lysine requirement in parenterally fed postsurgical human neonates. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):958-65.
11. de Koning BA, van der Schoor SR, Wattimena DL, de Laat PC, Pieters R, van Goudoever JB. Chemotherapy does not influence intestinal amino acid uptake in children. *Pediatr Res.* 2007;62(2):195-9.
12. van der Schoor SR, Reeds PJ, Stellaard F, Wattimena JD, Sauer PJ, Buller HA, et al. Lysine kinetics in preterm infants: the importance of enteral feeding. *Gut.* 2004;53(1):38-43.
13. van der Schoor SR, Schierbeek H, Bet PM, Vermeulen MJ, Lafeber HN, van Goudoever JB, et al. Majority of dietary glutamine is utilized in first pass in preterm infants. *Pediatr Res.* 2010;67(2):194-9.
14. van der Schoor SR, Wattimena DL, Huijman J, Vermes A, van Goudoever JB. The gut takes nearly all: threonine kinetics in infants. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(4):1132-8.
15. Corpeleijn WE, Riedijk MA, Zhou Y, Schierbeek H, Huang Y, Chen C, et al. Almost all enteral aspartate is taken up in first-pass metabolism in enterally fed preterm infants. *Clin Nutr.* 2010;29(3):341-6.
16. Riedijk MA, de Gast-Bakker DA, Wattimena JL, van Goudoever JB. Splanchnic oxidation is the major metabolic fate of dietary glutamate in enterally fed preterm infants. *Pediatr Res.* 2007;62(4):468-73.
17. Kien CL, Horswill CA, Zipf WB, McCoy KS, Denne SC. Splanchnic uptake of leucine in healthy children and in children with cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1999;45(5 Pt 1):680-3.
18. Darmaun D, Roig JC, Auestad N, Sager BK, Neu J. Glutamine metabolism in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 1997;41(3):391-6.
19. Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, Jahoor F, Wykes L, Henry J, et al. Enteral glutamate is the preferential source for mucosal glutathione synthesis in fed piglets. *Am J Physiol.* 1997;273(2 Pt 1):E408-15.
20. 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 e1-5.
21. Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomised controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics.* 2014;133(1):e120-8.
22. Van den Akker CH, Te Braake FW, Wattimena DJ, Voortman G, Schierbeek H, Vermes A, et al. Effects of early amino acid administration on leucine and glucose kinetics in premature infants. *Pediatr Res.* 2006;59(5):732-5.
23. Anderson TL, Muttart CR, Bieber MA, Nicholson JF, Heird WC. A controlled trial of glucose versus glucose and amino acids in premature infants. *J Pediatr.* 1979;94(6):947-51.

24. van Lingen RA, van Goudoever JB, Luijendijk IH, Wattimena JL, Sauer PJ. Effects of early amino acid administration during total parenteral nutrition on protein metabolism in pre-term infants. *Clin Sci (Lond)*. 1992;82(2):199-203.
25. Te Braake FW, Van den Akker CH, Wattimena DJ, Huijmans JG, Van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr*. 2005;147(4):457-61.
26. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2004;24(8):482-6.
27. Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A, Shah PS. Safety and efficacy of early amino acids in preterm < 28 weeks gestation: prospective observational comparison. *J Perinatol*. 2006;26(12):749-54.
28. Porcelli P, Sisk P. Increased parenteral amino acid administration to extremely lowbirth-weight infants during early postnatal life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002;34:174-9.
29. Thureen P, Melara D, Fennessey P, Hay Jr. W. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatric Research*. 2003;53(1):24-32.
30. Blanco CL, Gong AK, Schoolfield J, Green BK, Daniels W, Liechty EA, et al. Impact of early and high amino acid supplementation on ELBW infants at 2 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):601-7.
31. Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK, Gulati P, Hayes J, Lore P, et al. Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol*. 2009;29(6):428-32.
32. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2006;26(7):436-42.
33. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA, National Institute of Child H, Human Development Neonatal Research N. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2006;148(3):300-5.
34. free. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr*. 2005;147(4):457-61.
35. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(5):1337-43.
36. van den Akker CH, te Braake FW, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB. Observational outcome results following a randomised controlled trial of early amino acid administration in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(6):714-9.
37. Saini J, MacMahon P, Morgan J, Kovar I. Early parenteral feeding of amino acids. *Archives of Disease in Childhood*. 1989;64(10 Spec No):1362-6.
38. van Lingen RA, van Goudoever JB, Luijendijk IH, Wattimena JL, Sauer PJ. Effects of early amino acid administration during total parenteral nutrition on protein metabolism in pre-term infants. *Clin Sci (Colch)*. 1992;82(2):199-203.
39. Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, Thureen PJ. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250 g. *J Perinatol*. 2005;25(2):130-3.
40. Ibrahim H. Aggressive early total parenteral nutrition in low-birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2004;24:482.
41. Burattini I, Bellagamba MP, Spagnoli C, D'Ascenzo R, Mazzoni N, Peretti A, et al. Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomised clinical trial. *J Pediatr*. 2013;163(5):1278-82 e1.
42. Blanco CL, Falck A, Green BK, Cornell JE, Gong AK. Metabolic responses to early and high protein supplementation in a randomised trial evaluating the prevention of hyperkalemia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2008;153(4):535-40.

43. Jadhav P, Parimi PS, Kalhan SC. Parenteral amino acid and metabolic acidosis in premature infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31(4):278-83.
44. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working G, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41 Suppl 2:S1-87.
45. Maggio L, Cota F, Gallini F, Lauriola V, Zecca C, Romagnoli C. Effects of high versus standard early protein intake on growth of extremely low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(1):124-9.
46. Blanco CL, Gong AK, Green BK, Falck A, Schoolfield J, Liechty EA. Early changes in plasma amino acid concentrations during aggressive nutritional therapy in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2011;158(4):543-8 e1.
47. Tan MJ, Cooke RW. Improving head growth in very preterm infants--a randomised controlled trial I: neonatal outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(5):F337-41.
48. 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):F4-11.
49. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR, Pediatric Amino Acid Study G. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomised, controlled trial. *Pediatrics.* 2007;120(6):1286-96.
50. Uthaya S, Liu X, Babalis D, Dore CJ, Warwick J, Bell J, et al. Nutritional Evaluation and Optimisation in Neonates: a randomised, double-blind controlled trial of amino acid regimen and intravenous lipid composition in preterm parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(6):1443-52.
51. Roelants JA, Vlaardingerbroek H, van den Akker CH, de Jonge RC, van Goudoever JB, Vermeulen MJ. Two-Year Follow-up of a Randomised Controlled Nutrition Intervention Trial in Very Low-Birth-Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016.
52. Bellagamba MP, Carmenati E, D'Ascenzo R, Malatesta M, Spagnoli C, Biagetti C, et al. One Extra Gram of Protein to Preterm Infants From Birth to 1800 g: A Single-Blinded Randomised Clinical Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(6):879-84
53. Rigo J, Senterre T. Intrauterine-like growth rates can be achieved with premixed parenteral nutrition solution in preterm infants. *J Nutr.* 2013;143(12 Suppl):2066S-70S.
54. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, De Felice C, Robillard PY, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants--it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One.* 2013;8(8):e72880.
55. Donnell SC, Lloyd DA, Eaton S, Pierro A. The metabolic response to intravenous medium-chain triglycerides in infants after surgery. *J Pediatr.* 2002;141(5):689-94.
56. Jones MO, Pierro A, Garlick PJ, McNurlan MA, Donnell SC, Lloyd DA. Protein metabolism kinetics in neonates: effect of intravenous carbohydrate and fat. *J Pediatr Surg.* 1995;30(3):458-62.
57. Zlotkin SH. Intravenous nitrogen intake requirements in full-term newborns undergoing surgery. *Pediatrics.* 1984;73(4):493-6.
58. Reynolds RM, Bass KD, Thureen PJ. Achieving positive protein balance in the immediate postoperative period in neonates undergoing abdominal surgery. *J Pediatr.* 2008;152(1):63-7.
59. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *N Engl J Med.* 2016;374(12):1111-22.

5. Забезпечення потреб новонароджених в ліпідах ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids (2018)

Рекомендації щодо застосування ліпідних емульсій для внутрішньовенного введення під час ПЕХ

1. У педіатричних пацієнтів ліпідні емульсії для внутрішньовенного введення (ЛЕВВ) повинні складати істотну частину парентерального харчування (ПЕХ) та застосовуватись самостійно або у доповненні до ентерального харчування (*LoE 1-, RG A, безперечна рекомендація*).

2. У недоношених немовлят застосування ліпідних емульсій можна розпочинати одразу після народження та не пізніше, ніж на другий день життя. У випадку відтермінування ентерального харчування, введення можна розпочинати разом з початком ПЕХ (*LoE 1-, RG A, безперечна рекомендація*).

3. У недоношених і доношених немовлят парентеральне введення ліпідів не повинно перевищувати 4 г/кг/день (*LoE 4, GPP, умовна рекомендація*).

4. З метою запобігання недостатності незамінних жирних кислот (НЖК) у недоношених немовлят можливе застосування такої дози ліпідної емульсії, щоб мінімальне споживання лінолевої кислоти (ЛК) становило 0,25 г/кг/день. Для всіх ліпідних емульсій для педіатричного застосування, зареєстрованих на даний момент, таке дозування ліпідної емульсії забезпечує достатнє споживання ліноленової кислоти (ЛНК) (*LoE 2-, RG -, безперечна рекомендація*).

5. З метою запобігання недостатності НЖК у доношених немовлят та дітей можливе застосування такої дози ліпідної емульсії, щоб мінімальне споживання ЛК становило 0,1 г/кг/день, що в свою чергу також забезпечує достатнє споживання ЛНК - стосується всіх ЛЕВВ для педіатричного застосування, зареєстрованих на даний момент (*LoE 3-4, RG 0, умовна рекомендація*).

6. У недоношених немовлят, новонароджених та старших дітей, які отримують нетривале ПЕХ, ЛЕВВ на основі очищеної соєвої олії (СО) можуть забезпечувати менш збалансоване харчування, ніж комплексні ЛЕВВ. Для ПЕХ тривалістю більше декількох днів потрібно припинити використання ЛЕВВ на основі очищеної СО та надати перевагу комплексним ЛЕВВ з або без рибу'ячої олії (РО) (*LoE 1-, RG A, умовна рекомендація*).

7. У недоношених немовлят ЛЕВВ повинні бути захищені затвердженими світлозахисними системами для внутрішньовенного введення (*LoE 1-, RG B, безперечна рекомендація*).

8. У немовлят та дітей потрібно надавати перевагу 20% ЛЕВВ (*LoE 1, RG B, безперечна рекомендація*).

9. У новонароджених, включаючи недоношених немовлят, звичайне використання ЛЕВВ повинно бути неперервним протягом 24 годин (*LoE 2+ +, RG B, умовна рекомендація*).

10. Педіатричним пацієнтам не потрібно вводити на регулярній основі одночасно з інфузіями ліпідів гепарин (*LoE 3-4, GPP, умовна рекомендація*).

11. Можливе додаткове застосування карнітину у педіатричних пацієнтів, які повинні отримувати ПЕХ довше, ніж 4 тижні або у недоношених немовлят на індивідуальній основі (*LoE 3-4, GPP, умовна рекомендація*).

12. У педіатричних пацієнтів з сепсисом рекомендовано частіше перевіряти концентрацію тригліцеридів у плазмі та змінювати дозування у випадку гіперліпідемії. Доза ЛЕВВ може бути знижена, але введення ліпідів можна продовжувати щонайменше у кількостях, що забезпечують мінімальну потребу у НЖК (*LoE 4, GPP, умовна рекомендація*).

13. У пацієнтів з тяжкою нез'ясованою тромбоцитопенією потрібно стежити за концентрацією рівня тригліцеридів сироватки крові, може бути доцільним зменшення дозування парентеральних ліпідів (*LoE 3-4, GPP, умовна рекомендація*).

14. Як частину профілактичних заходів щодо хвороби печінки, пов'язаної з ураженням кишківника (ХППКН) у педіатричних пацієнтів, потрібно розглянути доцільність припинення введення ЛЕВВ на основі СО, зменшення дози інших ЛЕВВ та/або використання комплексних ЛЕВВ з РО наряду з лікуванням і впливом на інші фактори ризику (*LoE 2+, RG B, безперечна рекомендація*).

15. Згідно зі звітами про випадки захворювань, використання ЛЕВВ на основі очищеної СО у педіатричних пацієнтів є небажаним для загального використання, але може використовуватись для короткочасного рятівного лікування у пацієнтів з прогресуванням ХППКН (*LoE 3-4, GPP, умовна рекомендація*).

16. У пацієнтів, які отримують ЛЕВВ, потрібен регулярний контроль за показниками цілісності та належного функціонування печінки, за рівнем тригліцеридів плазми або сироватки крові, та частіший контроль у випадках з визначеним ризиком гіперліпідемії (тобто у пацієнтів з введенням високих доз ліпідів або глюкози; з сепсисом, катаболізмом, у немовлят з надзвичайно малою масою при народженні) (*LoE 2-, RG B, безперечна рекомендація*).

17. Якщо концентрації рівня тригліцеридів плазми або сироватки крові під час інфузії перевищують 3 ммоль/л (265 мг/дл) у немовлят або 4,5 ммоль/л (400 мг/дл) у старших дітей, можливо доцільним є зменшення дозування ЛЕВВ (*LoE 4, GPP, умовна рекомендація*).

Інтенсивність дозування, кількість і тип ліпідів, що вводяться внутрішньовенно, є важливими аспектами ефективності та безпеки у новонароджених та дітей [1-3]. Ліпідні емульсії внутрішньовенного введення (ЛЕВВ) є незамінною частиною дитячого парентерального харчування (ПЕХ) у якості неуглеводних джерел енергії, що вводяться у вигляді ізо-осмолярного розчину у невеликому обсязі (2,0 ккал / мл при 20% ЛЕВВ або 1,1 ккал / мл з 10% ЛЕВВ через більш високий відносний вміст гліцерину). В загальному випадку у пацієнтів з повним парентеральним харчуванням рекомендується споживання за рахунок ліпідів від 25 до 50% непротеїнових калорій (також див. Розділ «Енергія» цих настанов). Ліпіди забезпечують незамінні жирні кислоти (НЖК) і допомагають постачанню ліпідорозчинних вітамінів А, D, Е та К.

Частинка ЛЕВВ метаболізується тим же метаболічним шляхом, що й природний хіломікрон. Тригліцериди гідролізуються ендотеліальною ліпопротеїновою ліпазою (ЛПЛ) [4]. Під час кровообігу частинки ЛЕВВ також обмінюються апопротеїнами і холестерином з ендogenousними ліпопротеїнами, перетворюючи таким чином початкову частинку ЛЕВВ у так звану залишкову частинку. Печінка швидко видаляє залишкові частинки ЛЕВВ, гідролізуючи їх за допомогою печінкової ліпази. Звільнені вільні жирні кислоти (ВЖК) можуть поглинатися суміжними тканинами або можуть циркулювати у зв'язці з альбуміном для поглинання іншими тканинами або печінкою. Швидкість гідролізу варіює залежно від типу тригліцеридного субстрату (наприклад, довжини ЖК, ступеня насичення, положення ЖК на гліцерині). На активність ЛПЛ впливають недоношеність, недостатність харчування, гіпоальбумінемія, метаболічний ацидоз, висока концентрація ліпідів у плазмі крові, в катаболічних станах активність може зменшуватись. Якщо ЛЕВВ вводиться зі швидкістю, що перевищує швидкість поглинання, концентрація тригліцеридів в плазмі підвищується і може спричинити негативні наслідки, включаючи перевантаження ретикуло-ендотеліальної системи. Якщо швидкість гідролізу перевищує швидкість, з якою поглинаються і окислюються звільнені ВЖК, концентрація ВЖК у плазмі також збільшиться, і може знизити активність ЛПЛ.

Типи ліпідних емульсій. 20% ліпідні емульсії (20% ЛЕ). У немовлят та дітей потрібно надавати перевагу 20% ЛЕВВ. ЛЕВВ на основі очищеної соєвої олії (ЛЕВВ-СО) широко використовуються вже протягом декількох десятиліть у дорослих, дітей та новонароджених. Надалі ЛЕВВ також створювалися на основі рослинних олій, доки не стали доступними новіші ЛЕВВ на основі риб'ячої олії (РО). У цих ЛЕВВ можна відзначити відмінності в походженні олії, складі ЖК, вмісті вітаміну Е (токоферолів) та фітостеролу.

ЛЕВВ-СО часто розглядаються в порівнянні з більш новими ЛЕВВ. ЛЕВВ-СО містять високу концентрацію НЖК (~60% усіх ЖК) із співвідношенням лінолевої кислоти (ЛК) (18:2 ω -6) до альфа-ліноленової кислоти (альфа-ЛНК) (18:3 ω -3) приблизно 8:1, але вони не містять достатньої кількості поліненасичених жирних кислот довгих ланцюгів (LC-PUFA) [5]. Крім того, ЛЕВВ-СО містять низьку кількість α -токоферолу, різновиду вітаміну Е з найбільшим антиоксидантним ефектом *in vivo* [6]. Низький вміст α -токоферолу додатково підвищує руйнівне перекисне окислення ліпідів при значному парентеральному надходженні ПНЖК [2].

У недоношених немовлят, новонароджених та старших дітей, які отримують нетривале ПЕХ, ЛЕВВ на основі очищеної соєвої олії (СО) можуть забезпечувати менш збалансоване харчування, ніж комплексні ЛЕВВ. Для ПЕХ тривалістю більше декількох днів потрібно припинити використання ЛЕВВ на основі очищеної СО та надати перевагу комплексним ЛЕВВ з або без риб'ячої олії (РО).

У критично хворих педіатричних пацієнтів ЛЕВВ повинні складати істотну частину ПЕХ. Перевага надається комплексним ЛЕВВ з або без РО. На основі доступних даних виникає важливе питання стосовно розрахунку часу надання ПЕХ-підтримки критично хворим дітям, але на основі цих даних не

можна визначити потенційний вплив часу застосування парентерального введення ліпідів на результати лікування.

Єдина доступна в даний час 20% ЛЕВВ на основі оливкової олії (ОО) / СО містить 80% ОО та 20% СО. Вона багата мононенасиченою олеїною кислотою (18:1 ω -9) [7] і має природно підвищене відношення вітаміну Е до ПНЖК, що призводить до покращення статусу вітаміну Е у пацієнтів-реципієнтів [1].

20% ЛЕВВ на основі середньоланцюгових тригліцеридів (СЛТ) / СО (інша назва СЛТ/ДЛТ) містить однакові кількості СЛТ та довголанцюгових тригліцеридів (ДЛТ), з кокосової олії та СО відповідно. Вона містить менше ПНЖК, ніж ЛЕВВ-СО, а також бракує значної кількості LC-PUFA [3, 5].

Дві 20% комплексні ЛЕВВ, які містять РО у числі інших, були виведені на ринок в Європі. Вони містять 50% СЛТ, 40% СО, 10% РО (MSF) або 30% СО, 30% СЛТ, 25% ОО та 15% РО (SMOF) відповідно [188]. У порівнянні з ЛЕВВ-СО, обидві ЛЕВВ також мають підвищений вміст вітаміну Е і менше фітостеролів [8].

10% ліпідні емульсії (10% ЛЕ). Також доступна 10% ЛЕВВ з чистої РО. Вона зареєстрована для використання тільки у дорослих пацієнтів з метою доповнення n-3 ЖК, втім вона не призначена для використання як єдине джерело ліпідного постачання для довгострокового ПЕХ. Оскільки ЛЕВВ з чистої РО – це 10% розчин, вона потребує вдвічі більшого об'єму введення, ніж звичайний 20% ЛЕВВ. Це може бути проблематичним для немовлят, які мають обмеження щодо об'ємів інфузій. Крім того, 10% ЛЕВВ мають підвищений вміст фосфоліпідів, внаслідок чого може потенційно збільшитись концентрація ТГ в плазмі.

Постачання енергії. Недоношені діти на ранніх стадіях життя мають особливі потреби у поживних речовинах, і зараз з'явилися дані, які дозволяють припустити, що призначення ліпідів у цьому віці може обумовлювати різні наслідки в подальшому житті, включаючи вплив як на фізичний, так і на інтелектуальний розвиток [9, 10]. Недавні мета-аналізи та РКД свідчать, що початок введення ліпідів протягом перших двох днів життя у значно недоношених немовлят очевидно є безпечним і добре переноситься [10-14]. Не було виявлено ознак збільшення дихальних аномалій, хронічних захворювань легень, сепсису, відкритої артеріальної протоки, некротизуючого ентероколіту, внутрішньошлуночкових крововиливів, ретинопатії недоношених чи смертності.

З точки зору ефективності у більшості досліджень розглядали поєднання більш раннього споживання ліпідів разом із раннім або збільшеним споживанням амінокислот, що ускладнює визначення того, який вміст макроелементів призвів до ймовірного поліпшення розвитку [14]. Однак деякі дослідження показали поліпшення розвитку новонароджених після раннього початку застосування лише ЛЕВВ [15, 16]. На основі обсерваційних досліджень можливо зробити припущення, що дозування раннього введення ліпідів впливає на подальший нейророзвиток [17].

Позитивний вплив раннього введення ліпідів на баланс азоту був показаний у двох дослідженнях, проведених у недоношених дітей [11, 18]. У великому дослідженні ефективність парентерального введення високих доз

ліпідів (тобто від 2 до 3 г/кг/добу) у поєднанні з 2,4 г/кг/добу амінокислот з моменту народження й надалі порівнювали з групою, що отримувала подібну кількість амінокислот, але без ліпідів. У групі, що отримувала ліпіди, баланс азоту на другий день був значно покращений, концентрація сечовини в плазмі була значно нижчою, а синтез альбуміну був посилений [19], що свідчить про те, що введення парентеральних ліпідів у поєднанні з АК з моменту народження і надалі, покращує анаболізм білка. З іншого боку, в порівнянні з контрольною групою концентрації тригліцеридів та глюкози були значно вищими в групі з раннім початком введення ліпідів, і більша кількість немовлят потребувала інсулінової терапії. Оскільки не було зафіксовано ніяких покращень у розвитку, клінічних результатах захворювання при перебуванні на лікуванні, загальній тривалості перебування в стаціонарі та нейророзвитку у довгостроковій перспективі [20], клінічна перевага такої стратегії на даний час не доведена.

На сьогоднішній день немає ніяких доказів того, що поступове збільшення швидкості введення ліпідів покращує переносимість жирів. Однак, початок введення ліпідної емульсії у перший день життя у дозі від 2 до 3 г/кг/добу може призвести до збільшення кількості випадків виникнення гіперліпідемії [19]. У недоношених немовлят застосування ліпідних емульсій можна розпочинати одразу після народження та не пізніше, ніж на другий день життя. У випадку відтермінування ентерального харчування, введення можна розпочинати разом з початком ПЕХ.

В даний час достовірно невідома максимальна кількість ліпідів, яку можна безпечно вводити недоношеним немовлятам. Як потенційний ризик раннього застосування ЛЕВВ також зазначене витіснення білірубіну ВЖК з ділянок зв'язування альбуміну, особливо у новонароджених <28 тижнів гестаційного віку [21]. Проте значне витіснення білірубіну не відбувається, поки співвідношення молярних концентрацій ВЖК та альбуміну не перевищує п'яти до одного, а швидкість введення до 3,25 г/кг/добу не призводить до співвідношення більше чотирьох до одного [22]. Тому малоймовірно, що введення ліпідів зі швидкістю 3-4 г/кг на добу призводить до збільшення частоти виникнення гіпербілірубінемії чи ядерної жовтяниці. Крім того, виникають питання щодо довготривалого негативного впливу ЛЕВВ, оскільки ригідність аорти та якість функціонування міокарда у підлітковому віці пов'язують з введенням ЛЕВВ СО новонародженим [23]. Однак немає підстав вважати причиною саме введення ЛЕВВ СО, а не інші фактори, та узагальнювати ефекти впливу стосовно ЛЕВВ іншого походження.

Більшість досліджень у недоношених обмежують парентеральне споживання ліпідів до 3,0-4,0 г/кг/добу, помітно меншого об'єму постачання ліпідів, ніж при повному ЕХ. У недоношених і доношених немовлят парентеральне введення ліпідів не повинно перевищувати 4 г/кг/день. Для визначення оптимальної дози інфузії ліпідів та довгострокового впливу на захворюваність, розвиток і нейророзвиток необхідні подальші правильно сконструйовані та компетентні дослідження.

Використання ліпідів як джерела енергії знижує швидкість введення глюкози, необхідної для покриття загальних енергетичних потреб. Оскільки

швидкість введення глюкози не повинна перевищувати максимальну швидкість окислення глюкози (17,3 г/кг/добу (12 мг/кг/хв) у дітей), необхідно вводити значну кількість ліпідів для покриття енергетичних потреб. Дослідження у новонароджених та малюків з недостатнім харчуванням показало, що кількість ліпідів, що вводиться, також повинна бути орієнтована на окисну здатність ліпідів [1]. Максимальна швидкість окиснення ліпідів у дітей становить близько 3 г/кг/добу, з віком зменшується до 1,7-2,5 г/кг/добу у дорослих. Надлишок ліпідів, що залишається після метаболічної утилізації, зберігатиметься, перш за все, в жировій тканині та буде збільшувати ризик синдрому жирового перевантаження, що, в свою чергу, може погіршити імунну реакцію.

Забезпечення незамінними та довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами. За декілька днів відсутність введення ЛЕВВ під час ПЕХ може призвести до появи біохімічних ознак недостатності НЖК у новонароджених. Для запобігання недостатності НЖК необхідне мінімальне споживання лінолевої кислоти у дозуванні 0,25 г/кг/добу у недоношених новонароджених та 0,1 г/кг/добу у доношених та старших дітей, що в свою чергу забезпечує постачання достатньої кількості ЛНК (у більшості ЛЕВВ співвідношення ЛК до ЛНК становить 8:1). Потрібно відзначити, що забезпечення НЖК змінюється в залежності від типу ЛЕВВ, тому потрібна різна кількість ЛЕВВ для покриття потреб НЖК. Як приклад, постачання 0,5 г/кг/добу ЛЕВВ СО забезпечить рекомендовану мінімальну кількість ЛК для недоношених, а 1 г/кг/добу ЛЕВВ буде необхідним при використанні ЛЕВВ СЛТ/СО або комплексної ЛЕВВ РО.

При максимальній швидкості введення, всі доступні на ринку ЛЕВВ (окрім ЛЕВВ, що складається лише з РО) забезпечують достатню кількість ЛК та ЛНК.

У немовлят важливо враховувати забезпечення довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами (ДЛ-ПНЖК) через те, що ці ЖК є умовно незамінними для цієї категорії популяції та є важливою частиною процесу раннього розвитку [3, 9, 10]. ЛЕВВ на основі рослинної олії не містять істотних кількостей ω -6 (арахідонової кислоти (АРК)) та ω -3 ДЛ-ПНЖК (ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) та докозагексаєнової кислоти (ДГК)), які забезпечуються у дуже невеликій кількості з яєчного фосфоліпідного емульгатора. У недоношених немовлят використання ЛЕВВ СО призводить до високої концентрації ЛК в сироватці крові, тоді як утворення ДЛ-ПНЖК зменшується порівняно з іншими доступними ЛЕВВ, які мають нижчий вміст НЖК [22, 24, 25]. Незважаючи на суттєво нижчий вміст НЖК, у недоношених новонароджених, що отримують ЛЕВВ ОО/СО, досягаються подібні або навіть трохи вищі рівні ДЛ-ПНЖК у порівнянні з використанням ЛЕВВ СО, вірогідно, через посилене перетворення ЛК [22, 26]. Здається, що середньоланцюгові тригліцериди у недоношених немовлят посилюють об'єднання НЖК і ДЛ-ПНЖК з циркулюючими ліпідами, оскільки останні, ймовірно, не окислюються внаслідок переважного окислення СЛТ [2, 25]. В цілому, у недоношених немовлят ЛЕВВ, що надають суміш рослинних олій, призводять до більш сприятливих метаболічних параметрів та більш бажаного нижчого рівня надходження ПНЖК, ніж ЛЕВВ СО, але рівні ДЛ-ПНЖК плазми або ДЛ-ПНЖК

крові, подібні до показників у доношених і недоношених новонароджених, не можуть бути досягнуті будь-якою з цих ліпідних емульсій.

Усі доступні на ринку 20% ЛЕВВ містять достатню кількість незамінних ЛК та ЛНК для запобігання їхнього дефіциту у старших дітей. Як правило, будь-яка 20% ЛЕВВ може бути призначена у якості режиму парентерального харчування або у поєднанні з ЕХ пацієнтам із нормальним метаболізмом, які потребують короткострокового внутрішньовенного введення ліпідів [27].

У менших недоношених новонароджених, які отримують ЛЕВВ, які не містять РО, розвивається ранній і серйозний дефіцит ДГК [28]. Ті, які отримують комплексні ЛЕВВ з РО мають вищі рівні циркулюючої ДГК як у плазмі, так і в еритроцитах, ніж ті, що отримують інші ЛЕВВ [29]. Проте, це не означає, що ДГК, надана ЛЕВВ з РО, покриває потреби. Дійсно, коли середній рівень надходження ДГК з комплексним ЛЕВВ з РО є подібним до швидкості акреції плода (тобто, 42 мг/кг/добу) спостерігається зменшення, а не збільшення рівнів циркулюючого ДГК [30]. Вважається, що може відбуватися як окислення ДГК так і поглинання тканинами, і для забезпечення потреб може знадобитися більший запас ДГК.

Значне підвищення ЕПК у плазмі та еритроцитах часто спостерігається при застосуванні ЛЕВВ з РО [29]. Приблизний об'єм ЕПК, що постачається при використанні комплексних ЛЕВВ з РО, становить близько 44 мг/кг на добу, що ~ у 10 разів більше, ніж у недоношених дітей, яких годували материнським молоком [29]. Високий рівень поглинання ЕПК у групі РО пов'язують із значним постнатальним зниженням рівнів АРК, що свідчить про зменшення синтезу АРК [30]. При наданні будь-яких ЛЕВВ з РО, що не постачають АРК, виникає питання щодо їх придатності та біологічних наслідків, особливо у маленьких немовлят, оскільки низька концентрація АРК в крові може бути пов'язана з негативними наслідками для загального та нейрокогнітивного розвитку [31]. Коротка та довгострокова користь цих змін в характеристиці ЖК потребує подальшого ретельного аналізу. На основі отриманих результатів здається доцільним забезпечувати у достатніх та збалансованих кількостях та співвідношенням попередників жирних кислот ω -6 та ω -3, а також ω -6 та ω -3 ДЛ-ПНЖК.

Ризик сепсису. Ліпіди безпосереднім чином підтримують ріст мікроорганізмів, і в залежності від ЖК-складу ліпіди можуть впливати на імунні функції. Вплив ліпідів внутрішньовенного введення на імунну систему педіатричних пацієнтів вивчений лише частково. Дослідження *in vitro* показали негативний вплив ліпідів на виживання дитячих моноцитів, і зв'язування ІЛ-2 з його рецепторами. ЛЕВВ СО стимулюють більше виробництва ІЛ-6, ніж ЛЕВВ ОО/СО [32]. З іншого боку, клінічні дослідження у педіатричних пацієнтів не виявили негативного впливу ЛЕВВ на фактори комплементу та лейкоцитарну функцію [33], а у дітей з довгостроковим ПЕХ задокументовані нормальні рівні активації моноцитів і факторів комплементу [22].

Виникають занепокоєння, що введення ЛЕВВ може збільшити ризик розвитку коагулазо-негативної стафілококової бактеріємії у недоношених дітей. У немовлят з довгостроковим ПЕХ було задокументовано зниження бактерицидної активності цільної крові, але диференціювати між впливом ЛЕВВ

та інших факторів, таких як голодування або інших компонентів розчину ПЕХ не вдалося [1]. Нещодавнє порівняльне дослідження показало, що ЛЕВВ не пов'язують у значній мірі з підвищеним ризиком бактеріальних та гематогенних інфекцій тоді, коли вони надаються у все-в-одному пакетах [34]. Не дивлячись на те, що це питання не було вирішено остаточно, вважається, що переваги внутрішньовенного введення ліпідів переважають потенційні ризики.

Системний огляд та мета-аналіз у недоношених немовлят показали слабкий зв'язок зменшення кількості випадків сепсису у новонароджених, які отримують ЛЕВВ на основі неочищеної СО, у порівнянні з ЛЕВВ СО [13], що вказує на те, що джерело ліпідів може відігравати важливу роль у цій ситуації. Проте цей результат ґрунтується лише на двох дослідженнях, які порівнювали введення ЛЕВВ СО з ОО/СО або СЛТ/СО і не були підтверджені іншими мета-аналізами [35]. Однак, це відповідає зменшенню концентрації ДГК впродовж часу у недоношених, які отримують ЛЕВВ СО [36], а також спостерігається зв'язок між низькими концентраціями ДГК і АРК та збільшенням частоти сепсису [37].

У педіатричних пацієнтів з сепсисом рекомендовано частіше перевіряти концентрацію тригліцеридів у плазмі та змінювати дозування у випадку гіперліпідемії. Доза ЛЕВВ може бути знижена, але введення ліпідів можна продовжувати щонайменше у кількостях, що забезпечують мінімальні потреби у НЖК.

У дорослих великі РКД та мета-аналізи показали переваги комплексних ЛЕВВ без і з РО у порівнянні з чистими ЛЕВВ СО, беручи до уваги ризик інфекційних ускладнень у пацієнтів реанімаційних відділень [38] та хірургічних хворих [39]. Стратегія використання ЛЕВВ, відмінних від ЛЕВВ СО, для покращення а ргіогі результатів у дітей старшого віку, у тому числі пацієнтів дитячих реанімаційних відділень, можуть бути корисними, навіть якщо вони ще не були повністю перевірені [40].

Профілактика хвороби печінки, пов'язаної з ураженням кишківника. Хвороба печінки, пов'язана з ураженням кишківника (IFALD), також називається хворобою печінки, пов'язаної з парентеральним харчуванням (PNALD) або ХС, пов'язаний з парентеральним харчуванням, відображає гетерогенне ураження печінки, що складається з ХС, стеатозу, фіброзу та навіть цирозу [41, 42]. Найбільш поширеним показником у дітей є ХС. Холестатична хвороба печінки може прогресувати до фіброзу та цирозу [41].

У педіатричних пацієнтів із сепсисом рекомендовано частіше перевіряти концентрацію тригліцеридів у плазмі та змінювати дозування у випадку гіперліпідемії. Доза ЛЕВВ може бути знижена, але введення ліпідів можна продовжувати щонайменше у кількостях, що забезпечують мінімальні потреби у НЖК.

Належність педіатричних пацієнтів до групи ризику IFALD повинна бути встановлена на ранній стадії для того, щоб якомога більше запобігти виникненню ХС. До пацієнтів у групі високого ризику відносяться недоношені діти, немовлята з тривалою бездією кишківника, втратою ентеро-печінкового циклу або повторним сепсисом та немовлята з синдромом короткої кишки. При

лікуванні цих пацієнтів потрібно приділяти як можна більше уваги пероральному годуванню та обмежувати ризик сепсису та надмірного розвитку бактеріальної мікрофлори тонкого кишківника [43].

Механізми, за допомогою яких ЛЕВВ можуть сприяти IFALD, були нещодавно переглянуті Комітетом ESPGHAN з питань харчування [44] та Робочою групою ESPGHAN з питань уражень та трансплантації кишечника [42].

Оскільки ЛЕВВ вважаються одним з багатьох факторів ризику [45-47], значне зниження дози ЛЕВВ (1 г/кг/д) може запобігти виникненню ХС. Незважаючи на те, що пілотні дослідження висловлювалися на користь цієї ідеї, [48, 49], інші дослідження, в тому числі й велике РКД, в яке включали недоношених до 29 тижнів вагітності, не змогли продемонструвати, що зменшення споживання ЛЕВВ зменшує ризик ХС [50, 51]. Крім того, зменшене споживання ЛЕВВ підвищує ризик дефіциту НЖК та можливо також впливає на розвиток, тому ця ідея залишається суперечливою [17, 52].

Окремі дослідження зазначали потенційний позитивний вплив ЛЕВВ, що містять риб'ячий жир, на показники порушеної функції печінки. Одне РКД, проведене у дітей на домашньому ПЕХ, показало, що середня загальна концентрація білірубіну зменшилася у групі ЛЕВВ SMOF, тоді як у групі ЛЕВВ СО вона збільшилася [58]. Схожим чином, інше дослідження, проведене серед дітей з ранньою формою IFALD та значеннями кон'югованого білірубіну (КБ) у межах 17-50 мкмоль/л при включенні у дослідження, показало, що наприкінці дослідження у тих, хто отримував ЛЕВВ SMOF, концентрація КБ була меншою, і КБ зменшувався до 0 мкмоль/л [59] частіше ніж у тих дітей, що отримували ЛЕВВ СО. Однак мета-аналіз, який включав РКД та не-РКД, запропонував ЛЕВВ, що містять риб'ячий жир, для профілактики ХС [127].

Комітет ESPGHAN з питань харчування нещодавно здійснив систематичний огляд, з мета-аналізом у випадках, де це було доцільним, щодо впливу різних типів ЛЕВВ на ХС та ХППКН [44]. Метою цієї роботи було оцінити роль різних ЛЕВВ у патогенезі ХС та ХППКН немовлят і дітей. Первинним показником були випадки ХС (сироватковий КБ >2 мг/дл, 34 мкмоль/л), а вторинні результати включали рівні КБ і сумарного білірубіну, ферментів печінки, лужної фосфатази та γ -глутамилтрансферази. Як частину заходів, спрямованих на протистояння ХППКН у педіатричних пацієнтів, потрібно розглянути доцільність припинення введення ЛЕВВ на основі СО, зменшення дозування інших ЛЕВВ та/або використання комплексних ЛЕВВ з РО наряду з лікуванням і впливом на інші фактори ризику.

У новонароджених, що отримували короткочасне лікування ЛЕВВ, об'єднаний мета-аналіз не виявив суттєвої різниці впливу на первинний та вторинні результати будь-якої комплексної ЛЕВВ, порівняно з ЛЕВВ СО. Одне РКД, не включене в мета-аналіз, показало, що у групи недоношених немовлят, які отримували суміш власного виробництва з 50% ЛЕВВ ОО/СО та 50% чистої ЛЕВВ РО, захворюваність на холестаза була значно нижчою, ніж у групи, яка отримувала виключно ЛЕВВ ОО/СО [53]. З моменту систематичного огляду літератури ESPGHAN, одне велике РКД не виявило значної різниці результатів

функціонування печінки у групи недоношених немовлят, що отримували ЛЕВВ SMOF, та у групи, яка отримувала ЛЕВВ СО [54].

Серед дітей, які отримували короткострокове ПЕХ, одне РКД, проведене у дітей після трансплантації кісткового мозку, які не мали холестазу до початку введення ЛЕВВ не показало змін через вплив ЛЕВВ СЛТ/СО на концентрації білірубину та трансамінази в сироватці крові в порівнянні з ЛЕВВ ОО/СО [55].

Нарешті, у новонароджених та дітей з довготривалим ПЕХ (більше 4 тижнів) не спостерігається суттєвого впливу на виникнення холестазу у новонароджених, які отримують 10% ЛЕВВ РО у порівнянні з ЛЕВВ СО [56], а також немає значної різниці в показниках печінкових ферментів та концентрації білірубину у дітей, які отримують ЛЕВВ ОО/СО або ЛЕВВ СО [57]. Інші результати лікування: Використання ЛЕВВ СО у недоношених немовлят пов'язують з підвищеним легеневим судинним тонусом, порушенням легеневого газообміну, посиленням окисного стресу та негативними імунологічними наслідками, такими як підвищена частота інфікування та сепсис [1, 5, 60].

У порівнянні з ДЛТ, СЛТ демонструють більш швидкий кліренс плазми, більш швидке окислення та меншу залежність від карнітину для бета-окислення [2, 22]. Дослідження серед дорослих та дітей показали, що використання емульсії СЛТ/ ДЛТ призводить до більш високого рівня окислення жиру, нижчої частоти порушень функціонування печінки, поліпшеної функції лейкоцитів і меншого впливу на легеневий гемодинамічний обмін і газообмін, ніж ЛЕВВ СО [22].

Вплив ЛЕВВ ОО/СО на захисну пероксидацію та окисний стрес залишається суперечливим, але встановлено, що він є позитивним чи нейтральним [7, 22, 26, 61, 62]. У порівнянні з ЛЕВВ СО, інші переваги ЛЕВВ ОО/СО включають зменшення кількості фітостеролів [63, 64], більш нейтральний вплив на імунологічні модулятори [32], а також корисний вплив на легеневий артеріальний тиск [65]. Дослідження з використанням стабільних ізотопів серед недоношених немовлят свідчить про те, що ЛЕВВ ОО/СО також корисно впливає на гомеостаз глюкози порівняно з ЛЕВВ СО [66].

РКД, проведене серед дітей після трансплантації кісткового мозку, показало, що ЛЕВВ СЛТ/СО та ЛЕВВ ОО/СО однаково добре переносилися, підтримували рівень концентрації НЖК і не впливали на стан пероксидації негативним чином. Не було відмінностей між ЛЕВВ СЛТ/СО та ЛЕВВ ОО/СО групах у гематологічних показниках, ферментах печінки, вітамінах, статусі пероксидації плазми крові, відсотках та часу до приживлення трансплантату, але рівень холестерину був значно нижчим в групі ЛЕВВ ОО/СО [55].

Питання щодо того, чи мають окремі лікувальні переваги сучасні ЛЕВВ, що містять РО є дослідженими лише частково [60]. Вплив на зростання є суперечливим, оскільки в одному дослідженні госпіталізованих недоношених новонароджених, що отримували комплексні ЛЕВВ з РО були показані більший об'єм ваги та об'єм голови у порівнянні з недоношеними, які отримували ЛЕВВ СО [67], тоді як інше не продемонструвало істотного впливу [54]. Також за очікуваний період не вдалося показати вплив комплексних ЛЕВВ з РО на

накопичення жирової маси, вміст внутрішньоклітинних ліпідів та чутливість до інсуліну [54].

Інші потенційні корисні наслідки використання ЛЕВВ з РО у недоношених новонароджених включають зниження частоти та/або тяжкості ретинопатії недоношеності [53, 68, 69], зменшення маркерів окисного стресу [70] та зниження ризику розвитку БЛД [71, 72].

Проте недавні мета-аналітичні дослідження, у яких порівнюють ЛЕВВ, що містять РО з іншими ЛЕВВ, не свідчать про значне зниження смертності, швидкості інфікування або будь-яких інших клінічних показників (наприклад, бронхолегеневої дисплазії, сепсису, ретинопатії недоношеності, зростання) та ускладнень, пов'язаних з ПЕХ [29, 35]. Також різні групи біохімічних маркерів, такі як гіпербілірубінемія, гіпертригліцеридемія, підвищений С-реактивний білок, а також рівень синтезу холестерину не були кращими в групі, що отримувала комплексний ЛЕВВ з РО [29, 40, 73]. І, нарешті, не вдалося продемонструвати вплив ЛЕВВ SMOF на розвиток мозку [54] та нейророзвиток [20].

Мало РКД було опубліковано після згаданих вище мета-аналізів. Одне з них, керуючись факторним протоколом 2 на 2, оцінювало вплив комплексного ЛЕВВ, що містить РО, у порівнянні з ЛЕВВ СО, на внутрішньоклітинний вміст ліпідів у гепатоцитах, який визначався у встановлений термін за допомогою МРТ [54]. Це дослідження не продемонструвало суттєвого впливу на первинний результат, а також на параметри розвитку, відкладання жирової тканини, концентрацію тригліцеридів та параметри печінки.

ЛЕВВ, що містить РО, може модулювати маркери запальної реакції. У немовлят, яким забезпечують штучний кровообіг, надання комплексних ЛЕВВ, що містять РО до операції призводило до нижчої запальної реакції після операції [74]. У дітей після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, комплексні ЛЕВВ з РО, у порівнянні з ЛЕВВ СО, поліпшують антиоксидантний профіль, але не змінюють маркери запалення на 10-й день [75]. Проте при тривалому ПЕХ протягом більше 21 дня рівень IL-10 та TNF- α був зменшений комплексним ЛЕВВ з РО [76]. Нарешті, недоношені новонароджені, які отримували комплексні ЛЕВВ з РО, в порівнянні з ЛЕВВ СО, мали більш низький рівень IL-6 і IL-8 на 30 добу життя або наприкінці втручання [77]. Разом ці дослідження показують, що надання комплексного ЛЕВВ з РО змінює запальну реакцію і може бути корисним. Проте жодне з цих досліджень не вивчало клінічних результатів (outcome) захворювання, тому клінічна значимість цих знахідок повинна бути додатково оцінена.

Спосіб введення ЛЕВВ. Фотозахист. ЛЕВВ з високим вмістом ПНЖК особливо схильні до перекисного окислення. Ці радикали можуть бути шкідливими зокрема для недоношених дітей, у яких вони були пов'язані з поганим харчуванням та високою концентрацією тригліцеридів в сироватці крові [78-81]. Вплив випромінювання блакитного світла на ліпідні розчини (фототерапевтичне світло) може суттєво збільшувати перекисне окислення ліпідів, що призводить до пошкодження епітеліальних клітин пігменту сітківки або фоторецепторів [82, 83]. Дослідження *in vitro* показали, що введення

мультивітамінів, які містять аскорбінову кислоту, разом з ЛЕВВ за допомогою затемнених систем для інфузії є найбільш ефективним способом запобігання перекисному окисленню ліпідів, а також обмеження втрат вітамінів. Формування гідропероксидів тригліцеридів може відбуватися навіть під природним світлом [84-87]. Нещодавній мета-аналіз, в якому було понад 800 немовлят із 4 РКД, показав значне зниження рівня смертності до 50% у світлозахищеній групі [88].

Емульсії з 20% або 10% ліпідів. ЛЕВВ складаються з ліпідного джерела та емульгаторів (фосфоліпідів, одержаних з яєчного жовтка), які окутують жирові глобули і залишають їх розчинними. Стандартні 20% емульсії містять меншу кількість фосфоліпідного емульгатора/тригліцеридів, ніж стандартні 10% ЛЕВВ. На сьогодні, 20% ЛЕВВ є найбільш часто використовуваними ЛЕВВ у відділеннях реанімації новонароджених [89].

У недоношених немовлят, які отримували 10% емульсію в порівнянні з тими, які отримували 20% емульсію, були виявлені різноманітні зміни ліпідних профілів у плазмі крові. Більші кількості ФЛ (тобто частинки з великим вмістом ФЛ) перешкоджають виведенню тригліцеридів з плазми, що призводить до збільшення концентрації тригліцеридів у плазмі крові та накопичення холестерину та фосфоліпідів у ліпопротеїдах низької щільності [22]. Зверніть увагу на те, що при застосуванні у немовлят та дітей 10% емульсії на основі очищеної РО у низькій дозі 1 г/кг/день, не було виявлено негативних наслідків [90], проте, щоб повністю вивчити безпеку цієї ЛЕВВ при призначенні немовлятам або дітям, необхідні подальші дослідження.

Безперервне чи переривчасте введення. Не існує чітких доказів того, що проміжок без введення ліпідів дозволяє плазмі "очиститися" від ліпідів або забезпечує "печінковий відпочинок" для поліпшення переносимості [22]. Короткострокова переносимість ліпідів є найкращою при безперервному введенні з постійною швидкістю, тому що декілька концентрацій ліпідів у плазмі найкраще відповідають почасовій швидкості інфузії.

Це особливо стосується меншого гестаційного віку, або підвищеної швидкості введення. Крім того, переривання ПЕХ у новонароджених може призвести до підвищення частоти інфікування, можливо, через збільшення маніпуляцій з інфузійною системою [91, 92]. Ретроспективний аналіз циклів ПЕХ як у недоношених, так і у доношених новонароджених з порушеннями шлунково-кишкового тракту, які потребують хірургічного втручання, показав, що за допомогою профілактичного щоденного переривчастого введення ПЕХ не вдалося запобігти підвищенню концентрації кон'югованого білірубину [93]. В іншому ретроспективному аналізі новонароджених з гастрошизісом, профілактичне циклічне введення усіх компонентів лікувального ПЕХ мало зв'язок зі зниженням ХС, але після корекції спотворюючих факторів (confounders), цей зв'язок зник [92]. В обох попередніх ретроспективних дослідженнях не була приведена загальна доза ліпідів в обох групах, тому зменшена добова доза ліпідів також може обумовлювати вищезгадану різницю. У нещодавньому РКД серед недоношених новонароджених, що порівнювало циклічне або безперервне введення амінокислот разом з переривчастою інфузією

ліпідів протягом 6 годин на добу в обох групах, не було виявлено будь-якого впливу на ХС [91].

Кліренс ЛЕВВ змінюється в залежності від ЖК-складу ЛЕВВ і є довшим для вливань ДЛТ, ніж вливань СЛТ [95]. Тому, змішування олій із різною довжиною ланцюга може позитивно впливати на кліренс ліпідних інфузій з плазми.

Дітям з метаболічним стресом ЛЕВВ можна безпечно вводити при низькому дозуванні протягом 12-24 годин. Переривчасте введення ЛЕВВ при більш високому добовому дозуванні може сприяти синдрому перевантаження жиром, і його слід уникати у критично хворих дітей. У новонароджених, включаючи недоношених немовлят, звичайне використання ЛЕВВ повинно бути неперервним протягом 24 годин. При використанні циклічного (періодичного) ПЕХ (наприклад у дітей, які отримують ПЕХ вдома), ЛЕВВ повинні застосовуватися на протязі того ж часу, що й інші компоненти ПЕХ.

Гепарин. Стабільність ЛЕВВ може бути скомпрометована шляхом флокуляції та седиментації через додавання компонентів, які знижують рН, або викликають іонний стрес. Для того, щоб уникнути оклюзії судин, розміри краплин ЛЕВВ повинні залишатися значно нижчими за діаметр капілярів. Стабільності ЛЕВВ також загрожує взаємодія між гепарином та кальцієм. Ця дестабілізація буде залежати від пропорцій амінокислот, мультивітамінів та ЛЕВВ [96], і описано, що вона виникає в трьохкомпонентних добавках для педіатричного ПЕХ [97]. Найчастіше це трапляється при застосуванні гепарину у високих концентраціях і при внутрішньовенному введенні нерозбавлених ліпідів, менш імовірно виникнення при таких діапазонах співвідношення ліпідів і поживних речовин, які звичайно вводять недоношеним новонародженим [98].

Виведення ЛЕВВ з крові залежить від активності ЛПЛ. Активність ЛПЛ може бути збільшена порівняно високими дозами гепарину [22]. Проте збільшення активності ЛПЛ гепарином призводить до збільшення вмісту ВЖК, яке може перевищувати здатність немовляти виводити продукти ліполізу і послабити зв'язок ЛПЛ з ендотелієм [22].

В цілому, оскільки гепарин не поліпшує утилізацію внутрішньовенних ліпідів та може скомпрометувати стабільність ЛЕВВ, його не слід вводити з ліпідними інфузіями на рутинній основі, якщо не призначено з інших причин.

Карнітин. Карнітин сприяє транспортуванню довголанцюгових ЖК через мітохондріальну мембрану і тим самим робить їх доступними для бета-окислення [22, 99]. Карнітин присутній у жіночому молоці та сумішах на основі коров'ячого молока, але розчини ПЕХ зазвичай не містять карнітин.

Карнітин синтезується в печінці та нирках з лізину та метіоніну. Таким чином, у хворих з нирковою або печінковою недостатністю може виникнути дефіцит карнітину [99]. Запаси карнітину в тканинах новонароджених віком менше 24 годин демонструють позитивну кореляцію з гестаційним віком. Немовлята та недоношені діти мають значно менші запаси та швидкість синтезу карнітину в порівнянні з дорослими [22]. У клінічній практиці важко визначити статус карнітину, тому що рівні циркулюючого карнітину погано відображають запаси карнітину в тканинах.

У групі пацієнтів, які отримували ПЕХ без карнітину, було помічено низьку концентрацію карнітину, особливо у немовлят з масою тіла менше 5 кг [22, 100]. Парентеральне постачання карнітину підвищує загальний, вільний та ацил-карнітин у плазмі крові, але показники метаболічного харчування та клінічні результати не є показовими [101-103]. Мета-аналіз не показав корисного впливу парентерального постачання карнітину на ліпідну толерантність, кетогенез або збільшення ваги у новонароджених, що потребують ПЕХ [22].

З огляду на те, що деякі пацієнти мають обмежений запас та біосинтез карнітину, можна розглядати моніторинг концентрації карнітину в плазмі та введення карнітину (наприклад, 20-30 мг/кг/д) на індивідуальній основі у недоношених дітей або у пацієнтів, які отримують виключно ПЕХ більше 4 тижнів [99, 104].

Ліпідні емульсії та їх застосування в залежності від особливостей захворювань. Критично хворі діти. Додаткове харчування критично хворих немовлят та дітей залишається недостатньо дослідженою та суперечливою темою. Кокранівський огляд не зазначив жодного РКД, який визначає найкращий час для початку додаткового ПЕХ у педіатричних пацієнтів [105]. Як наслідок, немає чітких рекомендацій щодо найкращого варіанту та часу початку харчування у критично хворих дітей. В одному з нещодавніх великих РКД 1440 педіатричних пацієнтів, які знаходились у 3 різних педіатричних реанімаційних відділеннях (ПРВ), були рандомізовані для отримання додаткового ПЕХ разом з ентеральним харчуванням, протягом перших 24 годин лікування у РВ, або на 8 день. У той же час обидві групи отримували мінерали, мікроелементи та вітаміни внутрішньовенним введенням. Як наслідок, загальні дозування парентерального постачання ліпідів, амінокислот та енергії, протягом першого тижня значно відрізнялися між двома групами. У порівнянні з групою раннього ПЕХ, група пізнього ПЕХ показала значно меншу кількість нових інфекцій та більш короткий час перебування у ПРВ, що призводить до висновку, що рутинне введення ПЕХ всім педіатричним хворим ПРВ на перший день лікування може бути небажаними [106]. У дослідженні ставиться важливе питання найкращого моменту початку додаткового ПЕХ у критично хворих дітей, однак бракує диференціації між потенційними впливами різних компонентів ПЕХ, а також, не визначає, чи може час впровадження парентерального постачання ліпідів вплинути на результат лікування. Також не було детальних досліджень стосовно користі утримання від введення ліпідних емульсій протягом першого тижня критичного захворювання у дітей з недостатнім харчуванням або у групі ризику недостатнього харчування, це питання залишається спірним. З одного боку, в одному великому РКД діти, які мали найвищий ризик недостатнього харчування, мали покращені показники через відтермінування ПЕХ (в тому числі з відтермінуванням введення парентеральних ліпідів) [106], з іншого боку, обсерваційне дослідження показало, що відтермінування ПЕХ у дітей з недостатністю харчування може призвести до збільшення смертності та захворюваності [107]. Отже, необхідна більш ретельна оцінка впливу відтермінування введення ЛЕВВ у критично хворих немовлят та дітей.

Були висловлені занепокоєння з приводу можливого негативного впливу внутрішньовенного введення ліпідів на легеневу функцію. ЛЕВВ розглядалися як токсичні при гострій дихальній недостатності через те, що вони можуть викликати або посилювати аномалії газообміну. ЛЕВВ СО викликають підвищення легеневого артеріального тиску та судинного опору [108]. Для новонароджених це має особливе значення, оскільки дихальна недостатність часто пов'язана з легеневою гіпертензією. Попередні дослідження показали, що ЛЕВВ (переважно на основі СО) можуть збільшити тиск у легеневій артерії у новонароджених з дихальною недостатністю. В даний час деякі дані з експериментальних досліджень показують, що ПНЖК n-3 можуть бути корисними в захворюваннях, пов'язаних з легеневою гіпертензією, синтезом епоксидів [109]. Однак клінічна значимість цих знахідок ще не була доведена для новонароджених [110].

Існують також суперечливі дані про кліренс ліпідів під час сепсису. Деякі дослідження показали, що кліренс ліпідів знижується, у той час як інші не знайшли зв'язку між гіпертригліцеридемією та інфікуванням. У недоношених новонароджених із сепсисом концентрація тригліцеридів через зниження активності ліпопротеїнази як правило, вища, та окислення жирних кислот нижче, ніж у несептичних пацієнтів, проте на основі цих даних важко визначити верхню межу споживання ліпідів [22]. У критично хворих та у пацієнтів з сепсисом рекомендується ретельно слідкувати за тригліцедами плазми та регулювати швидкість інфузії ліпідів за необхідністю.

Комплексні ЛЕВВ у порівнянні з ЛЕВВ СО можуть мати менший про-запальний та імуносупресивний вплив, та більше антиоксидантних засобів. Це робить їх більш придатними для критично хворих пацієнтів. Пацієнти, які отримують комплексні ЛЕВВ РО, швидко об'єднують ЕПК та ДГК з мембранами лейкоцитів та моноцитів, тим самим зменшуючи їх здатність синтезувати при стимуляції ендотоксином TNF- α , IL-1b, IL-6 та IL-8 [22]. ЖК з РО можуть пом'якшити початковий шкідливий гіперзапальний стан при тяжкому сепсисі та у пацієнтів з гострими травмами легенів [111]. Бронхоальвеолярні лаважі дорослих пацієнтів з гострим респіраторним дистресс-синдромом, які отримують ЖК n-3 і гамма-лінолеву кислоту, свідчать про значне зниження загального числа клітин, проценту поліморфноядерних клітин, концентрацій IL-8 та лейкотриєну В 4, які пов'язували з поліпшенням співвідношення PaO₂/ FiO₂, зменшення випадків необхідності і зменшення тривалості штучної вентиляції легень, зменшення ризику ускладнень та зменшення тривалості перебування в РВ [112]. Попереднє лікування комплексним ЛЕВВ РО знижує рівень TNF- α , лейкотриєнів В 4, прокальцитоніну та лімфоцитів після операцій на відкритому серці у немовлят [74, 113]. Деякі недавні оглядові статті серед дорослих дійшли висновку, що не існує достатніх даних для рекомендації рутинного використання емульсій на основі РО у пацієнтів з сепсисом через те, що не було виявлено зниження загальної смертності [108, 114, 115]. У педіатричних пацієнтів з сепсисом також виникає брак даних для визначення оптимального складу парентерального ліпідного харчування і, нарешті, у новонароджених, вплив

використання комплексних ЛЕ (включаючи ЛЕВВ на основі РО) на захворюваність ще не був достовірно підтверджений [35].

Існує декілька причин для внутрішньовенного введення ліпідів критично хворій дитині. Критична хвороба та пов'язані з цим запалення та пошкодження тканин впливають на метаболізм, викликаючи катаболічний стан, який може посилити існуюче недоїдання. Ліпідний обмін та оборот збільшуються при критичних захворюваннях, оскільки жирні кислоти використовуються як джерело первинного палива [116]. Надлишкові вуглеводи перетворюються на ліпіди, але генерують діоксид вуглецю у процесі. Введення ліпідів критично хворим пацієнтам зменшує ліпогенез з глюкози і CO_2 , виробництво якого пов'язують з високим споживанням вуглеводів [22]. Немовлята та діти, як правило, мають обмежені запаси жиру і, якщо вони не отримують достатнього обсягу ліпідів, демонструють розвиток дефіциту НЖК вже через декілька днів [1].

Тромбоцитопенія. Схоже, що ЛЕВВ не впливають на кількість та функціонування тромбоцитів [22]. Проте були висловлені занепокоєння щодо впливу ЛЕВВ на агрегацію тромбоцитів. Довготривале застосування ПЕХ з ЛЕВВ СО викликало гіперактивацію моноцитарно-макрофагальної системи з гематологічними аномаліями, включаючи рецидивуючу тромбоцитопенію у зв'язку зі зменшенням тривалості життя тромбоцитів та гемофагоцитоз в кістковому мозку [22]. У пацієнтів з тяжкою нез'ясованою тромбоцитопенією потрібно стежити за концентрацією рівня тригліцеридів сироватки крові, може бути доцільним зменшення дозування парентеральних ліпідів.

Синдром жирового перевантаження (СЖП) – це добре відоме ускладнення внутрішньовенної терапії ЛЕВВ у великих дозах або при надмірній швидкості інфузії [1]. Він характеризується головними болями, лихоманкою, жовтяницею, гепатоспленомегалією, порушенням дихання і раптовою кровотечею. Серед інших симптомів анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, низький рівень фібриногену та коагулопатія. Декілька доповідей з літератури описують СЖП, викликаний швидкою інфузією ЛЕВВ, яка є вищою за можливості ЛПЛ та спрямовує виведення ліпідів плазми до ретикулоендотеліальної системи (РЕС), яка стає перевантаженою жиром. У випадках інфекції це перевантаження жиром РЕС може призвести до клініко-біологічного СЖП з описаними симптомами. СЖП описується в основному у зв'язку з ЛЕВВ СО, але останнім часом також з ЛЕВВ, що містять РО, що свідчить про те, що виникнення синдрому залежить не від типу ЛЕВВ, а від швидкості інфузії [121].

Тим не менше, доцільно буде спостерігати за концентрацією тригліцеридів у сироватці крові та розглянути зменшення парентерального споживання ліпідів в умовах тяжкої тромбоцитопенії або коагулопатії (наприклад, сепсису, дисемінованої внутрішньосудинної коагулопатії).

Лікування ХППКН. Лікування ХППКН шляхом регулювання дози або типу ЛЕВВ оцінювалося кількома обсерваційними дослідженнями, але дані РКД обмежені. При заміні попередньої ЛЕВВ СО на комплексну ЛЕВВ з або без РО, відбувається кілька змін, що включають зменшення кількості ЖК n-6, різке скорочення обсягу фітостеролу та забезпечення великої кількості альфа-

токоферолу та протизапальних ЖК n-3. Все це може вплинути на перебіг ХППКН.

Кілька досліджень показали ефективність використання ЛЕВВ РО у якості монотерапії при лікуванні ХППКН у немовлят та дітей [44]. У більшості цих досліджень висока доза чистої СО емульсії була замінена 1 г/кг на добу чистої ЛЕВВ РО. Тому досі незрозуміло, чи зворотній розвиток холестаза відбувся через припинення надходження СО або через вплив самої РО (у тому числі через високе надходження α -токоферолу) або мало місце і те, і інше. Найбільші з цих досліджень, за допомогою планів дослідження «до та після», показали, що доза 1 г/кг/день чистої ЛЕВВ РО виявилася достатньою для значного зниження сукупного ризику смерті та пересадки печінки у порівнянні з дозою від 1 до 4 г/кг/д ЛЕВВ СО. Крім того, 50% пацієнтів у групі чистої ЛЕВВ РО, які вижили і не потребували пересадки, досягли рівня білірубіну ≤ 2 мг/дл у порівнянні з 5,6% в групі ЛЕВВ СО [122]. Інше дослідження, що використовувало ретроспективний план, показало, що додавання чистої ЛЕВВ РО до чистої ЛЕВВ СО (у співвідношенні 1:1) у поєднанні з незначним зниженням загального споживання ліпідів (з 2 г/кг/день до 2-3 г/кг/день) полегшило холестаз у дев'яти з дванадцяти включених дітей, які отримували ПЕХ [123]. Нарешті, в ретроспективному дослідженні, проведеному серед дітей з холестазом порівнювалися зміни рівня білірубіну в сироватці крові при отриманні ЛЕВВ SMOF або ЛЕВВ СО [124]. Через 6 місяців середній рівень білірубіну знизився на 99 мкмоль/л у групі ЛЕВВ SMOF, але збільшився на 79 мкмоль/л у групі ЛЕВВ СО ($p=0,02$). В цілому, ці обсерваційні дослідження дозволяють припустити, що використання чистого ЛЕВВ РО у низьких дозах або, як альтернатива, комплексного ЛЕВВ з РО протягом декількох місяців у пацієнтів з IFALD може принести користь.

Окрім цих спостережних досліджень, в даний час були опубліковані два РКД, де розглядався вплив комплексних ЛЕВВ або чистих ЛЕВВ РО в порівнянні з ЛЕВВ СО у пацієнтів з IFALD. У дітей після перенесеного хірургічного лікування органів черевної порожнини або стравоходу, які мали холестаз до втручання, використання ЛЕВВ СЛТ/СО знижувало рівень білірубіну, тоді як при використанні ЛЕВВ СО такого не спостерігалось [125]. Серед немовлят із довгостроковим ПЕХ тривалістю до 2 років і показниками ранньої дисфункції печінки, ті, що отримували 1,5 г/кг/день чистої ЛЕВВ РО, частіше одужували після холестаза під час ПЕХ, ніж ті, що отримували 1,5 г/кг/д ЛЕВВ СО [126]. Мета-аналіз, що включав РКД та інші дослідження, призвів до висновку, що використання ЛЕВВ, які містять РО, є ефективним для лікування холестаза новонароджених, але не для профілактики [127]. Подібний позитивний вплив на функціональні проби печінки був спостережений у дорослих хірургічних пацієнтів та пацієнтів РВ, хворих на холестаз [128, 129].

Не дивлячись на те, що є дані, які свідчать про те, що за допомогою ЛЕВВ з РО ранню стадію IFALD, холестаз, ще можнавилікувати, також є дані, що фіброз або цироз печінки не піддається лікуванню ЛЕВВ з РО [130, 131]. Дослідження серед дорослих показало, що після переходу з чистої ЛЕВВ СО до чистої ЛЕВВ РО показники стеатозу, запалення та холестаза за результатами

серійних біопсій покращилися, але кількісна оцінка фіброзу була незмінною [132].

Якщо опубліковані дослідження дозволяють припустити, що короткочасне введення чистих ЛЕВВ РО може бути здійснено у якості рятувального лікування, вони не надають доказів того, що тривале використання (наприклад >15 днів) чистої РО у дітей з повним ПЕХ є безпечним. Зверніть увагу, що в даний час у США чиста ЛЕВВ РО доступна для немовлят та дітей, які хворі на IFALD, лише у якості рятувального лікування, в максимальній дозі 1 г/кг/добу [133, 134]. У Європі чиста ЛЕВВ РО не зареєстрована для педіатричного використання. Чисті ЛЕВВ РО забезпечують недостатню кількість ЖК ω -6 і тим самим збільшують ризик виникнення дефіциту НЖК. Крім того, у плазмі та клітинних мембранах була виявлена понижена концентрація АДК та надзвичайно підвищена концентрація ЕПК, але довгостроковий вплив цих змін, особливо на нейророзвиток, невідомий [56] [135, 136]. Існує також занепокоєння тим, що довготривале введення чистих ЛЕВВ РО у якості єдиного джерела ліпідів може вплинути на коагуляцію [137, 138]. Було опубліковано дослідження, у якому в немовляти після отримання чистої ЛЕВВ РО довше, ніж 5 місяців, внаслідок гемолізу розвинулась акантоцитарна (bug cell) анемія [139]. Нарешті, слід зазначити, що ефективність комбінованих ЛЕВВ з РО та чистою монотерапією РО ЛЕВВ ще не була безпосередньо порівняна.

Моніторинг. Толерантність до введення ліпідів, як правило, контролюється за біохімічними параметрами. Виведення з плазми надлишкових тригліцеридів можна оцінити шляхом вимірювання концентрації тригліцеридів у плазмі. Проте нормальна концентрація тригліцеридів у плазмі крові не означає, що окислення ліпідів є оптимальним і незрозуміло, при якому рівні тригліцеридів у сироватці крові може спостерігатися негативний вплив [5]. Крім того, результати також повинні бути інтерпретовані залежно від того, чи брали зразки після одночасного перорального прийому їжі або під час переривчастих, а не безперервних ліпідних інфузій; наприклад, у дітей з домашнім ПЕХ, кліренс плазми інфузійних тригліцеридів краще оцінювати через 12 год після припинення введення ЛЕВВ.

У пацієнтів, які отримують ЛЕВВ, потрібен регулярний контроль за показниками цілісності та належного функціонування печінки, за рівнем тригліцеридів плазми або сироватки крові, та більш частий контроль у випадках з визначеним ризиком гіперліпідемії (тобто у пацієнтів з введенням високих доз ліпідів або глюкози; з сепсисом, катаболізмом, у немовлят із надзвичайно низькою вагою при народженні).

Гіпертригліцеридемія може виникнути через ліпогенез, визваний надлишком глюкози. У цьому випадку, спочатку потрібно скоротити споживання глюкози, а не інфузію ліпідів. Гіпертригліцеридемія може також спостерігатися у пацієнтів з сепсисом (див. вище). Доношені немовлята можуть мати вищий ризик гіпертригліцеридемії, ніж діти старшого віку через їх відносно обмежену м'язову і жирову масу, і, як наслідок, знижену гідролітичну здатність [22]. У немовлят, яких годують молоком або сумішшю, часто зустрічаються концентрації тригліцеридів натщесерце від 1,7 до 2,3 ммоль/л (від 150 до

200 мг/дл). Однак, доцільно приймати за верхню межу трохи вищі концентрації тригліцеридів під час інфузії ліпідів у недоношених та доношених немовлят. У нещодавньому дослідженні про раннє введення ліпідів дітям з дуже низькою масою при народженні, виникнення гіпертригліцеридемії, що визначалося як > 3 ммоль/л (265 мг/дл) - рівень при якому введення ліпідів було знижено, не було пов'язане з більш високою поширеністю неонатальних захворювань, таких як некротизуючий ентероколіт, БЛД, ретинопатія недоношених та ВШК [11]. За відсутності інших доказів, доцільно зменшувати інфузії ліпідів, коли концентрація перевищує 3,0 ммоль/л (265 мг/дл).

Для дітей старшого віку концентрація тригліцеридів у сироватці крові може становити від 3,4 до 4,5 ммоль/л (300-400 мг/дл), оскільки ліпопротеїнова ліпаза насичена приблизно при 4,5 ммоль/л (400 мг/дл). Гіпертригліцеридемія з найбільшою вірогідністю відбувається через чотири години після інфузії. У пацієнтів з недостатністю харчування, толерантність до ЛЕВВ, можливо, доведеться контролювати частіше, оскільки ці пацієнти мають більш низький рівень кліренсу, ніж пацієнти без недостатності харчування.

Тому, якщо концентрації рівня тригліцеридів плазми або сироватки крові під час інфузії перевищують 3 ммоль/л (265 мг/дл) у немовлят або 4,5 ммоль/л (400 мг/дл) у старших дітей, можливо доцільним є зменшення дозування ЛЕВВ.

Перевірка рівня тригліцеридів в сироватці може проводитися приблизно через 1-2 дні після початку або зміни ПЕХ, катаболізмом, НММТ, недостатністю харчування, існує ризик гіперліпідемії та потрібен частіший моніторинг. Якщо рівень тригліцеридів у плазмі перевищує межі, визначені відповідно до віку, рекомендується понизити дозування, а не припинити інфузії.

Порушення функціонування печінки може спостерігатися у пацієнтів, які отримували ПЕХ з або фузії ліпідів. Моніторинг тригліцеридів у сироватці крові далі бажано проводити щотижня/щомісяця залежно від стабільності та історії пацієнта (наприклад, з великим дозуванням ліпідів або глюкози, сепсисом, недостатністю харчування, без ЛЕВВ). Взаємозв'язок між холестазом та ЛЕВВ був описаний, а регулювання ліпідного дозування або заміна одних ліпідів на інші є однією з найчастіших стратегій, що застосовуються серед немовлят або дітей з дисфункцією печінки, які отримують ПЕХ. Щоб обирати стратегію лікування, рекомендується проводити моніторинг ферментів печінки та концентрацій прямого білірубину через два тижні після початку ПЕХ та щотижня або щомісяця після цього.

Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline (2020)

Забезпечити потреби новонародженої дитини в **жирах**:

- якщо ПЕХ розпочинають в перші 4 дні життя: початкова доза – 1,0-2,0 г/кг/добу; поступово (на 0,5-1,0 г/кг/добу) збільшувати дозу до підтримуючої 3,0-4,0 г/кг/добу;
- якщо ПЕХ призначають після 4 дня життя: 3,0-4,0 г/кг/добу;

Незалежно від етапу ПЕХ підтримувати співвідношення між рівнем забезпечення небілковими калоріями і білком, а також вуглеводами і жирами:

забезпечувати новонароджених дітей енергією і нутрієнтами відповідно до рекомендацій пп. 1-4 цього розділу; 60-75% небілкової енергії має припадати на долю вуглеводів і 25-40% – жирів.

Літературні джерела

- [1] Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41 Suppl 2:S1-87.
- [2] Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9:319-23.
- [3] Lapillonne A. Enteral and parenteral lipid requirements of preterm infants. *World review of nutrition and dietetics.* 2014;110:82-98.
- [4] Carpentier YA, Deckelbaum RJ. In vivo handling and metabolism of lipid emulsions. *World Rev Nutr Diet.* 2015;112:57-62.
- [5] Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB. Intravenous lipids in preterm infants: impact on laboratory and clinical outcomes and long-term consequences. *World review of nutrition and dietetics.* 2015;112:71-80.
- [6] Wanten G, Beunk J, Naber A, Swinkels D. Tocopherol isoforms in parenteral lipid emulsions and neutrophil activation. *Clin Nutr.* 2002;21:417-22.
- [7] 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;24:1057-64.
- [8] Tomsits E, Pataki M, Tolgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollar L. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:514-21.
- [9] Lapillonne A, Groh-Wargo S, Gonzalez CH, Uauy R. Lipid needs of preterm infants: updated recommendations. *J Pediatr.* 2013;162:S37-47.
- [10] Koletzko B, Boey CCM, Campoy C, Carlson SE, Chang N, Guillermo-Tuazon MA, et al. Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy. Systematic review and practice recommendations from an Early Nutrition Academy workshop. *Ann Nutr Metab.* 2014;65:i49-80.
- [11] 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.
- [12] Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD005256.
- [13] Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, van den Akker CH, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants--early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:255-68.
- [14] Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2013;97:816-26.
- [15] Fischer CJ, Maucort-Boulch D, Essomo Megnier-Mbo CM, Remontet L, Claris O. Early parenteral lipids and growth velocity in extremely-low-birth-weight infants. *Clinical Nutrition.* 2014;33:502-8. MANUSCRIPT ACCEPTED ACCEPTED MANUSCRIPT 35
- [16] 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;122:743-51.

- [17] dit Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, Bremond-Gignac D, Lapillonne A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 1:S25-9.
- [18] Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2004;24:482-6.
- [19] Vlaardingerbroek H, Schierbeek H, Rook D, Vermeulen MJ, Dorst K, Vermes A, et al. Albumin synthesis in very low birth weight infants is enhanced by early parenteral lipid and high-dose amino acid administration. *Clin Nutr.* 2016;35:344-50.
- [20] Roelants JA, Vlaardingerbroek H, van den Akker CH, de Jonge RC, van Goudoever JB, Vermeulen MJ. Two-Year Follow-up of a Randomized Controlled Nutrition Intervention Trial in Very Low-Birth-Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016.
- [21] Amin SB. Effect of free fatty acids on bilirubin-albumin binding affinity and unbound bilirubin in premature infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34:414- 20.
- [22] Gregory K. Update on nutrition for preterm and full-term infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2005;34:98-108.
- [23] Lewandowski AJ, Lazdam M, Davis E, Kylintireas I, Diesch J, Francis J, et al. Short-term exposure to exogenous lipids in premature infants and long-term changes in aortic and cardiac function. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2011;31:2125-35.
- [24] Shoji H, Hisata K, Suzuki M, Yoshikawa N, Sukanuma 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;100:972-6.
- [25] Lehner F, Demmelmair H, Roschinger W, Decsi T, Szasz M, Adamovich K, et al. Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants. *J Lipid Res.* 2006;47:404-11.
- [26] Deshpande GC, Simmer K, Mori T, Croft K. Parenteral lipid emulsions based on olive oil compared with soybean oil in preterm neonates: a randomised controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:619-25.
- [27] Waitzberg DL, Torrinhas RS. The complexity of prescribing intravenous lipid emulsions. *World review of nutrition and dietetics.* 2015;112:150-62.
- [28] 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;98:397-403.
- [29] 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 MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014.
- [30] D'Ascenzo R, D'Egidio S, Angelini L, Bellagamba MP, Manna M, Pompilio A, et al. Parenteral nutrition of preterm infants with a lipid emulsion containing 10% fish oil: effect on plasma lipids and long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr.* 2011;159:33-8 e1.
- [31] Lapillonne A, Carlson SE. Polyunsaturated fatty acids and infant growth. *Lipids.* 2001;36:901-11.
- [32] Gawecka A, Michalkiewicz J, Kornacka MK, Luckiewicz B, Kubiszewska I. Immunologic Properties Differ in Preterm Infants Fed Olive Oil vs Soy-Based LipidEmulsions During Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32:448- 53.
- [33] Li X, Ying J, Zeng S, Li Y, Yang H, Shen L, et al. The effects of a short-term long-chain-triglyceride infusion on the postoperative immune function of pediatric patients receiving a gastrointestinal surgical procedure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32:72-7.
- [34] 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;36:421-30.
- [35] Kapoor V, Glover R, Malviya MN. Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12:CD009172.

- [36] Robinson DT, Carlson SE, Murthy K, Frost B, Li S, Caplan M. Docosaehaenoic and arachidonic acid levels in extremely low birth weight infants with prolonged exposure to intravenous lipids. *J Pediatr*. 2013;162:56-61.
- [37] Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, Dimonda C, Hamill A, Bhutta AQ, et al. Decreased postnatal docosaehaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. *Journal of Pediatrics*. 2011;159:743-9 e1-2.
- [38] Manzanares W, Langlois PL, Dhaliwal R, Lemieux M, Heyland DK. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and metaanalysis. *Crit Care*. 2015;19:167.
- [39] Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16:R184.
- [40] Finn KL, Chung M, Rothpletz-Puglia P, Byham-Gray L. Impact of Providing a Combination Lipid Emulsion Compared With a Standard Soybean Oil Lipid Emulsion in Children Receiving Parenteral Nutrition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014.
- [41] Goulet OJ. Intestinal failure-associated liver disease and the use of fish oil-based lipid emulsions. *World review of nutrition and dietetics*. 2015;112:90-114.
- [42] Lacaille F, Gupte G, Colomb V, D'Antiga L, Hartman C, Hojsak I, et al. Intestinal failure-associated liver disease: a position paper of the ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60:272-83.
- [43] Goulet O, Joly F, Corriol O, Colomb-Jung V. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. *Current opinion in organ transplantation*. 2009;14:256-61.
- [44] Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Metaanalysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:776-92.
- [45] 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;24:345-50.
- [46] Diamond IR, de Silva NT, Tomlinson GA, Pencharz PB, Feldman BM, Moore AM, et al. The role of parenteral lipids in the development of advanced intestinal failure-associated liver disease in infants: a multiple-variable analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35:596-602.
- [47] Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:321-6.
- [48] Sanchez SE, Braun LP, Mercer LD, Sherrill M, Stevens J, Javid PJ. The effect of lipid restriction on the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical infants. *J Pediatr Surg*. 2013;48:573-8.
- [49] Rollins MD, Ward RM, Jackson WD, Mulroy CW, Spencer CP, Ying J, et al. Effect of decreased parenteral soybean lipid emulsion on hepatic function in infants at risk for parenteral nutrition-associated liver disease: a pilot study. *J Pediatr Surg*. 2013;48:1348-56.
- [50] Levit OL, Calkins KL, Gibson LC, Kelley-Quon L, Robinson DT, Elashoff DA, et al. Low-Dose Intravenous Soybean Oil Emulsion for Prevention of Cholestasis in Preterm Neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:374-82.
- [51] Nehra D, Fallon EM, Carlson SJ, Potemkin AK, Hevelone ND, Mitchell PD, et al. Provision of a soy-based intravenous lipid emulsion at 1 g/kg/d does not prevent cholestasis in neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:498-505.
- [52] Ong ML, Purdy IB, Levit OL, Robinson DT, Grogan T, Flores M, et al. Two-Year Neurodevelopment and Growth Outcomes for Preterm Neonates Who Received LowDose Intravenous Soybean Oil. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016.
- [53] Pawlik D, Lauterbach R, Walczak M, Hurkala J, Sherman MP. Fish-Oil Fat Emulsion Supplementation Reduces the Risk of Retinopathy in Very Low Birth Weight Infants: A Prospective, Randomized Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;38:711-6.

- [54] Uthaya S, Liu X, Babalis D, Dore CJ, Warwick J, Bell J, et al. Nutritional Evaluation and Optimisation in Neonates: a randomized, double-blind controlled trial of amino acid regimen and intravenous lipid composition in preterm parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1443-52.
- [55] Hartman C, Ben-Artzi E, Berkowitz D, Elhasid R, Lajterer N, Postovski S, et al. Olive oil-based intravenous lipid emulsion in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation: a short-term prospective controlled trial. *Clin Nutr.* 2009;28:631-5.
- [56] Nehra D, Fallon EM, Potemkin AK, Voss SD, Mitchell PD, Valim C, et al. A comparison of 2 intravenous lipid emulsions: interim analysis of a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:693-701.
- [57] Goulet O, de Potter S, Antebi H, Driss F, Colomb V, Bereziat G, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:338-45.
- [58] Goulet O, Antebi H, Wolf C, Talbotec C, Alcindor LG, Corriol O, et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34:485-95.
- [59] Diamond IR, Grant RC, Pencharz PB, de Silva N, Feldman BM, Fitzgerald P, et al. Preventing the Progression of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Infants Using a Composite Lipid Emulsion: A Pilot Randomized Controlled Trial of SMOFlipid. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016.
- [60] Lapillonne A, Moltu SJ. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Clinical Outcomes of Preterm Infants. *Annals of nutrition & metabolism.* 2016;69 Suppl 1:35- 44.
- [61] Koksal N, Kavurt AV, Cetinkaya M, Ozarda Y, Ozkan H. Comparison of lipid emulsions on antioxidant capacity in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society.* 2011;53:562- 6.
- [62] 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;26:551-5.
- [63] 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 randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:312-8.
- [64] Xu Z, Harvey KA, Pavlina T, Dutot G, Hise M, Zaloga GP, et al. Steroidal compounds in commercial parenteral lipid emulsions. *Nutrients.* 2012;4:904-21.
- [65] Vasudevan C, Johnson K, Miall LS, Thompson D, Puntis J. The effect of parenteral lipid emulsions on pulmonary hemodynamics and eicosanoid metabolites in preterm infants: a pilot study. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:753-7.
- [66] 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:E723-30.
- [67] Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Carnielli VP, Vaz FM, van den Akker CH, van Goudoever JB. Growth and fatty acid profiles of VLBW infants receiving a multicomponent lipid emulsion from birth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:417- 27.
- [68] Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E. Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics.* 2011;127:223-8.
- [69] Beken S, Dilli D, Fettah ND, Kabatas EU, Zenciroglu A, Okumus N. The influence of fish-oil lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Early Hum Dev.* 2014;90:27-31.
- [70] Skouroliahou M, Konstantinou D, Koutri K, Kakavelaki C, Stathopoulou M, Antoniadou M, et al. A double-blind, randomized clinical trial of the effect of omega-3 fatty acids on the oxidative stress of preterm neonates fed through parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:940-7.
- [71] Skouroliahou M, Konstantinou D, Agakidis C, Delikou N, Koutri K, Antoniadou M, et al. Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving

MCT/omega-3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions. *Nutr Clin Pract.* 2012;27:817-24.

[72] Martin CR, Zaman MM, Gilkey C, Salguero MV, Hasturk H, Kantarci A, et al. Resolvin D1 and lipoxin A4 improve alveolarization and normalize septal wall thickness in a neonatal murine model of hyperoxia-induced lung injury. *PloS one.* 2014;9:e98773.

[73] Biagetti C, Vedovelli L, Savini S, Simonato M, D'Ascenzo R, Pompilio A, et al. Double blind exploratory study on de novo lipogenesis in preterm infants on parenteral nutrition with a lipid emulsion containing 10% fish oil. *Clin Nutr.* 2016;35:337-43.

[74] Larsen BM, Field CJ, Leong AY, Goonewardene LA, Van Aerde JE, Joffe AR, et al. Pretreatment with an intravenous lipid emulsion increases plasma eicosapentanoic acid and downregulates leukotriene b4, procalcitonin, and lymphocyte concentrations after open heart surgery in infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39:171-9.

[75] Baena-Gomez MA, Aguilar MJ, Mesa MD, Navero JL, Gil-Campos M. Changes in Antioxidant Defense System Using Different Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Nutrients.* 2015;7:7242- 55.

[76] Baena-Gomez MA, de la Torre-Aguilar MJ, Aguilera-Garcia CM, Olza J, PerezNavero JL, Gil-Campos M. Inflammatory Response Using Different Lipid Parenteral Nutrition Formulas in Children After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Nutrition and cancer.* 2016;68:804-10.

[77] Skouroliakou M, Konstantinou D, Agakidis C, Kaliora A, Kalogeropoulos N, Massara P, et al. Parenteral MCT/omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid-Enriched Intravenous Fat Emulsion Is Associated With Cytokine and Fatty Acid Profiles Consistent With Attenuated Inflammatory Response in Preterm Neonates: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Nutr Clin Pract.* 2016;31:235-44.

[78] Laborie S, Denis A, Dassieu G, Bedu A, Tourneux P, Pinquier D, et al. Shielding Parenteral Nutrition Solutions From Light: A Randomized Controlled Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014.

[79] Khashu M, Harrison A, Lalari V, Gow A, Lavoie JC, Chessex P. Photoprotection of parenteral nutrition enhances advancement of minimal enteral nutrition in preterm infants. *Semin Perinatol.* 2006;30:139-45.

[80] Stritzke A, Turcot V, Rouleau T, Lavoie JC, Chessex P. Influence of shielding TPN from photooxidation on the number of early blood transfusions in ELBW premature neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:398-402.

[81] Khashu M, Harrison A, Lalari V, Lavoie JC, Chessex P. Impact of shielding parenteral nutrition from light on routine monitoring of blood glucose and triglyceride levels in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:F111-5.

[82] Nakanishi-Ueda T, Majima HJ, Watanabe K, Ueda T, Indo HP, Suenaga S, et al. Blue LED light exposure develops intracellular reactive oxygen species, lipid peroxidation, and subsequent cellular injuries in cultured bovine retinal pigment epithelial cells. *Free radical research.* 2013;47:774-80.

[83] Roehlecke C, Schumann U, Ader M, Brunssen C, Bramke S, Morawietz H, et al. Stress reaction in outer segments of photoreceptors after blue light irradiation. *PloS one.* 2013;8:e71570.

[84] Chessex P, Laborie S, Lavoie JC, Rouleau T. Photoprotection of solutions of parenteral nutrition decreases the infused load as well as the urinary excretion of peroxides in premature infants. *Semin Perinatol.* 2001;25:55-9.

[85] Miloudi K, Comte B, Rouleau T, Montoudis A, Levy E, Lavoie JC. The mode of administration of total parenteral nutrition and nature of lipid content influence the generation of peroxides and aldehydes. *Clin Nutr.* 2012;31:526-34.

[86] Bassiouny MR, Almarsafawy H, Abdel-Hady H, Nasef N, Hammad TA, Aly H. A randomized controlled trial on parenteral nutrition, oxidative stress, and chronic lung diseases in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:363-9.

[87] Jalabert A, Grand A, Steghens JP, Barbotte E, Pigue C, Picaud JC. Lipid peroxidation in all-in-one admixtures for preterm neonates: impact of amount of lipid, type of lipid emulsion and

delivery condition. *Acta Paediatr.* 2011;100:1200-5.

[88] Chessex P, Laborie S, Nasef N, Masse B, Lavoie JC. Shielding Parenteral Nutrition From Light Improves Survival Rate in Premature Infants: A Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015.

[89] Lapillonne A, Fellous L, Kermorvant-Duchemin E. Use of parenteral lipid emulsions in French neonatal ICUs. *Nutr Clin Pract.* 2011;26:672-80.

[90] Cowan E, Nandivada P, Puder M. Fish oil-based lipid emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Current opinion in pediatrics.* 2013;25:193-200.

[91] Salvador A, Janeczko M, Porat R, Sekhon R, Moewes A, Schutzman D. Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants. *Journal of Pediatrics.* 2012;161:229-33 e1.

[92] Jensen AR, Goldin AB, Koopmeiners JS, Stevens J, Waldhausen JH, Kim SS. The association of cyclic parenteral nutrition and decreased incidence of cholestatic liver disease in patients with gastroschisis. *Journal of Pediatric Surgery.* 2009;44:183-9.

[93] Nghiem-Rao TH, Cassidy LD, Polzin EM, Calkins CM, Arca MJ, Goday PS. Risks and benefits of prophylactic cyclic parenteral nutrition in surgical neonates. *Nutrition in Clinical Practice.* 2013;28:745-52.

[94] Stout SM, Cober MP. Metabolic effects of cyclic parenteral nutrition infusion in adults and children. *Nutr Clin Pract.* 2010;25:277-81.

[95] Driscoll DF. Commercial lipid emulsions and all-in-one mixtures for intravenous infusion - composition and physicochemical properties. *World review of nutrition and dietetics.* 2015;112:48-56.

[96] Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, Goday P, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:334- 77.

[97] Hernandez Prats C, Panisello MR, Fuentes Bonmati MJ, Torres Chazarra C, Sanchez Casado MI. Lipid destabilisation in a ternary admixture for paediatric parenteral nutrition due to heparin and trigger factors. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria.* 2012;36:159-62.

[98] Silvers KM, Darlow BA, Winterbourn CC. Pharmacologic levels of heparin do not destabilize neonatal parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998;22:311- 4.

[99] Crill CM, Helms RA. The use of carnitine in pediatric nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2007;22:204-13.

[100] Winther B, Jackson D, Mulroy C, MacKay M. Evaluation of serum carnitine levels for pediatric patients receiving carnitine-free and carnitine-supplemented parenteral nutrition. *Hosp Pharm.* 2014;49:549-53.

[101] Crill CM, Storm MC, Christensen ML, Hankins CT, Bruce Jenkins M, Helms RA. Carnitine supplementation in premature neonates: effect on plasma and red blood cell total carnitine concentrations, nutrition parameters and morbidity. *Clin Nutr.* 2006;25:886-96.

[102] Pande S, Brion LP, Campbell DE, Gayle Y, Esteban-Cruciani NV. Lack of effect of L-carnitine supplementation on weight gain in very preterm infants. *J Perinatol.* 2005;25:470-7.

[103] Seong SH, Cho SC, Park Y, Cha YS. L-carnitine-supplemented parenteral nutrition improves fat metabolism but fails to support compensatory growth in premature Korean infants. *Nutr Res.* 2010;30:233-9. [104] Borum PR. Carnitine in parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 2009;137:S129- 34.

[105] Joffe A, Anton N, Lequier L, Vandermeer B, Tjosvold L, Larsen B, et al. Nutritional support for critically ill children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016:CD005144.

[106] Fizez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *The New England journal of medicine.* 2016;374:1111-22.

[107] Bechard LJ, Duggan C, Touger-Decker R, Parrott JS, Rothpletz-Puglia P, Byham-Gray L, et al. Nutritional Status Based on Body Mass Index Is Associated With Morbidity and

Mortality in Mechanically Ventilated Critically Ill Children in the PICU. *Critical care medicine*. 2016;44:1530-7.

[108] Hasselmann M, Reimund JM. Lipids in the nutritional support of the critically ill patients. *Current opinion in critical care*. 2004;10:449-55.

[109] Houeijeh A, Aubry E, Coridon H, Montaigne K, Sfeir R, Deruelle P, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in the fetal pulmonary circulation. *Critical care medicine*. 2011;39:1431-8.

[110] Beghin L, Storme L, Coopman S, Rakza T, Gottrand F. Parenteral nutrition with fish oil supplements is safe and seems to be effective in severe preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 2015;104:e534-6.

[111] Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Critical care medicine*. 2006;34:1033-8.

[112] Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, Hart J, Wennberg AK, Gadek JE. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2003;31:491-500

[113] Larsen BM, Goonewardene LA, Joffe AR, Van Aerde JE, Field CJ, Olstad DL, et al. Pre-treatment with an intravenous lipid emulsion containing fish oil (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid) decreases inflammatory markers after open-heart surgery in infants: a randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2012;31:322-9.

[114] Martin JM, Stapleton RD. Omega-3 fatty acids in critical illness. *Nutrition reviews*. 2010;68:531-41.

[115] Miles EA, Calder PC. Fatty acids, lipid emulsions and the immune and inflammatory systems. *World Rev Nutr Diet*. 2015;112:17-30.

[116] Powis MR, Smith K, Rennie M, Halliday D, Pierro A. Effect of major abdominal operations on energy and protein metabolism in infants and children. *Journal of pediatric surgery*. 1998;33:49-53.

[117] Cave G, Harvey M, Graudins A. Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. *Emerg Med Australas*. 2011;23:123-41.

[118] Ozcan MS, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity. *Journal of intensive care medicine*. 2014;29:59-70.

[119] Eizaga Rebollar R, Garcia Palacios MV, Morales Guerrero J, Torres Morera LM. Lipid rescue in children: The prompt decision. *Journal of clinical anesthesia*. 2016;32:248-52.

[120] Presley JD, Chyka PA. Intravenous lipid emulsion to reverse acute drug toxicity in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2013;47:735-43.

[121] Hojsak I, Kolacek S. Fat overload syndrome after the rapid infusion of SMOFlipid emulsion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:119-21.

[122] Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Annals of surgery*. 2009;250:395-402.

[123] Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, Kim JH, Wales PW. Changing the paradigm: omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:209-15.

[124] Muhammed R, Bremner R, Protheroe S, Johnson T, Holden C, Murphy MS. Resolution of parenteral nutrition-associated jaundice on changing from a soybean oil emulsion to a complex mixed-lipid emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:797-802.

[125] Lai H, Chen W. Effects of medium-chain and long-chain triacylglycerols in pediatric surgical patients. *Nutrition*. 2000;16:401-6.

[126] Lam HS, Tam YH, Poon TC, Cheung HM, Yu X, Chan BP, et al. A double-blind randomised controlled trial of fish oil-based versus soy-based lipid preparations in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Neonatology*. 2014;105:290-6.

- [127] 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.* 2015;145:277-83.
- [128] Mertes N, Grimm H, Furst P, Stehle P. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study. *Annals of nutrition & metabolism.* 2006;50:253-9.
- [129] Antebi H, Mansoor O, Ferrier C, Tetegan M, Morvan C, Rangaraj J, et al. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28:142-8.
- [130] Matsumoto CS, Kaufman SS, Island ER, Kallakury B, Yazigi NA, Khan KM, et al. Hepatic explant pathology of pediatric intestinal transplant recipients previously treated with omega-3 fatty acid lipid emulsion. *J Pediatr.* 2014;165:59-64.
- [131] Mercer DF, Hobson BD, Fischer RT, Talmon GA, Perry DA, Gerhardt BK, et al. Hepatic fibrosis persists and progresses despite biochemical improvement in children treated with intravenous fish oil emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:364-9.
- [132] Xu Z, Li Y, Wang J, Wu B, Li J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. *Clin Nutr.* 2012;31:217-23.
- [133] Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. Fish oil-based lipid emulsions in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: an ongoing positive experience. *Advances in nutrition.* 2014;5:65-70.
- [134] Angsten G, Finkel Y, Lucas S, Kassa AM, Paulsson M, Lilja HE. Improved outcome in neonatal short bowel syndrome using parenteral fish oil in combination with omega-6/9 lipid emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:587-95.
- [135] 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;94:749-58.
- [136] Nehra D, Fallon EM, Potemkin AK, Voss SD, Mitchell PD, Valim C, et al. A Comparison of 2 Intravenous Lipid Emulsions: Interim Analysis of a Randomized Controlled Trial. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2013;38:693-701.
- [137] Turner JM, Field CJ, Goruk S, Wizzard P, Dicken BJ, Bruce A, et al. Platelet Arachidonic Acid Deficiency May Contribute to Abnormal Platelet Function During Parenteral Fish Oil Monotherapy in a Piglet Model. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2015.
- [138] Dicken BJ, Bruce A, Samuel TM, Wales PW, Nahirniak S, Turner JM. Bedside to bench: The risk of bleeding with parenteral omega-3 lipid emulsion therapy. *Journal of Pediatrics.* 2014;164:652-4.
- [139] Mallah HS, Brown MR, Rossi TM, Block RC. Parenteral fish oil-associated burr cell anemia. *Journal of Pediatrics.* 2010;156:324-6 e1.

6. Рідина та електроліти

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes (2018)

Рекомендації щодо рідини та електролітів

1. У доношених новонароджених, післяпологова втрата маси зазвичай відбувається протягом перших 2-5 днів життя, і зазвичай не повинна перевищувати 10% ваги при народженні (*LoE2++*, *RG 0*, умовна рекомендація).
2. У немовлят з НММТ при народженні та ДММТ при народженні, 7-10% втрата маси, приймається як адекватна, з урахуванням вищого вмісту води в організмі та несприятливих ускладнень, пов'язаних з перевантаженням рідиною (*LoE2++*, *RG B*, безперечна рекомендація).
3. Після народження рекомендується поступове збільшення споживання рідини у недоношених та доношених новонароджених (*LoE3*, *RG B*, безперечна рекомендація).
4. Необхідно розпочинати введення електролітів (Na, Cl і K) протягом фази I /скорочення обсягу позаклітинної рідини (ПКР) / початкової втрати ваги тіла (*LoE3*, *RG 0*, безперечна рекомендація).
5. Для запобігання надмірному введенню Cl та ризику ятрогенного метаболічного ацидозу, введення Cl повинно бути трохи нижчим, ніж сума дозувань Na і K ($Na + K - Cl = 1-2$ ммоль/кг/день) (*LoE3*, *RG 0*, безперечна рекомендація).
6. У дітей з НММТ та ДММТ Na і K можуть бути рекомендовані з першого дня життя при наданні рекомендованих високих доз амінокислот та забезпечення енергією, за умови забезпечення виділення сечі та з урахуванням потенційного розвитку неолігуричної гіперкаліємії (*LoE2 +*, *RG 0*, умовна рекомендація).
7. Слід мати на увазі, що потреби окремих пацієнтів можуть суттєво відрізнятися від діапазонів загально рекомендованих дозувань в залежності від клінічних обставин, таких як затримка рідини, зневоднення або надмірна втрата води або інше (*GPP*, безперечна рекомендація).

Немовлята, які перебувають у проміжному періоді (фаза II)

8. Після первинної післяпологової втрати маси, маса при народженні, як правило, має бути відновлена на 7-10 день життя (*GPP*, умовна рекомендація).

Немовлята, які перебувають у періоді стабільного росту (фаза III)

9. Протягом стадії стабільного росту, за умови належного збільшення маси тіла дитини, слід підтримувати гомеостаз рідини та електролітів (*LoE3*, *RG B*, безперечна рекомендація).

Вода є головним компонентом людського організму в будь-якому віці і важливим носієм поживних речовин та метаболітів. Вода та потреби в електролітах зазвичай пропорційні швидкості росту. Потреби в одиниці маси тіла у новонароджених дуже високі і зменшуються з віком до повноліття [2]. Загальна кількість води в тілі ділиться на два відсіки: внутрішньоклітинна рідина (ВКР) та позаклітинна рідина (ПКР). Загальний об'єм ВКР зростає із збільшенням кількості та розміру тіла клітини під час росту тіла. ПКР підрозділяється на внутрішньосудинний та позасудинний компоненти, а також

«третьої простір», що характеризує вільну рідину у попередньо сформованих відділах тіла під фізіологічними (сеча, церебральна спинномозкова рідина тощо) та патологічними умовами (асцит, плевральний випіт тощо).

Під час внутрішньоутробного життя, особливо протягом третього триместру гестації [2-4], вміст води в організмі зменшується разом із відносним збільшенням жирової маси. У новонароджених з НММТ і ДММТ відзначається низький вміст жиру в організмі і більший відсоток сухої маси тіла та води, ніж у старших немовлят. У недоношених дітей щоденний приріст маси становить 15 г/кг в чистому сховищі близько 12 мл води (~80% приросту ваги). Вода вносить майже 90% маси тіла у віці 24 тижнів плоду, майже 75% у доношених дітей та близько 50% у дорослих [2, 3]. Частка внутрішньо- та позасудинної рідини також зменшується в період дитинства до повноліття. Об'єм крові у новонароджених становить 85-100 мл/кг порівняно з 60-70 мл обсягу крові/кг у підлітків та дорослих [5].

Обмін води у новонароджених високий і зменшується зі збільшенням віку, супутнім зниженням та/або зростанням швидкості метаболізму [6]. Обмін води, як і енергообіг, пов'язаний з меншою масою тіла і не має певного відношення до маси тіла. При оцінці рідинного балансу метаболічне утворення води може мати особливе значення у педіатричних пацієнтів через їх високі показники метаболізму. Ендогенний синтез води дорівнює 0,6, 1,0 і 0,4 мл води на грам вуглеводів, окислених жирів і білків відповідно [7]. Випаровування води з верхніх дихальних шляхів становить приблизно третину чистої нечутливої втрати води [7] і досягає рівня 0,8-0,9 мл/кг/год у недоношених немовлят, 0,5 мл/кг/год у доношених [8], 0,4 мл/кг/год у дітей старшого віку та 0,3 мл/кг/год у підлітків [10]. У доношених новонароджених післяпологова втрата ваги зазвичай відбувається протягом перших 2-5 днів життя, і зазвичай не повинна перевищувати 10% ваги при народженні.

Багато регуляторних процесів, пов'язаних з рівноважним та електролітним балансом, мають певні обмеження через незрілість або обмежену ефективність [11]. Ниркова клубочкова поверхня площі для фільтрації невелика у недоношених та новонароджених порівняно з такою у старших немовлят та дорослих [13]. У новонароджених швидкість клубочкової фільтрації значно зростає протягом першого тижня життя [13] і продовжує зростати протягом перших двох років життя [14]. Швидкість цього збільшення повільніша у недоношених дітей, що необхідно враховувати при оцінці фізіологічного стану рідини та електролітів у цих немовлят [15].

Незрілість дистального нефрону з анатомічно укороченою петлею Генле призводить до зниження здатності концентрувати сечу [16]. Максимальна концентрація сечі до 550 мосм/л в доношених та 700 мосм/л у недоношених дітей порівняно з 1200 мосм/л у дорослих [17]. Новонароджені можуть бути піддані ризику виснаження об'єму, коли високе навантаження розчиненою речовиною в нирках не може компенсуватися здатністю виробляти концентровану сечу. Хоча гормони ренін-ангіотензин-альдостеронової та аргінін-вазопресинової систем дозріли у перших тижнях гестації, наслідки обмежуються нирковою незрілістю [18]. Таким чином, виділення сечі в немовлят з низькою щільністю може часто

збільшуватися вище 5 мл/кг/год. У недоношених дітей нижчий онкотичний тиск у плазмі крові та вища проникність стінки капіляра [19] також посилюють зсув води з внутрішньосудинного в інтерстиціальний відділ. Це відносить недоношених дітей до групи підвищеного ризику набряків, особливо при патологічних станах, таких як сепсис [20]. У немовлят з НММТ та ДММТ при народженні, 7-10% втрата ваги, приймається як адекватна, з урахуванням вищого вмісту води в організмі та несприятливих ускладнень, пов'язаних з перевантаженням рідиною.

Натрій (Na^+) є основним катіоном ПКР, а концентрація Na^+ впливає на внутрішньосудинний та інтерстиціальний обсяги. Виведення Na^+ відбувається переважно через сечу, а також через піт та фекалії. Хлорид (Cl^-) є основним аніоном ПКР. Обмінний Cl^- залишається відносно постійним на одиницю маси тіла незалежно від віку. Навіть, якщо рівень хлоридів зазвичай паралельний з балансом натрію, тому суворо корелює з балансом позаклітинного об'єму, втрати та виведення хлоридів можуть також відбуватися незалежно від натрію, переважно в рівновазі з бікарбонатним статусом [21]. Щоденний оборот Cl^- високий. Збереження нирок відбувається при канальцевій реабсорбції 60-70% фільтрованого Cl^- . Крім того, Cl^- бере участь у підтриманні осмотичного тиску, гідратації та іонної нейтральності. Na^+ і Cl^- також є основними іонами, що впливають на «сильну різницю іонів» (SID), одна з 4 систем, що діють на рН крові. Відповідно до підходу Стюарта, концепція SID використовується для пояснення «метаболічного» відхилення кислотної основи, пов'язаної зі змінами концентрації хлоридів [22]. Зменшення SID призводить до підкислюючого ефекту в плазмі. SID обчислюється як різниця заряду між сумою виміряних сильних катіонів (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} та Mg^{2+}) та сильних аніонів (Cl^- , лактат) [23]. Так як обидва Na^+ і Cl^- є основними сильними іонами в плазмі, підраховано, що SID представляє собою просту різницю між Na^+ та Cl^- , тобто одну незалежну змінну, що визначає іон водню і концентрацію бікарбонатних іонів; отже, збільшення плазматичного Cl^- щодо Na^+ зменшує SID плазми і знижує рН [24].

Калій (K^+) є основним внутрішньоклітинним катіоном і пул K^+ добре корелює з пісною масою тіла. Внутрішньоклітинна концентрація K^+ залежить від активності Na^+/K^+ -АТФази, яка може бути порушена у разі недостатності запасів кисню та енергії [25]. Десять відсотків K^+ внутрішнього середовища організму не є обмінними (кістка, сполучна тканина, хрящ). Позаклітинна концентрація K^+ не завжди пов'язана з внутрішньоклітинною концентрацією. Крім того, зрушення K^+ з внутрішньо- до позаклітинного середовища може відбуватися, наприклад, у ацидотичних станах через обмін з іонами H^+ .

Випадкові втрати електролітів з боку шлунково-кишкового тракту та шкіри дуже низькі. Шлунково-кишкові втрати Na^+ становлять 0,1-0,2 ммоль/кг/добу у недоношених дітей та приблизно 0,01-0,02 ммоль/кг/добу у доношених немовлят [26]. Втрати електроліту можуть бути збільшені при таких патологічних захворюваннях, як непрохідність кишечника, ілеостомія, плевральний випіт, дренаж очеревини та зовнішній ліквор. У цих умовах втрати електролітів через втрати рідини рекомендується постійний моніторинг електролітів у плазмі в динаміці.

З іншого боку важливим є те, що значна кількість натрію та калію може бути доставлена разом з лікарськими засобами (наприклад бензилпеніцилін) та мінералами у вигляді солей Na^+ та K^+ (наприклад: фосфати). Так само, є численні джерела Cl^- на парентеральному харчуванні, такі як фізіологічний розчин, амінокислоти та розчини кальцію.

Для запобігання надмірному введенню Cl^- та ризику ятрогенного метаболічного ацидозу, введення Cl^- повинно бути трохи нижчим, ніж сумарна кількість Na^+ і K^+ ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^- = 1-2$ ммоль/кг/добу), (LoE3, RG 0, безперечна рекомендація).

Неонатальний період. Після народження рекомендується поступове збільшення споживання рідини у недоношених та доношених новонароджених. Процеси негайної адаптації одразу після народження впливають на метаболізм рідини та електролітів через причину припинення плацентарного обміну разом з відносною незрілістю фізіологічних процесів. Народження також має на увазі початок процесу терморегуляції з іноді значними непомітними втратами рідини. Наступна адаптація вмикає автономну ниркову регуляцію рідини та електролітів, та поступлення рідини і нутрієнтів.

Процес адаптації може бути розподілений на 3 основні фази [10]:

Фаза I: Транзиторна. Перша постнатальна фаза характеризується першочерговою олігурією [27], що триває від годин до днів, та вагомими непомітними втратами рідини через незрілість шкіри. Наступна стадія діуретична, яка триває декілька днів, та поступово зменшується втрата рідини разом зі збільшенням захисних властивостей шкіри.

Протягом цієї фази йде переважання ізотонічних або гіпертонічних (тобто гіпернатріємічних та гіперхлоремічних) розчинів. Також характерно продовження фетального натрійурезу [28]. Перша фаза зазвичай завершується після максимальної втрати маси.

Необхідно розпочинати введення електролітів (Na^+ , Cl^- і K^+) протягом фази I /скорочення обсягу позаклітинної рідини / початкової втрати ваги тіла. У дітей з НММТ та ДММТ Na^+ і K^+ можуть бути рекомендовані з першого дня життя при наданні рекомендованих високих доз амінокислот та забезпечення енергією, за умови забезпечення виділення сечі та з урахуванням потенційного розвитку неолігуричної гіперкаліємії.

Фаза II: Перехідна фаза. Період між мінімальною масою (максимальною втратою) та поверненням до маси при народженні. У передчасно народжених дітей, особливо з малою та екстремально малою масою тіла при народженні може продовжуватись поліурія з підвищеною екскрецією Na^+ . Після первинної післяпологової втрати ваги, вага при народженні, як правило, повинна бути досягнута на 7-10 день життя.

Фаза III: Стабільного росту: характеризується постійною прибавкою маси тіла та стабільно позитивним балансом рідини та електролітів. Протягом стадії стабільного росту, при належному прирості ваги дитини, слід підтримувати гомеостаз рідини та електролітів.

Метою введення рідини та електролітів в I фазі є [11]:

- зменшення кількості екстрацелюлярної рідини з негативним водним та натрієвим балансом, не шкодячи при цьому внутрішньосудинному об'єму рідини та не впливаючи на серцево-судинну систему при збереженні нормального рівня електролітів в сироватці крові;

- забезпечення нормального діурезу, без олігурії (<0,5-1 мл/кг/год) протягом 12 годин;

- підтримка нормальної температури тіла, забезпечуючи достатню кількість рідини для трансепідермального випаровування.

Рекомендації щодо введення парентеральної рідини і електролітів в перші дні життя новонароджених (I фаза адаптації) представлено у *Додатку 4, п.5*.

Під час I (транзиторної) фази зазвичай не спостерігається олігурія, електролітні порушення або ацидоз. Прогнозована постнатальна втрата маси залежить від гідратації при народженні (наприклад, новонароджені із затримкою внутрішньоутробного розвитку типово втрачають менше маси ніж нормотрофічні новонароджені). Фактори оточення та варіанти харчування також значно впливають на післяпологову втрату маси. Двохстінні інкубатори зменшують невідчутні втрати рідини у новонароджених з дуже низькою масою тіла при народженні приблизно на 30% при вологості всередині 90% та термонейтральності. Після постнатального дозрівання та ороговіння епідермісу, яке відбувається протягом перших 5 днів, вологість навколишнього середовища необхідно поступово зменшувати [29]. Використання водонепроникного покриття (плівки, пластикові ковдри) додатково зменшує втрати рідини на 30-60% [30].

Інтубація трахеї та механічна штучна вентиляція легень теплим та зволженим повітрям значно зменшує респіраторні втрати вологи [31], потреба в рідині зменшується на 20 мл/кг/добу. Застосування мазей зменшує випаровування на 50% [32, 33], але збільшує ризик інфекції [34, 35]. Променеві лампи та одностінні інкубатори значно збільшують втрати рідини та порушують терморегуляцію в новонароджених з дуже низькою масою тіла при народженні [36]. Фототерапія також збільшує невідчутні втрати рідини.

Незважаючи на деякі суперечки, доношені новонароджені, які перебувають на грудному вигодовуванні, зазвичай слугують еталоном для всіх новонароджених, коли розглядають питання післяпологового харчування, адаптації та росту. Прийом рідини може суттєво відрізнитись у вчасно народжених малюків, яких годують грудним молоком [10]. В середньому кількість спожитого молока швидко збільшується з менш ніж 100 мл на добу в 1 день життя до 500-600 мл/добу на 4-5 добу, далі кількість збільшується більш повільно до 600-800 мл на добу після місяця та 700-900 мл/добу після 6 місяців [37, 38]. В середньому постнатальна маса є мінімальною на 2-3 добу і втрата маси складає 6-7% у немовлят на грудному вигодовуванні [39].

У новонароджених на штучній суміші межі втрати маси однакові, але менша приблизно на 3-4% від маси при народженні. Час відновлення маси швидше при штучному вигодовуванні (6-7 днів) ніж при грудному вигодовуванні (8-9 днів) [39]. Хоча втрата маси більше 10% є небажаною для доношених

новонароджених, це не завжди свідчить про патологію [40]. Через більшу чутливість до втрати рідини та незрілість нирок, передчасно народжені діти, особливо, з екстремально малою масою тіла при народженні, потребують більшу кількість рідини протягом першого тижня життя у порівнянні з доношеними новонародженими [41].

Огляд чотирьох РКД з різним рівнем надходження рідини прийшло до висновку, що обмеження рідини зменшує ризик значущої артеріальної протоки, некротизуючого ентероколіту та смерті. Обмеження рідини призводить до зменшення ризику БЛД, але збільшує ризик дегідратації [42].

З іншого боку суворі цільові обмеження рідини можуть заважати забезпеченню організму достатнім рівнем поживних речовин. Нещодавні дослідження, що стосуються більш раннього харчування передчасно народжених дітей вказують, що післяродова втрата маси в межах 7-10% у новонароджених з екстремально та дуже малою масою тіла характерна саме для малюків, які отримували більше поживних речовин одразу після народження [43-48]. Втрата маси тіла більша за передбачувану може свідчити про недостатню кількість вживаної рідини, Na^+ , білків або енергії і вимагає обстеження. Таким чином, зменшення рівня рідини в організмі протягом I фази вимагає ретельного клінічного моніторингу для попередження неадекватної гідратації, олігурії (діурез менше 1 мл/кг/год більше ніж 12 годин), електролітних порушень та ацидозу. Гомеостаз електролітів протягом першого тижня також залежить від зрілості, маси при народженні, отриманої кількості речовин та енергії [45, 49]. У новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні, вміст Na^+ в грудному молоці зазвичай зменшується з 40 ммоль/л до 10-15 ммоль/л після 3 доби. Зміни концентрації Cl^- в грудному молоці подібні до Na^+ , але на 10-20% вище. І навпаки, вміст K^+ збільшується з 12-16 ммоль/л протягом перших двох днів життя до 16-20 ммоль/л після 3 доби [47, 48].

У передчасно новонароджених дітей обмежений прийом Na^+ позитивно впливає на потребу в кисні та на ризик розвитку БЛД [50]. Хоча, є докази що обмеження Na^+ сприяє вищому ризику розвитку гіпонатріємії [21, 51]. Крім того, великі коливання концентрації Na^+ в сироватці можуть негативно вплинути на нейрокогнітивний розвиток у передчасно народжених дітей [52]. Обмежене надходження Na^+ і K^+ може також впливати на надходження фосфору, якщо використовуються солі Na^+ - або K^+ -фосфату.

Обмеження споживання Na^+ протягом періоду зменшення об'єму позаклітинної рідини слід проводити обережно, враховуючи негативний баланс Na^+ приблизно 2-3 ммоль/кг/добу протягом перших двох-трьох післяпологових днів, ретельно контролюючи його концентрацію в сироватці крові до моменту, коли відбулась втрата маси приблизно 5-10%.

Поряд із зменшенням екстрацелюлярної рідини, концентрація Na^+ в сироватці крові зазвичай зростає протягом перших 2-5 днів, але повинна залишатися в межах високих норм (<150 ммоль/л). Концентрація Na^+ <140 ммоль/л у поєднанні зі значною втратою маси близько 10% може свідчити про виснаження Na^+ і завжди повинна стимулювати переоцінку клінічної ситуації.

Нещодавні дослідження продемонстрували збільшення кількості випадків гіпокаліємії, гіпофосфатемії та гіперкальціємії при оптимізації білкового та енергетичного споживання відповідно до сучасних рекомендацій у веденні новонароджених з дуже малою масою тіла [21, 43, 45, 53-58]. У новонароджених із достатнім споживанням білка та енергії, особливо дітей із затримкою розвитку та передчасно народжених з екстремально низькою масою тіла, які мають обмежені запаси мінералів та великі потреби, додаткове забезпечення калієм може бути розпочато з першого дня життя для зменшення ризику розвитку гіпокаліємії та забезпечення належного надходження фосфору. Але під час олігуричної стадії та у дітей з високим ризиком гіперкаліємії (непов'язаної з олігурією) ретельний моніторинг важливий для підтримання нормальної концентрації калію. У деяких з цих немовлят необхідно обмежити постачання калію для запобігання гіперкаліємії. Однак постачання Na^+ і K^+ повинно розпочатися найпізніше до того, як концентрація цих електролітів у сироватці знизиться нижче рекомендованих значень [21].

Надмірна кількість введеного Cl^- може спричинити гіперхлоремічний метаболічний ацидоз у новонароджених з ДММТ. Крім того, це є причинним фактором внутрішньошлуночкових кровотеч та інших захворювань у передчасно народжених дітей [59].

Використання розчинів калію та Na^+ вільних від Cl^- повинно розглядатись у передчасно народжених дітей на ПЕХ, щоб зменшити ризик метаболічного ацидозу [21, 60-63].

Метою контролю рівня електролітів та рідини протягом цієї фази є [11]:

- забезпечення організму електролітами та рідиною, що втратились;
- підтримка належного рівня рідини та електролітного гомеостазу поки дитина набирає масу до маси при народженні.

Рекомендації щодо введення парентеральної рідини і електролітів для новонароджених під час проміжної фази (II фази) до встановлення стабільного росту представлено у *Додатку 4, п.5*.

Рекомендації по надходженню рідини в II фазі базуються на роботах, які демонструють, що добове споживання рідини, яке дорівнює або перевищує 170 мл/кг/добу, супроводжується високим виділенням Na^+ з сечею з негативним балансом Na^+ , навіть якщо споживання Na^+ більше за 10 ммоль/кг/добу [64]. Інфузійна терапія у новонароджених з НММТ в об'ємі більше 200 мл/кг/добу не підтримує натрієвий баланс, незалежно від кількості введеного натрію хлориду. Є докази, що інфузія рідини в об'ємі менше ніж 140 мл/кг/добу разом з натрієм близько 1 ммоль /кг /добу є достатнім для підтримання нормального балансу Na^+ [65-70]. Однак, у недоношених віком < 35 тижнів введення Na^+ 4-5 ммоль/кг/добу протягом перших 2 тижнів життя призвела до кращих нейрокогнітивних показників у віці 10-13 років порівняно з контрольною групою немовлят із споживанням Na^+ лише 1-1,5 ммоль/кг/добу в умовах дослідження [71]. Здається розумним збільшити введення Na^+ та рідини, щоб замінити втрати електролітів та рідини протягом проміжної фази.

Загальні рекомендації передбачають середній час відновлення маси приблизно на 7-10 днів після народження. Це підтверджується даними

епідеміологічних досліджень. Спостереження за популяційними когортами здорових новонароджених вказують на середній час відновлення маси тіла при народженні здорових новонароджених близько 8,3 та 6,5 днів (у немовлят на грудному вигодовуванні та штучному вигодовуванні відповідно), але також свідчать про те, що значна частина немовлят не відновили свою масу при народженні до 12-14 днів [39, 40]. У цих новонароджених слід ретельно виключити патологію та перевірити режим годування.

Метою контролю рівня електролітів та рідини протягом III фази є:

- заміщення втрачених електролітів та рідини (підтримка гомеостазу електролітів);
- забезпечення адекватного надходження електролітів та рідини, щоб досягти достатньої швидкості набору маси.

Рекомендації щодо введення парентеральної рідини і електролітів для новонароджених протягом першого місяця життя зі стабільним ростом (III фаза) представлено у *Додатку 4, п.5*.

Потреби в рідині під час стабільного росту пов'язані з очікуваним приростом маси. Втрати води з випорожненнями незначні в ранньому віці до початку ентерального годування передчасно народжених дітей. Коли досягається повноцінне ентеральне харчування, зазвичай передбачається, що фекальні втрати 5-10 мл/кг/добу врівноважують метаболічну продукцію води [72]. Збільшення маси тіла в періоди росту вимагає адекватного надходження електролітів. Було показано, що обмежене введення Na^+ погіршує зростання та збільшення маси [26]. Концентрація Na^+ у плазмі крові була нормальною у немовлят з ДММТ, при вживанні Na^+ 1,5-2,6 ммоль/кг/добу та при споживанні рідини 140-170 мл/кг/добу [73, 74]. За більш «агресивних» режимів годування та збільшення темпів зростання може знадобитися додаткове надходження Na^+ у порівнянні зі швидкістю росту.

Новонародженим на грудному вигодовуванні необхідно 0,35-0,7 ммоль/кг/добу Na^+ протягом перших 4 місяців, щоб досягнути адекватного набору маси [75]. У недоношених дітей більш високий темп росту пояснює вищу потребу в натрії. Кількість введеного калію рекомендовано в дозах 2-3 ммоль/кг/добу, саме така доза знаходиться у грудному молоці [76].

Передчасно народжені діти накопичують від 1,0 до 1,5 ммоль/кг/добу калію, що приблизно відповідає відповідним показникам у плода [77].

Моніторинг парентерального лікування рідинами та електролітами. Постнатальний гомеостаз рідин та електролітів залежить від постнатального середовища (вологості, температури, перебування в кувезі або ж під джерелом відкритого променевого тепла, фототерапії). Недоношені діти надто чутливі як до недостатнього, так і до надмірного прийому, особливо немовлята з екстремально низькою та дуже низькою масою тіла. Отже, у новонароджених протокол адаптований індивідуально до стану та клінічної картини пацієнта, включаючи чітку оцінку водного балансу організму, запобігання великим втратам води та контроль електролітів сироватки крові. Інтервали моніторингу залежать від клінічної ситуації, патофізіології, лікарських засобів та методів лікування [10]. Показники зміни гідратації та електролітного статусу включають:

- клінічний статус пацієнта;
- масу та конституцію тіла;
- концентрацію електролітів у крові та кислотно-основний стан;
- рідинний та електролітний баланс (вимірювання діурезу, питомої маси сечі або осмолярність та вимірювання концентрації електролітів у сечі);
- Нt та азот сечовини крові.

Протягом перших днів лікування у немовлят та дітей, які перебувають на ПЕХ, концентрацію електролітів у сироватці крові та масу зазвичай контролюють щодня. Згодом інтервали моніторингу коригуються відповідно до клінічного стану та стабільності пацієнта.

Надмірні випорожнення та втрати води/електролітів. Надмірні випорожнення з подальшими втратами води/електролітів спостерігаються у пацієнтів з певними видами кишкової недостатності, які тривалий термін перебувають на парентеральному харчуванні:

- синдром короткої кишки (SBS);
- синдром хронічної кишкової псевдообструкції (CIPOS);
- загальний або сумарний агангліоз кишечника (TIA).

Останні два стани найчастіше потребують ентеростомії [92]. Для безпечного довготривалого лікування значні втрати води та електролітів потребують додаткового призначення Na^+ та засобів, які зменшують гіперсекрецію шлунку та масивні випорожнення.

Літературні джерела

[1] Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric RESEARCH (ESPR). Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 Nov;41(Suppl. 2):S1e87.

[2] Friis-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics* 1961;28: 169e81.

[3] Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1169e75.

[4] Fusch C, Slotboom J, Fuehrer U, Schumacher R, Keisker A, Zimmermann W, et al. Neonatal body composition: dual energy X-ray absorptiometry, magnetic resonance imaging, and three dimensional chemical shift imaging versus chemical analysis in piglets. *Pediatr Res* 1999;46:465e73.

[5] Nicholson J, Pesce M. Laboratory testing and reference values in infants and children. In: Nelson W, Behrman R, Kliegman R, Jenson HB, editors. *Textbook of Pediatrics*. Saunders WB: Philadelphia; 2002. p. 2031e84.

[6] Fusch C, Hungerland E, Scharrer B, Moeller H. Water turnover of healthy children measured by deuterated water elimination. *Eur J Pediatr* 1993;152: 110e4.

[7] Martin D. Wasser und anorganische Elemente. In: Harpner H, Martin D, Mayes P, Rodwell V, editors. *Medizinische Biochemie*. Berlin: Springer Verlag; 1983. p. 657e71.

[8] Winters R. Maintenance fluid therapy. *The body fluids in pediatrics*. Boston: Little Brown; 1973.

- [9] Sinclair JC. Metabolic rate and temperature control. In: Smith CA, Nelson N, editors. *The physiology of the newborn infant*. Springfield: Charles Thomas; 1976. p. 354e415.
- [10] Fusch C, Jochum F. Water, sodium, potassium, and chloride. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S, editors. *Nutritional needs of the preterm Infant*. Baltimore: Williams and Wilkins; 2004.
- [11] Fusch C, Jochum F. Water, sodium, potassium and chloride. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines*, vol. 110. Basel, Karger: *World Rev Nutr Diet*; 2014. p. 99e120. <https://doi.org/10.1159/000358461>. Epub 2014 Apr 11.
- [12] Knutson DW, Chieu F, Bennett CM, Glasscock RJ. Estimation of relative glomerular capillary surface area in normal and hypertrophic rat kidneys. *Kidney Int* 1978;14:437e43.
- [13] Fawer CL, Torrado A, Guignard JP. Maturation of renal function in full-term and premature neonates. *Helv Pediatr Acta* 1979;34:11e2.
- [14] Spitzer A. Renal physiology and function development. In: Edelmann CM, editor. *The kidney and urinary tract*. Boston: Little Brown; 1978. p. 125e8.
- [15] Guignard JP, Gouyon JB. Glomerular filtration rate in neonates. In: Oh W, Guignard JP, Baumgart S, editors. *Nephrology and fluid/electrolyte physiology. Neonatology questions and controversies*. Philadelphia: Saunders WB; 2012. p. 117e35.
- [16] Speller AM, Moffat DB. Tubulo-vascular relationships in the developing kidney. *J Anat* 1977;123:487e500.
- [17] Chevalier RL. Developmental renal physiology of the low birthweight preterm newborn. *J Urol* 1996;156:714e9.
- [18] Haycock GB, Aperia A. Salt and the newborn kidney. *Pediatr Nephrol* 1991;5: 65e70.
- [19] Friis-Hansen B. Water e the major nutrient. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1982;299:11e6.
- [20] Jobe A, Jacobs H, Ikegami M, Ikegami M, Jacobs H. Lung protein leaks in ventilated lambs: effects of gestational age. *J Appl Physiol* 1985;58:1246e51.
- [21] Senterre T, Abu Zahirah I, Pieltain C, de Halleux V, Rigo J. Electrolyte and mineral homeostasis after optimizing early macronutrient intakes in VLBW infants on parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(4): 491e8.
- [22] Worthley LI. Strong ion difference: a new paradigm or new clothes for the Acid-base emperor. *Crit Care Resuscit* 1999;1(2):214.
- [23] Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1444e61.
- [24] Skellett S, Mayer A, Durward A, Tibby SM, Murdoch IA. Chasing the base deficit: hyperchloraemic acidosis following 0.9% saline fluid resuscitation. *Arch Dis Child* 2000;83:514e6.
- [25] Linshaw MA. Selected aspects of cell volume control in renal cortical and medullary tissue. *Pediatr Nephrol* 1991;5:653e65.
- [26] Bower TR, Pringle KC, Soper RT. Sodium deficit causing decreased weight gain and metabolic acidosis in infants with ileostomy. *J Pediatr Surg* 1988;23:567e72.
- [27] Modi N. Development of renal function. *Br Med Bull* 1988;44:935e56.
- [28] Modi N, Hutton JL. The influence of postnatal respiratory adaptation on sodium handling in preterm neonates. *Early Hum Dev* 1990;21:11e20.
- [29] Hammarlund K, Sedin G, Stromberg B. Transepidermal water loss in newborn infants. VIII. Relation to gestational age and post-natal age in appropriate and small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:721e8. F. Jochum et al. / *Clinical Nutrition* 37 (2018) 2344e2353 2351
- [30] Baumgart S. Reduction of oxygen consumption, insensible water loss, and radiant heat demand with use of a plastic blanket for low-birth weight infants under radiant warmers. *Pediatrics* 1984;74:1022e8.
- [31] Sosulski R, Polin RA, Baumgart S. Respiratory water loss and heat balance in intubated infants receiving humidified air. *J Pediatr* 1983;103:307e10.

- [32] Lane AT, Drost SS. Effects of repeated application of emollient cream to premature neonates' skin. *Pediatrics* 1993;92:415e9.
- [33] Nopper AJ, Horii KA, Sookdeo-Drost S, Wang TH, Mancini AJ, Lane AT. Topical ointment therapy benefits premature infants. *J Pediatr* 1996;128:660e9.
- [34] Conner JM, Soll RF, Edwards WH. Topical ointment for preventing infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD001150.
- [35] Edwards WH, Conner JM, Soll RF, Vermont Oxford Network Neonatal Skin Care Study Group. The effect of prophylactic ointment therapy on nosocomial sepsis rates and skin integrity in infants with birth weights of 501 to 1000 g. *Pediatrics* 2004 May;113(5):1195e203.
- [36] Meyer MP, Payton MJ, Salmon A, Hutchinson C, de Klerk A. A clinical comparison of radiant warmer and incubator care for preterm infants from birth to 1800 grams. *Pediatrics* 2001;108:395e401.
- [37] Neville MC, Keller R, Seacat J, Lutes V, Neifert M, Casey C, et al. Studies in human lactation: milk volumes in lactating women during onset of lactation and full lactation. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1375e86.
- [38] Neville MC, Allen JC, Archer PC, Casey CE, Seacat J, Keller RP, et al. Studies in human lactation: milk volume and nutrient composition during weaning and lactogenesis. *Am J Clin Nutr* 1991;54:81e92.
- [39] Macdonald PD, Ross SR, Grant L, Young D. Neonatal weight loss in breast and formula fed infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003;88(6):472e6.
- [40] Wright CM, Parkinson KN. Postnatal weight loss in term infants: what is "normal" and do growth charts allow for it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004;89:254e7.
- [41] Adamkin DH. Issues in the nutritional support of the ventilated baby *Clin Perinatol* 1998;25:79e96.
- [42] Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004. Issue 1.
- [43] Moltu SJ, Blakstad EW, Strømmen K, Almaas AN, Nakstad B, Rønnestad A, et al. Enhanced feeding and diminished postnatal growth failure in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 Mar;58(3): 344e51.
- [44] Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 2012 Feb;101(2):e64e70.
- [45] Moltu SJ, Strømmen K, Blakstad EW, Almaas AN, Westerberg AC, Brække K, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia: a randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2013 Apr;32(2):207e12. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.09.004>. Epub 2012 Sep 21.
- [46] Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 Nov;53(5):536e42.
- [47] Christmann V, Visser R, Engelkes M, de Grauw AM, van Goudoever JB, van Heijst AF. Yes, we can achieve adequate early postnatal growth in preterm infants. *Acta Paediatr* 2013 Dec;102(12):e530.
- [48] Maggio L, Cota F, Gallini F, Lauriola V, Zecca C, Romagnoli C. Effects of high versus standard early protein intake on growth of extremely low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:124e9.
- [49] Heimler R, Bamberger JM, Sasidharan P. The effects of early parenteral amino acids on sick premature infants. *Indian J Pediatr* 2010 Dec;77(12):1395e9.
- [50] Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000;82:F24e8.
- [51] Al-Dahhan J, Haycock GB, Nichol B, Chantler C, Stimmler L. Sodium homeostasis in term and preterm neonates. III. Effect of salt supplementation. *Arch Dis Child* 1984;59:945e50.

- [52] Baraton L, Ancel PY, Flamant C, Orsonneau JL, Darmaun D, Roze JC. Impact of changes in serum sodium levels on 2-year neurologic outcomes for very preterm neonates. *Pediatrics* 2009;124(4).
- [53] Christmann V, de Grauw AM, Visser R, Matthijsse RP, van Goudoever JB, van Heijst AF. Early postnatal calcium and phosphorus metabolism in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 Apr;58(4):398e403.
- [54] Ichikawa G, Watabe Y, Suzumura H, Sairenchi T, Muto T, Arisaka O. Hypophosphatemia in small for gestational age extremely low birth weight infants receiving parenteral nutrition in the first week after birth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(3e4):317e21.
- [55] Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, De Felice C, Robillard PY, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants e it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One* 2013 Aug 15;8(8):e72880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072880>. eCollection 2013.
- [56] Bonsante F, Iacobelli S, Chantegret C, Martin D, Gouyon JB. The effect of parenteral nitrogen and energy intake on electrolyte balance in the preterm infant. *Eur J Clin Nutr* 2011 Oct;65(10):1088e93.
- [57] Elstgeest LE, Martens SE, Lopriore E, Walther FJ, te Pas AB. Does parenteral nutrition influence electrolyte and fluid balance in preterm infants in the first days after birth? *PLoS One* 2010 Feb 3;5(2):e9033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009033>.
- [58] Jamin A, D'Inca R, Le Floc'h N, Kuster A, Orsonneau JL, Darmaun D, et al. Fatal effects of a neonatal high-protein diet in low-birth-weight piglets used as a model of intrauterine growth restriction. *Neonatology* 2010 Jun;97(4): 321e8.
- [59] Cooke RWI. Factors associated with periventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1981;56:425e31.
- [60] Jadhav P, Parimi PS, Kalhan SC. Parenteral amino acid and metabolic acidosis in premature infants. *J Parenter Enteral Nutr* 2007 July/Aug;31(4): 278e83.
- [61] Kermorvant-Duchemin E, Iacobelli S, Eleni-Dit-Trolli S, Bonsante F, Kermorvant C, Sarfati G, et al. Early chloride intake does not parallel that of sodium in extremely-low-birth-weight infants and may impair neonatal outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 May;54(5):613e9.
- [62] Peters O, Ryan S, Matthew L, Cheng K, Lunn J. Randomised controlled trial of acetate in preterm neonates receiving parenteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997 Jul;77(1):F12e5.
- [63] Iacobelli S, Kermorvant-Duchemin S, Bonsante F, Lapillonne A, Gouyon JB. Chloride balance in preterm infants during the first week of life. *Int J Pediatr* 2012;931597. <https://doi.org/10.1155/2012/931597>.
- [64] Engelke SC, Shah BL, Vasani U, Raye JR. Sodium balance in very low birthweight infants. *J Pediatr* 1978;93:837e41.
- [65] Asano H, Taki M, Igarashi Y. Sodium homeostasis in premature infants during the early postnatal period: results of relative low volume of fluid and sodium intake. *Pediatr Nephrol* 1987;1:C38.
- [66] Costarino AT, Gruskay JA, Corcoran L, Polin RA, Baumgart S. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr* 1992;120:99e106.
- [67] Ekblad H, Kero P, Takala J, Korvenranta H, V€alim€aki I. Water, sodium and acid-base balance in premature infants: therapeutical aspects. *Acta Pediatr Scand* 1987;76:47e53.
- [68] Engle WD, Magness R, Faucher DJ, Arant BS, Rosenfeld CR. Sodium balance in the growing preterm infant. *Infant Pediatr Res* 1985;19:376a.
- [69] Lorenz JM, Kleinman LI, Kotagal UR, Reller MD. Water balance in very low birthweight infants: relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr* 1982;101:423e32.
- [70] Shaffer SG, Meade VM. Sodium balance and extracellular volume regulation in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1989;115:285e90.

[71] Al-Dahhan J, Jannoun L, Haycock GB. Effect of salt supplementation of newborn premature infants on neurodevelopmental outcome at 10e13 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002;86:120e3.

[72] Catzeflis C, Schutz Y, Micheli JL, Welsch C, Arnaud MJ, Jequier E. Whole body protein synthesis and energy expenditure in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1985;19:679e87.

[73] Day GM, Radde IC, Balfe JW, Chance GW. Electrolyte abnormalities in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 1976;10:522e6.

[74] Polberger SK, Axelsson IA, Raiha NC. Growth of very low birth weight infants on varying amounts of human milk protein. *Pediatr Res* 1989;25: 414e9.

[75] Ziegler EE, Fomon SJ. Major minerals. In: Fomon SJ, editor. *Infant nutrition*. Philadelphia: Saunders, WB; 1974. p. 267e97.

[76] Gross SJ. Growth and biochemical response of preterm infants fed human milk or modified infant formula. *N Engl J Med* 1983;308:237e41.

[77] Butterfield J, Lubchenco LO, Bergstedt J, O'Brien D. Patterns in electrolyte and nitrogen balance in the newborn premature infant. *Pediatrics* 1960;26: 777e91.

[78] Darrow DC, Pratt EL. Fluid therapy; relation to tissue composition and the expenditure of water and electrolyte. *J Am Med Assoc* 1950 May 27;143(4): 365e73.

[79] Chesney CR. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy, by Malcolm A. Holliday, MD, and William E. Segar, MD, *Pediatrics*, 1957;19: 823e832. *Pediatrics* 1998 Jul;102(1 Pt 2):229e30.

[80] Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957 May;19(5):823e32.

[81] Allison ME, Walker V. The sodium and potassium intake of 3 to 5 year olds. *Arch Dis Child* 1986;61:159e63.

[82] Kanarek KS, Williams PR, Curran JS. Total parenteral nutrition in infants and children. *Adv Pediatr* 1982;29:151e81.

[83] Liappis N, Reimnitz P. Reference values of sodium, potassium, calcium, chloride and inorganic phosphate excretion in 24-hour urine of healthy children. [Article in German]. *Klin Pediatr* 1984;196:367e9.

[84] Jochum F, Krohn K, Kohl M, Loui A, Nomayo A, Koletzko B und das DGEM Steering Committee Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin S3-Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) in Cooperation with the GESKES, the AKE, the DGKJ and the GNPI. *Parenterale Nutrition in Paediatrics Aktuel Ernährungsmed* 2014;39: e99e147.

[85] Jochum F, Krohn K, Kohl M, Loui A, Nomayo A, Koletzko B, und das DGEM Steering Committee. Parenterale Ernährung von Kindern und Jugendlichen: Empfehlungen und Experten-Statements. Essentials der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Ernährung (AKE), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), sowie der Gesellschaft für Neonatologie und 2352 F. Jochum et al. / *Clinical Nutrition* 37 (2018) 2344e2353 *Padiatrische Intensivmedizin (GNPI). Monatsschr Kinderheilkd* 2015;(2): 150e63.

[86] Vakrilova L, Sluncheva B, Jarukova N, Pramatarova T, Shishkova R, Emilova Z. Guidelines for parenteral nutrition in high risk newborn babies. *Akush Ginekol (Sofia)* 2010;49(2):61e4.

[87] Moritz ML, Ayus JC. Intravenous fluid management for the acutely ill child. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:186e93.

[88] Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia. *Pediatrics* 2003;111:227e30.

[89] McNab S, Ware RS, Neville KA, Choong K, Coulthard MG, Duke T, et al. Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Dec 18;12: CD009457. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009457.pub2>.

- [90] Foster BA, Tom D, Hill V. Hypotonic versus isotonic fluids in hospitalized children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2014 Jul;165(1): 163e169.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.040>. Epub 2014 Feb 28.
- [91] McNab S, Duke T, South M, Babl FE, Lee KJ, Arnup SJ, et al. 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): a randomised controlled doubleblind trial. *Lancet* 2015 Mar 28;385(9974):1190e7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61459-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61459-8). Epub 2014 Dec 1.
- [92] D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:118e26.
- [93] Windsor CW, Fejfar J, Woodward DA. Gastric secretion after massive small bowel resection. *Gut* 1969;10:779e86.
- [94] Cortot A, Fleming CR, Malagelada JR. Improved nutrient absorption after cimetidine in short-bowel syndrome with gastric hypersecretion. *N Engl J Med* 1979;300(2):79e80.
- [95] Murphy JP, King DR, Dubois A. Treatment of gastric hypersecretion with cimetidine in the short-bowel syndrome. *N Engl J Med* 1979;300:80e1.
- [96] Williams NS, Evans P, King RF. Gastric acid secretion and gastrin production in the short bowel syndrome. *Gut* 1985;26:914e9.
- [97] Hyman PE, Everett SL, Harada T. Gastric acid hypersecretion in short bowel syndrome in infants: association with extent of resection and enteral feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:191e7.
- [98] Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Walker ER, Farthing MJ. Jejunal efflux in short bowel syndrome. *Lancet (London, England)* 1990;336:765e8.
- [99] Jacobsen O, Ladefoged K, Stage JG, Jarnum S. Effects of cimetidine on jejunostomy effluents in patients with severe short-bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:824e8.
- [100] Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124: 1111e34.
- [101] Kett K, Aadland E, Berstad A. Inhibition of gastric secretion in man with a new H₂-receptor antagonist, ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 1980;15: 249e51.
- [102] Dammann HG, Simon B. The new histamine H₂-receptor antagonist ranitidine. Duration of action. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1981;69:39e43.
- [103] Holloway RH, Kuljian B, Eshelman F, McCallum RW. Effects of ranitidine and of cimetidine on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:203e7.
- [104] Thompson JC, Walker JP. Indications for the use of parenteral H₂-receptor antagonists. *Am J Med* 1984;77:111e5.
- [105] McFadden MA, DeLegge MH, Kirby DF. Medication delivery in the shortbowel syndrome. *J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:180e6.
- [106] Hyman PE, Garvey TQ, Harada T. Effect of ranitidine on gastric acid hypersecretion in an infant with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:316e9.
- [107] Bullock L, Parks RB, Lampasona V, Mullins RE. Stability of ranitidine hydrochloride and amino acids in parenteral nutrient solutions. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:2683e7.
- [108] Walker SE, Bayliff CD. Stability of ranitidine hydrochloride in total parenteral nutrient solution. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:590e2.
- [109] Williams MF, Hak LJ, Dukes G. In vitro evaluation of the stability of ranitidine hydrochloride in total parenteral nutrient mixtures. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:1574e9.
- [110] Baumgartner TG, Henderson GN, Fox J, Gondi U. Stability of ranitidine and thiamine in parenteral nutrition solutions. *Nutrition* 1997;13:547e53.
- [111] Allwood MC, Martin H. Stability of cocarboxylase in parenteral nutrition mixtures stored in multilayer bags. *Clin Nutr* 1998;17:231e4.
- [112] Baptista RJ. Cimetidine and parenteral nutrition in the ICU patient. *Clin Ther* 1986;8(Suppl. A):34e8.
- [113] Nightingale JM, Walker ER, Farthing MJ, Lennard-Jones JE. Effect of omeprazole on intestinal output in the short bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:405e12.

[114] Jeppesen PB, Staun M, Tjellesen L, Mortensen PB. Effect of intravenous ranitidine and omeprazole on intestinal absorption of water, sodium, and macronutrients in patients with intestinal resection. *Gut* 1998;43:763e9

7. Призначення мікронутрієнтів

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium (2018)

Рекомендації щодо забезпечення потреб у кальції, фосфорі та магнії під час ПЕХ

1. У немовлят, дітей та підлітків, які отримують ПЕХ повинні бути забезпечені відповідні кількості Ca, P і Mg, для забезпечення оптимального зростання та мінералізації кісток (*GPP, безперечна рекомендація*).

2. Накопичення мінералів плоду, здорового немовляти, дитини та підлітка може використовуватися як орієнтир для забезпечення Ca, P та Mg (*GPP, умовна рекомендація*).

3. При індивідуальному належному ПЕХ новонародженого має досягатися одночасне невелике надлишкове надходження Ca, P і Mg для забезпечення оптимальної мінералізації тканин і кісток (*GPP, умовна рекомендація*).

4. Введення Ca може бути використано для профілактики та лікування ранньої неонатальної гіпокальціємії, яка є звичайною та загалом не асоціюється з очевидними клінічними проблемами, такими як тетанія (*GPP, умовна рекомендація*).

5. У недоношених дітей на ПЕХ, які зазнали впливу через лікування матері під час вагітності препаратами магнію, прийом Mg необхідно адаптувати до постнатальних концентрацій крові (*LoE 2, RG B, умовна рекомендація*).

6. Кислотні розчини, упаковані в скляні флакони, такі як глюконат кальцію, забруднені алюмінієм і не повинні використовуватися в ПЕХ (*LoE 3, RG 0, безперечна рекомендація*).

7. Рекомендується використовувати органічні солі Ca та P для приготування сумішей ПЕХ-розчинів для запобігання преципітації (*GPP, безперечна рекомендація*).

8. Адекватність прийому Ca і P у недоношених новонароджених може бути скорегована до одночасного виведення разом з сечею у низьких концентраціях (> 1 ммоль/л), що свідчить про незначний надлишок (*екстрапольовані дані, отримані від дослідження ентерального харчування, LoE 2+, RG B, умовна рекомендація*).

9. Рекомендовані дозування парентерального прийому кальцію, фосфору та магнію новонародженими та дітьми при парентеральному харчуванні в ммоль (мг)/кг/день представлено у Додатку 5, п.6 (*LoE 2, 3 та 4, RG 0, умовна рекомендація*).

10. У недоношених немовлят з внутрішньоутробним обмеженням росту при ПЕХ, для запобігання серйозної гіпофосфатемії, яка може призвести до м'язової слабкості, дихальної недостатності, серцевої дисфункції та смерті (*LoE 3, RG 0, безперечна рекомендація*), протягом перших днів життя необхідно провести ретельний моніторинг концентрації фосфату в плазмі.

11. У недоношених новонароджених при ранньому ПЕХ протягом перших днів життя рекомендовані нижчі дози Ca, P та Mg, ніж у зростаючих стабільних недоношених новонароджених (Додаток 5, п.6) (*LoE 2, RG B, умовна рекомендація*).

12. При ранньому ПЕХ при низькому споживанні кальцію та фосфору (Додаток 5, п.6) і оптимізації білка та енергії для зменшення частоти ранньої постнатальної гіперкальціємії та гіпофосфатемії, рекомендується використовувати молярне співвідношення Ca: P нижче 1 (0,8 - 1,0) (LoE 2, RG B, безперечна рекомендація).

13. У немовлят та дітей на ПЕХ необхідно регулярно проводити моніторинг індивідуальної лужної фосфатази, концентрації Ca, P і Mg в сироватці крові та концентрації Ca і P в сечі (Екстрапольвані дані з досліджень LoE 2 та 3, RG 0, безперечні рекомендації).

14. У немовлят та дітей при довготривалому ПЕХ ризик метаболічного захворювання кісток вимагає періодичного моніторингу вмісту Ca, P, вітаміну D та мінерального статусу кісток (LoE 2+ та 3, RG 0, безперечна рекомендація).

98%, 80% і 65% вмісту в організмі кальцію (Ca), фосфору (P) і (Mg) відповідно утримується в скелеті. Більшість Ca і P виявляються разом як компоненти мікрокристалічного апатиту $[Ca_5(PO_4)_3(OH)]$, мінералу кістки, який утворюється в кістці, лише якщо Ca і P одночасно доступні в оптимальних пропорціях. 20% усього фосфору в організмі міститься в тканинах. Молярне співвідношення Ca:P становить 1,67 в апатиті та 1,3 у всьому тілі. На додаток до своєї функції скелетного компонента, Ca, P та Mg також відіграють важливу роль у багатьох фізіологічних процесах [1, 2].

У немовлят, дітей та підлітків, які отримують ПЕХ повинні бути забезпечені відповідні кількості Ca, P і Mg, для забезпечення оптимального зростання та мінералізації кісток. При індивідуальному належному ПЕХ новонародженого має досягатися одночасне невелике надлишкове надходження Ca, P і Mg для забезпечення оптимальної мінералізації тканин і кісток (GPP, умовна рекомендація).

Ріст немовлят та дітей є головним фактором, що визначає потребу в мінеральних речовинах. Це факт найкраще аналізувати для росту плода, коли існує лінійна залежність між масою плода та загальним вмістом Ca і P (0,21 ммоль (8,3 мг) Ca /г та 0,15 ммоль (4,7 мг) P /г) [3-6]. Враховуючи середній приріст маси плода 17 г/кг/добу до 35 тижнів вагітності [7], середній приріст у плода становить 3,4 ммоль Ca кг/добу і 2,6 ммоль P кг/добу відповідно. Це було запропоновано як еталонний показник для виходжування недоношених дітей [8, 9]. Однак важливо мати на увазі, що у немовлят, дітей та підлітків споживання мінеральних речовин слід коригувати відповідно до індивідуального приросту/росту маси, щоб уникнути надмірного або занадто високого споживання.

Наступна модель базується на середньому прирості маси плода (17 г/кг/добу) та акреції мінеральних речовин. Приблизно 98% фетальної акреції кальцію (3,4 ммоль/кг/добу) використовується для мінералізації кісток (утворення мікрокристалічного апатиту). Відповідна акреція фосфору в апатиті становить 2 ммоль/кг/добу ($98\% \times 3,4$ ммоль/кг/добу /1,67). Залишок фетальної

акреції фосфору, 0,6 ммоль/кг/добу, використовується для акреції тканин. Білок є основною детермінантою акреції тканин.

Отже, згідно цієї розрахованої моделі, залишок фосфору 0,6 ммоль відповідає акреції білка 2 г/кг/добу. Це є обґрунтованою оцінкою середньої фетальної акреції плода [3-6]. Беручи до уваги всі ці міркування, була опублікована наступна теоретична модель для оцінки потреб Р [10,12]:

$$\text{Потреба Р (ммоль)} = [\text{відкладення кальцію (ммоль/кг)} / 1,67] + [\text{акреція білка (г)} * 0,33]$$

Акреція Са, Р та білка кількісно не є відомою у кожного немовляти. У будь-якому випадку, оптимальне ПЕХ повинне забезпечувати одночасний незначний надлишок Са і Р для забезпечення оптимальної акреції мінеральних речовин у тканинах та кістках. На основі аналізу загального складу тіла плода теоретично оптимальне молярне співвідношення Са:Р при ПЕХ для досягнення фетального складу тіла у немовлят, які мають стабільний ріст, зростаючих буде 1,3.

Фізіологічне забезпечення Р для акреції тканин у зростаючому організмі має пріоритетне значення. У випадках відносного дефіциту Р наявний Р в основному направляється на клітинний метаболізм, зменшуючи мінералізацію кісток або навіть викликаючи демінералізацію кісток [13]. Тому першим пріоритетом при проведенні раннього або неповного ПЕХ є забезпечення достатньої кількості Р, щоб уникнути тяжкої гіпофосфатемії, яка може загрожувати життю. Отже, особливо при ранньому або неповному ПЕХ з високим споживанням амінокислот, для запобігання гіпофосфатемії потрібно молярне співвідношення Са:Р у розчинах ПЕХ менше 1,3 (тобто 0,8-1,0) [11, 13-16]. Адекватність прийому Са і Р у недоношених новонароджених може бути скорегована до одночасного виведення разом з сечею у низьких концентраціях (>1 ммоль/л), що свідчить про незначний надлишок (екстрапольовані дані, отримані від дослідження ентерального харчування).

При ПЕХ мінерали доступні безпосередньо для акреції тканин та мінералізації кісток, на відміну від ентерального харчування, де слід враховувати індивідуальне засвоєння мінералів (особливо поглинання кальцію, яке значно варіюється від 20% до 80% [17]). Слід враховувати також втрати через шкіру, кал і особливо сечу (наприклад, тимчасові втрати фосфору при тубулопатії [18]).

Через відсутність даних неможливо провести еквівалентний розрахунок необхідного споживання мінеральних речовин для немовлят та дітей.

Кальцій. Са - найпоширеніший мінерал в організмі. У крові Са існує в трьох фракціях: іонізований Са (~50%), зв'язаний з білками Са (~40%) і невелика кількість Са в комплексі з іншими молекулами, такими як цитрат і фосфат. Са крові жорстко контролюється діями кількох гормонів, що підтримують гомеостаз Са, особливо гормоном паращитовидної залози (ПТГ), кальцитоніну та 1,25 (ОН)₂-вітаміну D. Основним гомеостатичним контролем Са в крові є відкладення або вивільнення з кістки. Ниркова реабсорбція відфільтрованого Са залежить від концентрації Са в плазмі, потреби в Са, функції ниркових каналців і, нарешті, не менш важливо, наявності Р для формування мікрокристалічного апатиту у дітей, які ростуть (напр. відповідно до гіпофосфатемії існує

парадоксальна кальціурія у недоношених дітей, яких годують жіночим молоком за відсутності фортифікації Р) [2, 19-23].

Загальний вміст Са в організмі становить близько 28 г у доношених новонароджених. Приблизно 1 кг Са відкладається між народженням та дорослим віком. У дітей добові показники акреції Са в середньому становлять від 3,7 до 5,0 ммоль/добу (150 і 200 мг/добу). Однак, оскільки швидкість росту неоднакова, швидкість акреції може становити 10 ммоль/добу (400 мг/добу) під час дитинства та статевого дозрівання. Дослідження з використанням рентгенівської абсорбціометрії з подвійною енергією виявило середню швидкість акреції Са у кістках 5,5 ммоль/добу (220 мг/добу) та 7,9 ммоль/добу (317 мг/добу) у дівчат та хлопців відповідно під час стадії III статевого дозрівання [24].

У новонароджених внаслідок переривання плацентарного переносу при народженні рання гіпокальціємія швидко виникає протягом перших 24-48 годин життя через відносну незрілість (затримка сплеску ПТГ). Ця рання гіпокальціємія новонароджених є загальною і, як правило, не пов'язана з очевидними клінічними проблемами, такими як тетанія. Інфузія Са зазвичай запобігає або лікує ранню гіпокальціємію новонароджених [25, 26].

У дітей рекомендації щодо ентерального прийому припускають відсоток ентерального поглинання 50-60% [2]. При ПЕХ постачання Са може бути обмеженим через ризик випадання осаду Са - Р-солей [12, 19]. Однак цьому можна запобігти, використовуючи органічні сполуки фосфору, такі як гліцерофосфат [26-28]. Кислотні розчини, упаковані в скляні флакони, такі як глюконат кальцію, забруднені алюмінієм і не повинні використовуватися в ПЕХ. Рекомендується використовувати органічні солі Са та Р для приготування сумішей ПЕХ-розчинів для запобігання преципітації.

Фосфор. Окрім присутності в кістці, Р також є головним внутрішньоклітинним аніоном, головним чином у формі фосфату. Р відіграє вирішальну роль в енергетичному обміні. У клітинах більша частина Р присутня в аденозинтрифосфаті, нуклеїнових кислотах та мембранах. Дефіцит Р призводить до недостатнього надходження енергетично багатих фосфатів і, зокрема, до інгібування гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, що відіграє ключову роль у гліколізі. Тим самим дефіцит Р знижує рівень аденозинтрифосфату та 2,3-дифосфогліцерату і призводить до зміщення кривої дисоціації кисню та гемоглобіну вліво зі зменшенням периферичного споживання та транспорту кисню. Тяжкий дефіцит Р може спричинити кілька клінічних розладів, включаючи м'язову слабкість, затримку відлучення від респіраторної підтримки, непереносимість глюкози, внутрішньолікарняні інфекції та смерть [29-31].

Дві третини Р крові є органічними, а 1/3 – неорганічними. Концентрація Р в крові зазвичай вимірюється як концентрація фосфатів, яка може змінюватися залежно від росту, споживання та ниркової екскреції.

Нирковий поріг реабсорбції фосфату вищий у немовлят, ніж у дорослих [2, 12, 18, 19]. Тому особливу увагу слід приділяти еталонним лабораторним значенням фосфатів у новонароджених, особливо у недоношених дітей. Дійсно,

нижня межа контрольного значення вища у недоношених дітей (1,6 ммоль/л, 5 мг/дл), ніж у дорослих (1,0 ммоль/л, 3 мг/дл). Оскільки лабораторії часто використовують значення норми для дорослих, це може призвести до недооцінки гіпофосфатемії у цих немовлят [12, 19, 31].

У новонароджених немовлят загальна кількість Р в організмі становить близько 16 г, зростаючи до 600-900 г у дорослих, 80% у кістках та 9% у скелетних м'язах [1]. Ретенція (відкладання, затримка) Р пов'язана з мінералізацією кісток, нарощенням м'язової маси тіла та ретенцією білка. У фізіологічних межах для складання програми ПЕХ раніше виведене рівняння може бути використано для оцінки співвідношення Са:Р при ПЕХ:

$$P \text{ споживання (ммоль)} = [\text{споживання кальцію (ммоль/кг)/1,67}] + [\text{акреція білка (г)} * 0,3]$$

У недоношених дітей у стабільному стані, які перебувають на ПЕХ, враховуючи оптимальну акрецію білка 2-2,5 г/кг/добу та споживання Са 2 ммоль/кг/добу (що нижче внутрішньоутробної акреції Са), ідеальне співвідношення Са:Р видається близьким до 1, між 0,8 та 1,2 [2, 12, 19]. Беручи до уваги ідентичну акрецію білка 2-2,5 г/кг/добу при споживанні Са 3 ммоль/кг Са (що ближче до внутрішньоутробної акреції Са), може застосовуватися вищий коефіцієнт Са:Р. Важливо пам'ятати, що під час ентерального харчування це відрізняється.

Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline (2020)

Для недоношених та доношених дітей розраховуйте кальцій наступним чином:

- якщо почати парентеральне харчування в перші 48 годин після народження: вводять від 0,8 до 1 ммоль/кг/добу; збільшують від 1,5 до 2 ммоль/кг/добу через 48 годин;
- якщо починати парентеральне харчування через 48 годин після народження, вводять від 1,5 до 2 ммоль/кг/добу.

Для недоношених та доношених дітей розраховувати фосфат наступним чином:

- якщо почати парентеральне харчування в перші 48 годин після народження: вводити 1 ммоль/кг/добу; збільшувати дозу до 2 ммоль/кг/добу через 48 годин;
- якщо починати парентеральне харчування через 48 годин після народження, вводити 2 ммоль/кг/добу;
- дайте більш високу дозу фосфату, якщо при моніторингу фосфатів у сироватці крові виявлена зменшена їх кількість. Майте на увазі, що недоношені діти можуть мати підвищений ризик дефіциту фосфатів, що потребує додаткової добавки фосфатів.

Використовуйте співвідношення кальцію та фосфату між 0,75:1 та 1:1 для недоношених та доношених дітей на парентеральному харчуванні новонароджених.

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium (2018)

Магній. Магній - четверта за кількістю мінеральна речовина в організмі і другий за кількістю внутрішньоклітинний катіон. У крові близько 1/3 Mg приєднується до білків плазми, а решта 2/3 фільтрується нирками [2]. Особливу увагу слід також приділити лабораторним еталонним значенням Mg у новонароджених, які вищі, ніж у дорослих. Останнім часом для недоношених та доношених новонароджених перших двох тижнів життя пропонується нормальний показник 0,7-1,5 ммоль/л [32]. Однак загальна концентрація Mg у крові - не найкраща оцінка біологічно активної фракції (іонізованого Mg). Концентрація в еритроцитах (близько 2,5 ммоль/л) є кращим показником вмісту Mg у тканинах [2].

Фетальна акреція становить 0,12-0,20 ммоль/кг/добу (2,9-4,8 мг/кг/добу) [8, 33, 34]. У доношеного новонародженого загальний вміст Mg тіла становить близько 0,8 г, збільшуючись до 25 г у зрілому віці. Споживання і функція нирок відіграють вирішальну роль у гомеостазі Mg. Приблизно третина споживання Mg зазвичай виводиться із сечею, а 5-15% відфільтрованого Mg реабсорбується. Mg має важливе значення для активності Mg-залежної аденил-циклази, яка бере участь як у вивільненні ПТГ, так і впливі на кістки. Таким чином, при дефіциті Mg спостерігається як дефіцит вивільнення ПТГ, так і периферична резистентність до ПТГ з подальшою гіпокальціємією [2].

Вимоги також часто базуються на даних про ентеральне харчування. Відсоток кишкового поглинання зазвичай становить від 35 до 50%. Ретенція (затримка) Mg зазвичай становить близько 0,08 ммоль/кг/добу у немовлят, яких годують грудним молоком, і до 0,15 ммоль/кг/добу у недоношених дітей, яких годують збагаченими сумішами для недоношених дітей [2].

У недоношених новонароджених, які зазнали материнської терапії сульфатом магнію (прееклампсія, токоліз), можуть бути високі рівні магнію в перші дні життя. Крім того, низький рівень постнатальної клубочкової фільтрації протягом першого тижня життя обмежує їх здатність виділяти надмірно спожитий магній. Таким чином, прийом Mg повинен бути обмежений у новонароджених від матерів, які отримували сульфат Mg перед пологами, і прийом повинен бути адаптований до постнатальної концентрації Mg в крові.

Парентеральне постачання мінеральних речовин. При виборі сполук, придатних для ПЕХ, слід враховувати можливість преципітації катіонів Ca з неорганічними фосфатними аніонами. *Певною мірою цього можна уникнути шляхом початкового змішування солі Ca з амінокислотами та розчином глюкози перед розведенням розчину та додаванням фосфатної солі в кінці процесу.* Використання органічних сполук фосфору обходить цю проблему. Неорганічні (Ca хлорид) або органічні (Ca глюконат, Ca гліцерино-фосфат) солі Ca можна використовувати в розчинах ПЕХ. Іони хлоридів можуть збільшити аніонний розрив і призвести до метаболічного ацидозу [12, 35, 36]. Ca глюконат, що зберігається у скляних флаконах, забруднений алюмінієм. Отже, глюконат Ca, упакований у поліетилен, рекомендується для зменшення забруднення алюмінієм при ПЕХ [37]. Споживання алюмінію не повинно перевищувати

5 мкг/кг/добу. Гліцерофосфат Са є адекватним джерелом Са і Р, але він не зареєстрований для парентерального застосування [12].

Р може бути представлений у вигляді неорганічних (фосфат натрію та калію) або органічних (фруктоза 1-6 дифосфат, гліцерофосфат натрію, динатрію глюкоза 1 фосфат). Нейтральний фосфат калію ($[K_2HPO_4]$ на відміну від кислого фосфату калію $[KH_2PO_4]$) індукує ризик опадів, що обмежує його використання при ПЕХ. Динатрію глюкозо-1-фосфат широко використовується, але вміст натрію в ньому може обмежити його раннє використання у недоношених дітей [12, 28].

Mg може бути наданий за рахунок використання Mg сульфату або Mg хлориду. Однак хлорид магнію зазвичай збільшує аніонний розрив, збільшуючи ризик метаболічного ацидозу. Таким чином, Mg зазвичай вводять у вигляді сульфату Mg з незначними проблемами сумісності. Адекватність споживання Са і Р у недоношених дітей має регулюватися до тих пір, поки обидва не почнуть виводитися одночасно з низькими концентраціями сечі (>1 ммоль/л), що свідчить про незначний надлишок. Адекватність прийому Са і Р має регулюватись, поки обидва не будуть виводитись одночасно з низькими концентраціями сечі (>1 ммоль/л), що свідчить про незначний надлишок [2, 19-23].

Рекомендації щодо парентерального прийому Са, Р та Mg наведені у *Додатку 5, п.б*. В індивідуальних програмах ПЕХ, особливо якщо споживаються високі дози Са та Р, місцева аптека повинна перевірити стабільність, сумісність та розчинність мінералів, щоб уникнути ризику опадів (преципітації) [27]. Концентрація в крові та виділення з сечею вимагають періодичного моніторингу під час ПЕХ. Зокрема, критичним є моніторинг концентрації фосфатів у плазмі крові. У випадках відносного дефіциту Р наявний Р в основному спрямовується на клітинний метаболізм, зменшуючи мінералізацію кісток або навіть, викликаючи демінералізацію кісток [13]. Гіпофосфатемія спостерігалась у недоношених новонароджених на ПЕХ з неадекватно низьким споживанням Р [13] і високим дозуванням амінокислот [15, 16] (*refeeding-like syndrome, синдром повторного вигодовування - це поєднання порушення регуляції рідини та електролітів, яке виникає після початку ентерального або парентерального харчування після періоду недоїдання або голодування*) [11-16]. У пацієнтів із істотним недоїданням гіпофосфатемія спостерігалася також під час харчової реабілітації (*refeeding syndrome, синдром повторного годування*). Екстремальна гіпофосфатемія може призвести до м'язової слабкості, дихальної недостатності, серцевої дисфункції та смерті [38].

У немовлят та дітей на ПЕХ необхідно регулярно проводити моніторинг індивідуальної лужної фосфатази, концентрації Са, Р і Mg в сироватці крові та концентрації Са і Р в сечі. У немовлят та дітей при довготривалому ПЕХ ризик метаболічного захворювання кісток вимагає періодичного моніторингу вмісту Са, Р, вітаміну D та мінерального статусу кісток.

Потреби у недоношених дітей та новонароджених. У недоношених немовлят з внутрішньоутробною затримкою росту під час ПЕХ, для запобігання серйозної гіпофосфатемії, яка може призвести до м'язової слабкості, дихальної

недостатності, серцевої дисфункції та смерті, протягом перших днів життя необхідно провести ретельний моніторинг концентрації фосфату в плазмі. У недоношених новонароджених під час початкового ПЕХ в перші дні життя рекомендовані нижчі дози Ca, P та Mg, ніж у недоношених новонароджених у фазі стабільного росту.

Внаслідок широкого діапазону індивідуальних темпів росту недоношених дітей (5-20 г/кг/добу), попередні рекомендації пропонували широкий спектр потреб: Ca 1,0-4,0 ммоль/кг/добу, P 0,75-3,0 ммоль/кг/добу, а молярне співвідношення Ca:P близько 1,3 (масове відношення близько 1,7) [11, 39].

Немовлята з ДММТ і немовлята замалі для гестаційного віку мають ризик ранньої гіпофосфатемії через їх високі потреби P для росту [11, 12, 31]. У цих немовлят тубулярна реабсорбція фосфату, яка зазвичай становить 85-90%, збільшується до свого максимуму. До того ж, Ca не може фіксуватися в кістковій тканині, викликаючи гіперкальціємію, гіперкальціурію, і якщо тривала демінералізація кісток, остеопенію та нефрокальциноз [11, 19, 31]. При ранньому ПЕХ з низьким загальним споживанням Ca і P молярне співвідношення Ca:P нижче 1 (0,8-1,0) може зменшити частоту ранньої постнатальної гіпофосфатемії та, як наслідок, гіперкальціємії, коли споживання білка та енергії оптимізується з першого дня життя [11, 12, 19].

Відповідно, потреби недоношених дітей сильно залежать від індивідуальних швидкостей росту і становлять від 1 до 4 ммоль/кг/добу Ca (40-160 мг/кг/добу) та 0,75-3 ммоль/кг/добу P (23-93 мг/кг/добу) з молярним співвідношенням Ca:P близько 1,3 та 0,2-0,3 ммоль/кг/добу Mg [1, 33]. Важливо врахувати, що індивідуальний гомеостаз Ca, P та Mg потребує регулярного моніторингу.

Для доношених дітей дані, отримані для немовлят, яких годують грудним молоком, можуть бути застосовані до ПЕХ, припускаючи швидкість поглинання 50-60% для Ca, 85-95% для P і 35-50% для Mg [356, 357]. З урахуванням затримки (ретенції) білка 1-1,5 г/кг/добу, оцінюється потреба доношених від 0,8 до 1,5 ммоль/кг/добу для Ca, від 0,7 до 1,3 ммоль/кг/добу для P, і від 0,1 до 0,2 ммоль/кг/добу для Mg.

Потреби немовлят та дітей на довгостроковому ПЕХ. Гіперкальціурія та негативний баланс кальцію є потенційними ускладненнями ПЕХ, і вони можуть в короткочасній перспективі зменшитись за рахунок внутрішньовенного введення фосфатів [41, 42]. Цей ефект не викликаний змінами осі ПТГ-1,25-дигідроксिवітаміну D, але, ймовірно, відображає дефіцит P.

Немовлята та діти на довгостроковому ПЕХ мають ризик розвитку «метаболічної хвороби кісток» (МХК), яка характеризується неповною мінералізацією остеоїду з наступними порушеннями, починаючи від остеопенії і закінчуючи тяжкою хворобою кісток з переломами [43-48]. Причина МХК є багатофакторною, але переважно має місце дефіцит кальцію та/або фосфату. Іншими чинниками є негативний баланс кальцію, гіперпаратиреоз, і надмірне споживання вітаміну D або токсичність вітаміну D [49-53] і останнє, але не менш важливе значення, має токсичність алюмінію в рідині ПЕХ. Незважаючи на те, що останній чинник зменшився за рахунок покращення рецептури [54, 55],

останні публікації все ще припускають, що практично неможливо зменшити споживання алюмінію нижче 5 мкг/кг/добу у дітей <30 кг за допомогою наявних на даний момент розчинів ПЕХ [56, 57]. Часто асоціюються гіперкальціурія та МХК.

Емпірично доведена адекватність споживання фосфатів є ключовим компонентом довгострокового ПЕХ у немовлят та дітей не тільки для енергетичного обміну, але й для оптимальної мінералізації кісток. У когорті дітей віку 4-13 років, які протягом 4 років поспіль вдома отримували циклічне ПЕХ, гіперкальціурія була зворотною, і МХК не спостерігалася при прийомі Ca 0,35 ммоль/кг/добу та споживанні фосфору 0,7 ммоль/к /добу за відсутності введення вітаміну D [58]. У цих дітей споживання Ca і P було значно вищим, ніж рекомендувалося раніше, і застосовувалось зворотнє співвідношення Ca:P 0,5 за відсутності введення вітаміну D. Ці дані свідчать про те, що верхню межу рекомендованого споживання Ca та P слід збільшити.

Результати, визначені в доступних педіатричних дослідженнях [43-45], не дають чітких висновків щодо оптимального споживання Ca і P у немовлят на довготривалому ПЕХ. Однак, на відміну від попередньої рекомендації, ці дані свідчать про те, що рекомендації щодо збільшення Ca до 0,35-0,4 ммоль/кг/добу та забезпечення надлишку фосфору (0,7 ммоль/кг/добу) із використанням співвідношення Ca:P менше 1 (близько 0,5) може бути корисним, навіть якщо це не відповідає розподілу цих елементів в організмі людини [6, 59].

Висока поширеність МХК [43-48] вимагає ретельного та періодичного контролю рівнів Ca, P, вітаміну D та мінерального стану кісток (наприклад, ДЕХА-сканування, двоенергетична рентгенівська абсорбція).

Літературні джерела

1. Parenteral Nutrition Guidelines Working G, European Society for Clinical N, Metabolism, European Society of Paediatric Gastroenterology H, Nutrition, European Society of Paediatric R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR) - 7. Iron, minerals and trace elements. JPGN 2005;41 Suppl 2:S39-46.
2. Rigo J, Mohamed MW, De Curtis M. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin Neonatal-Perinatal medicine. 9th ed. St. Louis: Elsevier Mosby; 2011:1523-55.
3. Fee BA, Weil Jr WB. Body composition of infants of diabetic mothers by direct analysis. Ann N Y Acad Sci 1963;110:869-97.
4. Kelly HJ, Soloman RE, Hoffman W, Saunders C. Accumulation of nitrogen and six minerals in the human fetus during gestation. Hum Biol 1951;23:61-74.
5. Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. Arch Dis Child 1951;26:205-14.
6. Widdowson EM, Dickerson JWT. The composition of the body as a whole. New York: Academic Press; 1961.
7. Mihatsch WA, Pohlandt F, Koetting K, Voigt M. New and improved population based German reference data for preterm infants growth. Pediatr Res 2004;56:
8. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. Growth 1976;40:329-41.

9. Pohlandt F. Bedarf an Kalzium, Phosphor, Magnesium und Vitamin D bei Fruehgeborenen - Vermeidung von Knochenmineralmangel. In: Duc G, ed. Fruehgeborene unter 1500g: Energiestoffwechsel am Krankenbett. Braunschweig, Wiesbaden: Friedr. Vieweg & Sohn; 1984:124-47.
10. Rigo J, Pieltain C, Viellevoye R, Bagnoli F. Calcium and Phosphorus homeostasis: pathophysiology. In: Buenocore G, Bracci R, Weindling M, eds. Neonatology A Practical Approach to Neonatal Diseases. Rome: Springer; 2012:333- 53.
11. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants--it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. PLoS One 2013;8:e72880.
12. Senterre T, Abu Zahirah I, Pieltain C, de Halleux V, Rigo J. Electrolyte and mineral homeostasis after optimizing early macronutrient intakes in VLBW infants on parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:491-8.
13. Pieltain C, Rigo J. Early mineral metabolism in very-low-birth-weight infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:393.
14. Christmann V, de Grauw AM, Visser R, Matthijsse RP, van Goudoever JB, van Heijst AF. Early postnatal calcium and phosphorus metabolism in preterm infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:398-403.
15. Ross JR, Finch C, Ebeling M, Taylor SN. Refeeding syndrome in very-low birth-weight intrauterine growth-restricted neonates. J Perinatol 2013;33:717-20.
16. Mizumoto H, Mikami M, Oda H, Hata D. Refeeding syndrome in a small-for-dates micro-preemie receiving early parenteral nutrition. Pediatr Int 2012;54:715-7.
17. Shaw JC. Evidence for defective skeletal mineralization in low-birthweight infants: the absorption of calcium and fat. Pediatrics 1976;57:16-25.
18. Mihatsch WA, Muche R, Pohlandt F. The renal phosphate threshold decreases with increasing postmenstrual age in very low birth weight infants. Pediatr Res 1996;40:300-3.
19. Pieltain C, de Halleux V, Senterre T, Rigo J. Prematurity and bone health. World review of nutrition and dietetics 2013;106:181-8.
20. Pohlandt F. Prevention of postnatal bone demineralization in very low-birthweight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. Pediatr Res 1994;35:125-9.
21. Trotter A, Pohlandt F. Calcium and phosphorus retention in extremely preterm infants supplemented individually. Acta Paediatrica 2002;91:680-3.
22. Pohlandt F, Mihatsch WA. Reference values for urinary calcium and phosphorus to prevent osteopenia of prematurity. Pediatr Nephrol 2004;19:1192-3.
23. Mihatsch W, Trotter A, Pohlandt F. Calcium and phosphorus intake in preterm infants: sensitivity and specificity of 6-hour urine samples to detect deficiency. Klin Padiatr 2012;224:61-5.
24. Molgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. Whole body bone mineral accretion in healthy children and adolescents. Arch Dis Child 1999;81:10-5.
25. Koo WWK, Tsang RC. Calcium, Magnesium, Phosphorus and Vitamin D. In: Tsang R, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S, eds. Nutritional needs of the preterm infant. 2 ed. New York: Williams and Williams, Caduceus medical publishers, Inc., Pawling; 1993:135-55.
26. Atkinson AJ, Jr., Tsang R. Calcium, Magnesium, Phosphorus and Vitamin D. In: Tsang R, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S, eds. Nutrition of the preterm infant. 2 ed. Cincinnati: Digital Educational Publishing, Inc.; 2005:245-75.
27. Mihatsch WA, Pohlandt F, Maier L. Calcium and phosphate solubility in preterm nutrient solution for VLBW infants. Pediatr Res 2003;53:495A.
28. Senterre T, Terrin G, De Curtis M, Rigo J. Parenteral nutrition in premature infants. In: Guandalini S, Dhawan A, Branski D, eds. Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: A Comprehensive Guide to Practice. New York: Springer International Publishing Switzerland; 2016:73-86.

29. Alsumrain MH, Jawad SA, Imran NB, Riar S, DeBari VA, Adelman M. Association of hypophosphatemia with failure-to-wean from mechanical ventilation. *Annals of clinical and laboratory science* 2010;40:144-8.
30. Paula FJ, Plens AE, Foss MC. Effects of hypophosphatemia on glucose tolerance and insulin secretion. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme* 1998;30:281-4.
31. Moltu SJ, Strommen K, Blakstad EW, et al. Enhanced feeding in very-low birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia--a randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2013;32:207-12.
32. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem* 2012;58:854-68.
33. Voyer M, Satge P. [Composition and normal growth of the foetus in utero (author's transl)]. *Annales de pédiatrie* 1979;26:345-51.
34. Shaw JCL. Parenteral nutrition in the management of sick low birth weight infants. *Pediatr Clin North Am* 1973;20:333-58.
35. Kermorvant-Duchemin E, Iacobelli S, Eleni-Dit-Trolli S, et al. Early chloride intake does not parallel that of sodium in extremely-low-birth-weight infants and may impair neonatal outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:613-9.
6. Richards CE, Drayton M, Jenkins H, Peters TJ. Effect of different chloride infusion rates on plasma base excess during neonatal parenteral nutrition. *Acta Paediatr* 1993;82:678-82.
37. Frey OR, Maier L. Polyethylene vials of calcium gluconate reduce aluminum contamination of TPN. *The Annals of pharmacotherapy* 2000;34:811-2.
38. Fuentebella J, Kerner JA. Refeeding syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:1201-10.
39. Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, et al. Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. *JPGN* 2011;52:203-9.
40. Senterre T, Zahirah IA, Pieltain C, de Halleux V, Rigo J. Electrolyte and mineral homeostasis after optimizing early macronutrient intakes in VLBW infants on parenteral nutrition. *JPGN* 2015.
41. Wood RJ, Sitrin MD, Rosenberg IH. Effect of phosphorus on endogenous calcium losses during total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988;48:632-6.
42. Berkelhammer C, Wood RJ, Sitrin MD. Inorganic phosphorus reduces hypercalciuria during total parenteral nutrition by enhancing renal tubular calcium absorption. *JPEN* 1998;22:142-6.
43. Diamanti A, Bizzarri C, Basso MS, et al. How does long-term parenteral nutrition impact the bone mineral status of children with intestinal failure? *Journal of bone and mineral metabolism* 2010;28:351-8.
44. Pichler J, Chomtho S, Fewtrell M, Macdonald S, Hill SM. Growth and bone health in pediatric intestinal failure patients receiving long-term parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1260-9.
45. Miranda-Sanchez S, Ruiz JG, Talbotec C, Corriol O, Goulet O, Colomb V. Metabolic bone disease associated with long-term parenteral nutrition in children. *Nutr Clin Metabol* 2004;18:66-72.
46. Mutanen A, Makitie O, Pakarinen MP. Risk of metabolic bone disease is increased both during and after weaning off parenteral nutrition in pediatric intestinal failure. *Hormone research in paediatrics* 2013;79:227-35.
47. Appleman SS, Kalkwarf HJ, Dwivedi A, Heubi JE. Bone deficits in parenteral nutrition-dependent infants and children with intestinal failure are attenuated when accounting for slower growth. *JPGN* 2013;57:124-30.
48. Ubesie AC, Heubi JE, Kocoshis SA, et al. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in pediatric and young adult intestinal failure. *JPGN* 2013;57:372-6.

49. Koo WW. Parenteral nutrition-related bone disease. *JPEN* 1992;16:386-94. 655 50. Klein GL. Metabolic bone disease of total parenteral nutrition. *Nutrition* 1998;14:149-52.
51. Hurley DL, McMahon MM. Long-term parenteral nutrition and metabolic bone disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1990;19:113-31.
52. Hernandez-Sanchez A, Tejada-Gonzalez P, Arteta-Jimenez M. Aluminium in parenteral nutrition: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:230-8.
53. Balsan S, Garabedian M, Larchet M, et al. Long-term nocturnal calcium infusions can cure rickets and promote normal mineralization in hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1986;77:1661-7.
54. Koo WW, Kaplan LA. Aluminum and bone disorders: with specific reference to aluminum contamination of infant nutrients. *J Am Coll Nutr* 1988;7:199-214.
55. Larchet M, Chaumont P, Galliot M, Bourdon R, Goulet O, Ricour C. Aluminium loading in children receiving long-term parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1990;9:79-83.
56. Poole RL, Pieroni KP, Gaskari S, Dixon T, Kerner JA. Aluminum exposure in neonatal patients using the least contaminated parenteral nutrition solution products. *Nutrients* 2012;4:1566-74.
57. Poole RL, Pieroni KP, Gaskari S, Dixon TK, Park K, Kerner JA, Jr. Aluminum in pediatric parenteral nutrition products: measured versus labeled content. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG* 2011;16:92-7.
58. Larchet M, Garabedian M, Bourdeau A, Gorski AM, Goulet O, Ricour C. Calcium metabolism in children during long-term total parenteral nutrition: the influence of calcium, phosphorus, and vitamin D intakes. *JPGN* 1991;13:367-75.
59. Widdowson EM, Dickerson JWT. Chemical composition of the body. In: Comar CL, Bronner F, eds. *Mineral metabolism*. New York: Academic Press; 1964:1-247.

8. Залізо та мікроелементи

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals (2018)

Перелік рекомендацій щодо заліза та мікроелементів

1. У пацієнтів, які отримують ПЕХ, додаткове введення заліза, за умов переносимості, має переважно здійснюватись ентеральним шляхом, а не парентеральним (*LoE4, RG0, безперечна рекомендація*).
2. При короткочасному (<3 тижнів) ПЕХ не потрібне регулярне додаткове призначення заліза (*LoE4, RG0, умовна рекомендація*).
3. Пацієнти, які отримують довгострокове ПЕХ та не можуть за допомогою добавок заліза підтримувати достатній баланс заліза в організмі, повинні отримувати залізо парентеральним шляхом (*LoE4, RG0, безперечна рекомендація*).
4. Залізо можна вводити парентерально разом з розчином ПЕХ щоденно, або за допомогою окремих періодичних інфузій (*GPP, умовна рекомендація*).
5. За відсутності додаткового ентерального введення, регулярне додаткове парентеральне введення заліза потрібно у дозуванні 200-250 мкг/кг/день недоношеним новонародженим і від 50-100 мкг/кг/день до максимального дозування 5 мг/день немовлятам і дітям щоденно (*LoE4, RG0, умовна рекомендація*).
6. Не дивлячись на те, що на даний час в Європі немає препаратів заліза внутрішньовенного введення, схвалених до застосування у педіатричних пацієнтів, найбільш вивченим препаратом заліза у дітей є сахарозний комплекс заліза, який схвалений до застосування у дітей від 2 років у США та для якого тяжкі побічні реакції спостерігаються нечасто. Внаслідок цього він рекомендований для періодичного введення (*LoE3, RG0, безперечна рекомендація*).
7. Для того, що запобігти недостатності або надлишку заліза, у пацієнтів, які отримують довгострокове ПЕХ, потрібно регулярно відслідковувати баланс заліза (хоча б феритин і гемоглобін) (*LoE4, RG0, безперечна рекомендація*).

Хоча більшість мікроелементів є безпечними, із внутрішньовенним введенням заліза пов'язаний ризик окисного ушкодження, а тому таке введення не рекомендується, принаймні протягом перших трьох тижнів життя дитини. У пацієнтів, які отримують ПЕХ, додаткове введення заліза, за умов переносимості, має переважно здійснюватись ентеральним шляхом, а не парентеральним. При короткочасному (<3 тижнів) ПЕХ не потрібне регулярне надання заліза. Пацієнти, які отримують довгострокове ПЕХ та не можуть за допомогою добавок заліза підтримувати достатній баланс заліза в організмі, повинні отримувати залізо парентеральним шляхом. Залізо можна надавати парентерально разом з розчином ПЕХ щоденно, або за допомогою окремих періодичних інфузій. Для того, щоб запобігти недостатності або надлишку заліза, у пацієнтів, які отримують довгострокове ПЕХ, потрібно регулярно відслідковувати баланс заліза (хоча б феритин і гемоглобін).

У новонароджених з холестатичною жовтяницею слід бути обережним і завжди враховувати обґрунтованість введення марганцю і міді, тому що ці мікроелементи виділяються із жовчу. У свою чергу, підвищення їх концентрації в печінці спричинює токсичне ушкодження гепатоцитів. Ниркова недостатність натомість порушує виділення селену, молібдену, цинку і хрому.

Зазвичай передчасно народженим немовлятам рекомендується призначати селен у дозі 2-3 мкг/кг/добу, а цинк – 450-500 мкг/кг/добу. Не доведено суттєвого впливу додаткового призначення селену на покращення показників виживання, зменшення частоти БЛД або ретинопатії недоношених, проте, в новонароджених, які отримували цей мікроелемент, виявлено зменшення ризику виникнення сепсису. Розрахункові потреби у залізі та інших мінералах (мг/кг/добу) представлено у *Додатку 5, п. 6.*

Не дивлячись на те, що на даний час в Європі немає препаратів заліза внутрішньовенного введення, схвалених до застосування у педіатричних пацієнтів, найбільш вивченим препаратом заліза у дітей є сахарозний комплекс заліза, який схвалений до застосування у дітей від 2 років у США та для якого тяжкі побічні реакції спостерігаються нечасто. Внаслідок цього він рекомендований для періодичного введення.

Літературні джерела

[1] Iron, minerals and trace elements [ESPEN/ESPGHAN recommendations]. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:S39e46.

[2] Domellof M. Nutritional care of premature infants: microminerals. World Rev Nutr Diet 2014;110:121e39.

[3] Gura K, Chang E, Casey A, Roach E. Parenteral iron therapy in the pediatric patient. Infant Child Adolesc Nutr 2011;3(3):145e51.

[4] Goldstein SL, Morris D, Warady BA. Comparison of the safety and efficacy of 3 iron sucrose iron maintenance regimens in children, adolescents, and young adults with CKD: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2013 Apr;61(4):588e97.

[5] Anbu AT, Kemp T, O'Donnell K, Smith PA, Bradbury MG. Low incidence of adverse events following 90-minute and 3-minute infusions of intravenous iron sucrose in children on erythropoietin. Acta Paediatr 2005 Dec;94(12): 1738e41.

[6] Crary SE, Hall K, Buchanan GR. Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency failing to respond to oral iron therapy. Pediatr Blood Cancer 2011 Apr;56(4):615e9.

[7] Pinsk V, Levy J, Moser A, Yerushalmi B, Kapelushnik J. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose therapy in a group of children with iron deficiency anemia. Isr Med Assoc J 2008 May;10(5):335e8.

[8] Mantadakis E, Tsouvala E, Xanthopoulou V, Chatzimichael A. Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency anemia: a single institution study. World J Pediatr 2016 Feb;12(1):109e13.

[9] Grim K, Lee B, Sung AY, Kotagal S. Treatment of childhood-onset restless legs syndrome and periodic limb movement disorder using intravenous iron sucrose. Sleep Med 2013 Nov;14(11):1100e4.

[10] Wood DM, Thomson AH, Lawes M, Jones AL, Dargan PI. Hepatocellular damage following therapeutic intravenous iron sucrose infusion in a child. Ther Drug Monit 2005 Aug;27(4):405e8.

[11] Warady BA, Zobrist RH, Wu J, Finan E. Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis. Pediatr Nephrol 2005 Sep;20(9):1320e7.

[12] Warady BA, Zobrist RH, Finan E, Grp FPS. Sodium ferric gluconate complex maintenance therapy in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2006 Apr;21(4):553e60.

[13] Laass MW, Straub S, Chainey S, Virgin G, Cushway T. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose treatment in children and adolescents with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol* 2014;14:184.

[14] Mamula P, Piccoli DA, Peck SN, Markowitz JE, Baldassano RN. Total dose intravenous infusion of iron dextran for iron-deficiency anemia in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastr Nutr* 2002 Mar;34(3): 286e90.

[15] Plummer ES, Crary SE, McCavit TL, Buchanan GR. Intravenous low molecular weight iron dextran in children with iron deficiency anemia unresponsive to oral iron. *Pediatr Blood Canc* 2013 Nov;60(11):1747e52.

[16] MacKay M, Rusho W, Jackson D, McMillin G, Winther B. Physical and chemical stability of iron sucrose in parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2009 Dec;24(6):733e7.

[17] Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012 Aug;27(4):440e91.

[18] Finch CW. Review of trace mineral requirements for preterm infants: what are the current recommendations for clinical practice? *Nutr Clin Pract* 2015 Feb;30(1):44e58.

[19] Frem J, Sarson Y, Sternberg T, Cole CR. Copper supplementation in parenteral nutrition of cholestatic infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 Jun;50(6): 650e4.

[20] Corkins MR. Copper metabolism and pediatric cholestasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011 Nov;14(6):642e6.

[21] Blackmer AB, Bailey E. Management of copper deficiency in cholestatic infants: review of the literature and a case series. *Nutr Clin Pract* 2013 Feb;28(1):75e86.

[22] Ibrahim M, de Escobar GM, Visser TJ, Duran S, van Toor H, Strachan J, et al. Iodine deficiency associated with parenteral nutrition in extreme preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 Jan;88(1):F56e7.

[23] Cicalese MP, Bruzzese E, Guarino A, Spagnuolo MI. Requesting iodine supplementation in children on parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2009 Jun;28(3): 256e9.

[24] Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 Jan;50(1):85e91.

[25] Williams F, Hume R, Ogston S, Brocklehurst P, Morgan K, Juszczak E, et al. A summary of the iodine supplementation study protocol (I2S2): a UK multicentre randomised controlled trial in preterm infants. *Neonatology* 2014;105(4):282e9.

[26] Loui A, Raab A, Braetter P, Obladen M, de Braetter VN. Selenium status in term and preterm infants during the first months of life. *Eur J Clin Nutr* 2008 Mar;62(3):349e55.

[27] Mostafa-Gharehbaghi M, Mostafa-Gharabaghi P, Ghanbari F, Abdolmohammad-Zadeh H, Sadeghi GH, Jouyban A. Determination of selenium in serum samples of preterm newborn infants with bronchopulmonary dysplasia using a validated hydride generation system. *Biol Trace Elem Res* 2012 Jun;147(1e3):1e7.

[28] Darlow BA, Winterbourn CC, Inder TE, Graham PJ, Harding JE, Weston PJ, et al. The effect of selenium supplementation on outcome in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. The New Zealand Neonatal Study Group. *J Pediatr* 2000 Apr;136(4):473e80.

[29] Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology* 2009 Nov;137(5 Suppl.):S29e35.

[30] Uchino A, Noguchi T, Nomiyama K, Takase Y, Nakazono T, Nojiri J, et al. Manganese accumulation in the brain: MR imaging. *Neuroradiology* 2007 Sep;49(9):715e20.

The Provision of Parenteral Nutrition within Neonatal Services -A Framework for Practice

Вітаміни. Недоношені діти народжуються з обмеженими запасами жиророзчинних вітамінів і майже відсутнім депо водорозчинних вітамінів. Сучасні рекомендації щодо призначення вітамінів недоношеним дітям ґрунтуються переважно на думці експертів, причому більшість наявних даних отримано у невеликих історичних дослідженнях, які залучали лише помірно недоношених дітей (*Додаток 5, п.6*). На практиці внутрішньовенне введення жиро- і водорозчинних вітамінів обмежується наявністю відповідних полівітамінних препаратів.

9. Венозний доступ

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Venous access (2018)

Перелік рекомендацій щодо венозного доступу

1. Під час госпіталізації у новонароджених та дітей для введення тривалого ПЕХ слід використовувати центральний катетер, що встановлюється через периферійну вену (PICC) та тунельний центральний венозний катетер (CVC) (*GPP, безперечні рекомендації*).
2. У дітей, які потребують довготривалого ПЕХ та домашнього ПЕХ, рекомендовано застосування тунельного CVC (*GPP, безперечна рекомендація*).
3. Якщо можливо, CVC слід використовувати лише для надання ПЕХ (*LOE 2-, RG B, безперечна рекомендація*).
4. Можна використовувати катетер з мінімальною кількістю портів або просвітів (*LOE 2-, RG 0, безперечна рекомендація*).
5. Якщо встановлено багатопросвітний CVC, один просвіт призначається для ПЕХ; при цьому уникають заборів зразків крові, трансфузій та моніторингу центрального венозного тиску через CVC (*Екстрапольовані дані з досліджень дорослих, оцінені як LOE 1-, RG B, безперечні рекомендації*).
6. Щоб поліпшити якість життя пацієнтів на тривалому ПЕХ, рекомендується взяття зразків крові через CVC для проведення планового моніторингу, із забезпеченням повного дотримання асептичного протоколу (*GPP, безперечна рекомендація*).
7. Для проведення довготривалого ПЕХ може надаватися перевага катетерам з силікону або поліуретану (*LOE 2-, RG 0, безперечна рекомендація*).
8. CVC з антимікробним покриттям не слід застосовувати у дітей на довготривалому ПЕХ (*Екстрапольовані дані з досліджень дорослих, оцінені як LOE 1+, RG B, умовна рекомендація проти*).
9. У немовлят і дітей, у яких CVC не може бути розміщений у верхню порожнисту вену, можна рекомендувати введення катетера у стегнову вену, оскільки не була показана більш висока частота механічних та інфекційних ускладнень у порівнянні з встановленням катетера у яремні та підключичні вени (*LOE 2-, RG 0, умовна рекомендація*).

10. У дітей можливий варіант підключичного венозного доступу, оскільки ризик механічних ускладнень не перевищує частоту ускладнень з іншими місцями введення при відповідних умовах введення (*LOE 2-, RG 0, умовна рекомендація*).

11. Підключичне введення можна рекомендувати для довготривалого використання (*GPP, умовна рекомендація*).

12. У новонароджених пупочні судини можуть бути використані для короткострокового ПЕХ (*GPP, умовна рекомендація*).

13. Для уникнення ризику перикардіального випоту/тампонади, кінчик SVC повинен лежати поза перикардіальним мішком (*GPP, безперечна рекомендація*).

14. У невеликих немовлят (довжина тіла 47-57 см) кінчик яремного або підключичного SVC повинен знаходитись щонайменше на 0,5 см вище від роздвоєння трахеї на рентгенограмі грудної клітини, тоді як у старших/більших дітей (довжина тіла 58-108 см) ця відстань повинна бути не менше 1,0 см (*GPP, безперечна рекомендація*).

15. У дітей, як і у дорослих, ми рекомендуємо розміщувати кінчик SVC над роздвоєнням трахеї, що означає, що він, ймовірно, перебуває в верхній порожнистій вені і, отже, поза перикардіальним мішком (*LOE 3, RG 0, безперечна рекомендація*).

16. Кінчик стегнового катетера повинен лежати вище ниркових вен (перший поперековий хребець) (*GPP, безперечна рекомендація*).

17. Можна застосовувати метод черезшкірного, рентгенологічного або ультразвукового введення, оскільки це є настільки ж ефективним, як хірургічний розріз, і несе менший ризик ускладнень (*LOE 2-, RG 0, безперечна рекомендація*).

18. Ультразвукове дослідження може використовуватися для зменшення ускладнень під час катетеризації вен (*LOE 2-, RG 0, безперечна рекомендація*).

19. Щоб знизити ризик сепсису, не потрібно багаторазово змінювати SVC (*Екстрапольовані дані з досліджень дорослих, оцінені як LoE 1+, RG A, безперечні рекомендації проти*).

20. Якщо SVC вимагає видалення, заміни, а не обмін через направляючий провідник, знижує ризик зараження. Обмін SVC може бути збережений для пацієнтів з утрудненим венозним доступом (*Екстрапольовані дані з досліджень дорослих, що оцінюються як LoE 3, RG 0, умовна рекомендація*).

21. Профілактичне введення антибіотиків не зменшує ризик розвитку катетер-асоційованих інфекцій кров'яного русла (CRBSI), тому їх не слід вводити (*LoE 2+, RG B, умовна рекомендація проти*).

22. «Замки» з антибіотиків не повинні використовуватися як окремий засіб лікування катетер-асоційованих інфекцій кров'яного русла (CRBSI), оскільки їх ефективність не була показана (*LoE 1-, RG B, умовна рекомендація проти*).

23. «Замки» з антибіотиків можуть використовуватися спільно з системними антибіотиками, щоб допомогти з ерадикацією CRBSI у деяких пацієнтів (*LoE 3, RG 0, умовна рекомендація*).

24. Для запобігання CRBSI можна використовувати «замки» з етанолу (LoE 3, RG 0, умовна рекомендація).

25. Тауролідин є ефективним для запобігання CRBSI і повинен застосовуватися під час використання довготермінових катетерів (Екстрапольовані дані з досліджень дорослих, оцінених як LoE 1+, RG B, безперечні рекомендації).

26. Регулярне застосування промивання гепарином для уникнення тромботичної оклюзії при щоденному застосуванні CVC не може бути рекомендоване замість застосування промивання фізіологічним розчином - через відсутність доведеної користі у дітей (LoE 2-, RG 0, умовна рекомендація проти).

27. Для CVC, яким користуються періодично, промивання з 5-10 од/мл гепаринізованого фізіологічного розчину 1-2 рази на тиждень допомагало підтримувати прохідність і тому може бути рекомендовано (Екстрапольовані дані з досліджень дорослих, оцінені як LoE 2-, RG 0, умовна рекомендація).

28. Показано, що регулярне використання гепарину є ефективним для запобігання оклюзії PICC у новонароджених, але оскільки потенційні ризики не були визначені, його рутинне використання не може бути рекомендованим (LoE 3, RG 0, рекомендації для дослідження).

29. У немовлят і дітей для розблокування катетера використовується рекомбінантний тканинний активатор плазміногену або урокіназа (LoE 1+, RG A, безперечна рекомендація).

30. Існує недостатньо доказів для пропаганди профілактичного застосування антикоагулянтів у дітей, які отримують парентеральне харчування вдома, для зменшення частоти пов'язаних з катетером тромбозів, оклюзій та інфекцій (LoE 3, RG 0, безперечні рекомендації проти).

31. Перед контактом з внутрішньосудинним пристроєм або місцем введення, слід дотримуватися відповідних правил гігієни рук (Екстрапольовані дані з досліджень дорослих, оцінені як LoE 1+, RG B, безперечні рекомендації).

32. Перед введенням внутрішньосудинного засобу та для догляду за місцем після введення, чиста шкіра повинна бути дезінфікована 2% розчином хлоргексидину у 70% ізопропіловому спирті (Екстрапольовані дані з досліджень дорослих, оцінених як LoE 1, RG B, безперечні рекомендації).

33. Антисептичний розчин повинен залишатись на місці введення, і перед тим, як встановлювати катетер або накладати пов'язку, необхідно надати можливість для його висихання на відкритому повітрі (GPP, безперечна рекомендація).

34. Через потенційні побічні ефекти у дітей до 2 місяців антисептичне оброблення шкіри з хлоргексидином не може бути рекомендовано (LoE 2-, RG 0, умовна рекомендація).

35. Роз'єми катетерів, порти та концентратори повинні бути продезінфіковані перед контактом, бажано з 2% розчином хлоргексидину в 70% ізопропіловому спирті (LoE 2+, RG B, безперечні рекомендації).

36. І стерильна марля з пластиром, і прозора напівпроникна поліуретанова пов'язка дозволені для використання для покриття місця введення катетера (*LoE 3, RG 0, умовна рекомендація*).

37. Перевага надається стерильній марлевій пов'язці, якщо на місці встановлення катетера є кровотеча або просочення (*GPP, умовна рекомендація*).

38. Для короткострокових CVC перев'язувальні матеріали місця введення катетера можуть замінюватися кожні 2 дні у випадку марлевої пов'язки, і кожні сім днів - при прозорій пов'язці. Однак, частота залежить від ризику шкірних уражень, болю та частоти інфекцій, пов'язаних з катетером (*LoE 2-, RG 0, умовна рекомендація*).

39. Пов'язка повинна бути змінена швидше, якщо вона стає вологою, ослабленою або забрудненою (*GPP, безперечна рекомендація*).

40. Тунельний ЦВК з добре загоєним місцем виходу не потребує пов'язки для запобігання зміщенню, однак у дітей корисно їх запетлювати та накрити (*GPP, умовна рекомендація*).

41. Пов'язка у вигляді губки, просоченої хлоргексидином, повинна розглядатися у пацієнтів старше двох місяців з короткочасними катетерами, які мають високий ризик інфікування (*LoE 2+, RG B, безперечні рекомендації*).

42. Постійне місцеве антимікробне лікування на місці введення не може застосовуватися, оскільки це може сприяти грибковій інфекції, резистентності до антибіотиків та пошкодити поверхню катетера (*LoE 3, RG 0, безперечна рекомендація проти*).

43. Дітям з добре загоєними тунельними катетерами може бути дозволено плавати, за умови, що водонепроникний одяг використовується для покриття всього катетера. Негайно після плавання місце виходу катетера повинно бути очищене і продезинфіковане, пов'язка замінена (*GPP, умовна рекомендація*).

44. Необхідно рекомендувати регулярне тренування та навчання медичних працівників щодо введення та обслуговування катетерів (*LoE 2+, RG B, безперечна рекомендація*).

45. Мультимодальні протоколи для постачальників медичних послуг, спрямовані на стандартизацію клінічної практики щодо введення та підтримки внутрішньосудинних пристроїв, повинні бути розроблені та регулярно перевірені (*LoE 2+, RG B, безперечна рекомендація*).

Периферичні та центральні лінії. Розчин ПЕХ слід вводити у центральний катетер, особливо якщо очікується, що пацієнт буде залежний від ПЕХ довше кількох днів. У новонароджених це вимагає наявності катетера, введеного у центральне положення через вену пуповини, або катетера, введеного у центральну вену з будь-якого периферичного доступу (PICC). Можна використовувати катетер з мінімальною кількістю портів або просвітів. Для проведення довготривалого ПЕХ може надаватися перевага катетерам з силікону або поліуретану. CVC з антимікробним покриттям не слід застосовувати у дітей на довготривалому ПЕХ.

Необхідно приділяти пильну увагу підтриманню стерильності центральних катетерів (ліній) під час і після катетеризації судин, використовуючи відповідні клінічні маршрути пацієнта. Зокрема, з'єднувачі, порти та втулки катетера перед кожним використанням потрібно дезінфікувати медичним етанолом. Перед введенням внутрішньосудинного засобу та для догляду за місцем після введення, чиста шкіра повинна бути дезінфікована 2% розчином хлоргексидину у 70% ізопропіловому спирті. Антисептичний розчин повинен залишатись на місці введення, і перед тим, як встановлювати катетер або накладати пов'язку, необхідно надати можливість для його висихання на відкритому повітрі. Через потенційні побічні ефекти у дітей до 2 місяців антисептичне оброблення шкіри з хлоргексидином не може бути рекомендовано. Роз'єми катетерів, порти та концентратори повинні бути продезінфіковані перед контактом, бажано з 2% розчином хлоргексидину в 70% ізопропіловому спирті.

Для захисту ділянки введення катетера можна використовувати стерильну марлеву або спеціальну прозору напівпроникну поліуретанову пов'язку. Перевага надається стерильній марлевій пов'язці, якщо на місці встановлення катетера є кровотеча або просочення. Під час нетривалого використання центрального катетера марлеві пов'язки можна міняти кожні 2 дні, а прозорі – кожні сім днів. Пов'язку слід замінити скоріше, якщо вона промокне або забрудниться.

Для короткострокових CVC, перев'язувальні матеріали місця введення катетера можуть замінюватися кожні 2 дні у випадку марлевої пов'язки, і кожні сім днів - при прозорій пов'язці. Однак, частота залежить від ризику шкірних уражень, болю та частоти інфекцій, пов'язаних з катетером. Пов'язка у вигляді губки, просоченої хлоргексидином, повинна розглядатися у пацієнтів старше двох місяців з короткочасними катетерами, які мають високий ризик інфікування.

Центральну лінію потрібно використовувати виключно для ПЕХ, не здійснюючи через неї забори крові, проте на практиці цього не завжди вдається досягнути. Слід узгоджувати місцеву політику щодо встановлення і використання центральних ліній, постійно навчати і контролювати персонал. Якщо разом з розчином ПЕХ потрібно вводити інші розчини, слід підтвердити їх сумісність. Якщо встановлено багатопросвітний CVC, один просвіт призначається для ПЕХ; при цьому уникають заборів зразків крові, трансфузій та моніторингу центрального венозного тиску через CVC. Щоб знизити ризик сепсису, не потрібно багаторазово змінювати CVC. Якщо CVC вимагає видалення, заміна, а не обмін через направляючий провідник, знижує ризик зараження. Обмін CVC може бути збережений для пацієнтів з утрудненим венозним доступом.

Перед використанням катетера правильність місцезнаходження його кінця у центральній вені треба підтвердити рентгенівським або ультразвуковим дослідженням. У немовлят і дітей, у яких CVC не може бути розміщений у верхню порожнисту вену, можна рекомендувати введення катетера у стегнову вену, оскільки не була показана більш висока частота механічних та інфекційних ускладнень у порівнянні з встановленням катетера у яремні та підключичні вени.

Кінчик стегового катетера повинен лежати вище ниркових вен (перший поперековий хребець). У дітей можливий варіант підключичного венозного доступу, оскільки ризик механічних ускладнень не перевищує частоту ускладнень з іншими місцями введення при відповідних умовах введення. Підключичне введення можна рекомендувати для довготривалого використання. У невеликих немовлят (довжина тіла 47-57 см) кінчик яремного або підключичного CVC повинен знаходитись щонайменше на 0,5 см вище від роздвоєння трахеї на рентгенограмі грудної клітини, тоді як у старших/більших дітей (довжина тіла 58-108 см) ця відстань повинна бути не менше 1,0 см.

Для уникнення ризику перикардіального випоту / тампонади, кінчик CVC повинен лежати поза перикардіальним мішком. Бажано, щоб кінець центральної лінії знаходився або у нижній (ідеально на рівні діафрагми), або у верхній порожнистій вені (тільки довга лінія). Однак, РІСС-лінію може бути неможливо ввести до цього рівня. Слід уникати потрапляння кінця катетера у передсердя через ризик перфорації останнього і тампонади серця. У дітей, як і у дорослих, ми рекомендуємо розміщувати кінчик CVC над роздвоєнням трахеї, що означає, що він, ймовірно, перебуває в верхній порожнистій вені і, отже, поза перикардіальним мішком.

У новонароджених пупочні судини можуть бути використані для короткострокового ПЕХ. Навіть якщо правильне місцезнаходження кінця катетера у центральній вені підтверджено рентгенологічно, потрібно враховувати можливість міграції катетера. Можна застосовувати метод черезшкірного, рентгенологічного або ультразвукового введення, оскільки це є настільки ж ефективним, як хірургічний розріз, і несе менший ризик ускладнень. Ультразвукове дослідження може використовуватися для зменшення ускладнень під час катетеризації вен.

Водночас, прийнятним є введення розчину ПЕХ через периферичний венозний катетер, часто (але не виключно) короткочасно, поки не забезпечено центральний венозний доступ, або на час лікування інфекції, пов'язаної з використанням центральної лінії. Якщо розчин ПЕХ вводять через периферичний катетер, ризик ушкодження тканин внаслідок екстравазації розчину треба збалансовувати з ризиками або труднощами, пов'язаними із забезпеченням і підтриманням центрального венозного доступу, а також харчовими потребами дитини. Розчини ПЕХ з осмолярністю понад 900 мОсм/л не слід вводити через катетер у периферичні судини. Осмолярність, що перевищує 1000 мОсм/л, асоціюється зі збільшенням імовірності ускладнень, включаючи тромбофлебіт та інфільтрацію прилеглих м'яких тканин.

Уведення ЖЕ через той же периферичний катетер може захищати судинну стінку від ушкодження. Ємності з розчинами ПЕХ, які не можна вводити у периферичний катетер, слід чітко позначати: «уводити лише через центральний катетер». Такими є більшість концентрованих розчинів ПЕХ. Осмолярність 12,5% розчину глюкози становить близько 630 мОсм/л.

Для ПЕХ рекомендується використовувати катетери з мінімальною кількістю просвітів і портів, виготовлені із силікону або поліуретану. Для

тривалого ПЕХ недоцільно використовувати катетери з антимікробним покриттям.

Рутинне застосування гепарину для профілактики тромбозу центрального венозного катетера, який постійно використовується, не рекомендується (достатньо промивань фізрозчином). Застосування гепарину може бути ефективним у запобіганні оклюзії довгих ліній у новонароджених, але оскільки потенційні ризики не визначені, воно також рутинно не рекомендується.

10. Практичні аспекти призначення ПЕХ новонародженим ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPE guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects, 2018

Рекомендації щодо організаційних аспектів парентерального харчування

1. Нагляд за харчовою підтримкою при кишковій недостатності може бути здійснений міждисциплінарною групою з харчової підтримки (*LoE 2-, RG0, безперечна рекомендація*).

2. Достовірну антропометричну характеристику та ретельну клінічну оцінку пацієнтів, які отримують ПЕХ може складати досвідчений лікар-практик (*GPP, безперечна рекомендація*).

3. Частота лабораторних досліджень може встановлюватись на основі клінічного стану пацієнта (від одного разу на день до 2-3 раз на тиждень) (*LoE4, RG0, безперечна рекомендація*).

4. Всі розчини ПЕХ можуть бути застосовані при точному контролі потоку; система введення повинна піддаватися регулярному візуальному огляду; при периферійному введенні потрібно часто перевіряти на ознаки крововиливів та сепсису; насос катетера повинен мати систему перешкоджання безнапірного потоку при відкритому стані під час використання, та бути обладнаним замком (*GPP, безперечна рекомендація*).

5. Розчини ПЕХ можуть бути введені за допомогою кінцевого фільтру: ліпідні емульсії (або суміші все-в-одному) можуть бути проведені через мембранну пору розміром 1,2-1,5 мкм; розчини на водній основі можуть бути проведені через фільтр розміром 0,22 мкм (*GPP, безперечна рекомендація*).

6. Розчини ПЕХ для недоношених новонароджених повинні бути захищеними від світла з метою запобігання генерації оксидантів (*LoE 1-, RG B, безперечна рекомендація*).

7. Періодичне застосування ПЕХ можна розпочинати тоді, коли пацієнт знаходиться у стабільному клінічному стані та може підтримувати стан нормоглікемії в період без ПЕХ (*GPP, безперечна рекомендація*).

8. З метою запобігання гіпо/гіперглікемії швидкість введення може бути поступово збільшена у перші 1-2 години та поступово зменшена в останні 1-2 години застосування ПЕХ (*GPP, безперечна рекомендація*).

9. Повного ентерального голодування (або «TPN») можна уникнути шляхом надання ентерального харчування при будь-якій можливості, навіть тоді, коли переноситься лише мінімальна кількість (*GPP, безперечна рекомендація*).

10. При збільшенні обсягів ентерального харчування можна одночасно застосовувати лише одну зміну, з метою оцінки рівня переносимості (*GPP, безперечна рекомендація*).

11. При тяжкій кишковій недостатності можна повільно збільшувати об'єм харчування, в залежності від переносимості при травленні (*GPP, безперечна рекомендація*).

12. Ентеральне харчування може бути розпочато у вигляді рідкого харчування, яке вводять безперервно через трубку протягом періодів, довжиною 4-24 години, використовуючи волюметричну помпу (*GPP, умовна рекомендація*).

13. Рідке болісне живлення можна надавати за допомогою зонда для штучного живлення, або, якщо переноситься, перорально ковтками (*GPP, умовна рекомендація*).

14. Дітей, у яких стрімко відновилася кишкова функція, можна переводити безпосередньо на звичайну їжу (*GPP, умовна рекомендація*).

15. Для новонароджених та немовлят з кишковою недостатністю, в якості ентерального живлення у першу чергу можна розглядати грудне молоко (*GPP, безперечна рекомендація*).

16. Якщо грудне молоко недоступне, при виборі заміни можна керуватись клінічним станом; в грудному віці та при тяжких захворюваннях доцільно розпочинати з суміші мономерів та переходити спочатку на сильногідролізоване, а потім на полімерне живлення (*GPP, безперечна рекомендація*).

17. Ентеральне живлення можна надавати у нормальних концентраціях (тобто нерозведеним) (*GPP, умовна рекомендація*).

18. ПЕХ необхідно зменшувати пропорційно або трохи більше, ніж приріст ЕХ (*GPP, умовна рекомендація*).

19. Якщо обрана стратегія припинення ПЕХ зазнає невдачі, потрібно спробувати ще раз, більш повільно (*GPP, умовна рекомендація*).

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition, 2018

1. В загальному випадку, серед більшості педіатричних та новонароджених пацієнтів, включаючи недоношених немовлят із дуже низькою вагою при народженні, слід надавати перевагу використанню стандартних розчинів ПЕХ перед індивідуалізованими розчинами ПЕХ (*LOE 2 у недоношених немовлят та LOE 3 у дітей, RG 0, умовна рекомендація*).

2. В загальному випадку, індивідуалізовані розчини ПЕХ слід використовувати тоді, коли доступний діапазон стандартних лікарських форм ПЕХ не задовольняє харчовим потребам (тобто у дуже хворих та метаболічно нестійких пацієнтів, як ті що з патологічною втратою рідини та електролітів; та у немовлят і дітей, які потребують ПЕХ протягом тривалого часу, як ті що мають синдром короткого кишечника (*LoE 2, RG B, безперечна рекомендація*)).

3. Там, де це можливо, під час замовлення ПЕХ слід використовувати комп'ютеризоване призначення препаратів, як стандартизованих так і індивідуалізованих (*LoE 2+, RG B, безперечна рекомендація*).

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects, 2018

Метою парентерального харчування є виправлення або запобігання дефіциту поживних речовин, коли адекватне ентеральне харчування є неможливим через порушення або незрілість функції шлунково-кишкового тракту. Після визначення пацієнта, який потребує ПЕХ, процеси замовлення та моніторинг спрямовані на забезпечення безпечної та ефективної роботи харчової підтримки. Проведення ПЕХ повинно бути частиною загального плану

харчування, який включає детальну нутритивну оцінку. Повинні бути встановлені харчові цілі та виконано оцінку очікуваної тривалості ПЕХ.

Весь процес є динамічним: харчова підтримка, що відбувається, повинна відображати зміни в нутритивному та клінічному статусі та знаходитися під контролем мультидисциплінарної нутритивної команди.

Коментар робочої групи: мультидисциплінарною робочою групою було прийнято рішення щодо узагальнення інформації стосовно початкового призначення ПЕХ передчасно народженій дитині та доношеній новонародженій дитині у вигляді таблиць. У таблицях 4, 5 наведено загальний план розрахунку основних компонентів ПЕХ передчасно народженим і доношеним новонародженим.

Таблиця 4

**Початкове призначення ПЕХ передчасно народженій дитині
(Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline (2020))**

Вік на момент призначення ПЕХ				
Перші 4 дні життя				> 4 днів
	Початково	Збільшення	Бажаний рівень	Призначити
Рідина	60-140 мл/кг/добу	20 мл/кг/добу	140-180 мл/кг/добу	140-180 мл/кг/добу
Енергія	40-60 ккал/кг/добу	Поступово, протягом 3-4 днів	75-120 ккал/кг/добу	75-120 ккал/кг/добу
Глюкоза	6-9 г/кг/добу		9-16 г/кг/добу	9-16 г/кг/добу
Амінокислоти	1,5-2,0 г/кг/добу	Поступово, протягом 3-4 днів	3-4 г/кг/добу	3-4 г/кг/добу
Жири	1-2 г/кг/добу	Поступово на 0,5-1 г/кг/добу	3-4 г/кг/добу	3-4 г/кг/добу
Кальцій Фосфати	0,8-1 ммоль/кг/добу 1 ммоль/кг/добу	Після 48 год	1,5-2 ммоль/кг/добу 2 ммоль/кг/добу	1,5-2 ммоль/кг/добу 2 ммоль/кг/добу
<p>Співвідношення небілкових калорій і кількості білка, а також вуглеводів і жирів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Від 20 до 30 ккал за рахунок вуглеводів і жирів на 1 г амінокислот (це відповідає 23-34 ккал загальної енергії на 1 г амінокислот). • Небілкова енергія: 60-75% за рахунок вуглеводів і 25-40% за рахунок жирів. 				

**Початкове призначення ПЕХ доношеній новонародженій дитині
(Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline (2020))**

Вік на момент призначення ПЕХ				
Перші 4 дні життя				> 4 днів
	Початково	Збільшення	Бажаний рівень	Призначити
Рідина	40-100 мл/кг/добу	10-20 мл/кг/добу	100-140 мл/кг/добу	100-140 мл/кг/добу
Енергія	40-60 ккал/кг/добу	Поступово, протягом 3-4 днів	75-120 ккал/кг/добу	75-120 ккал/кг/добу
Глюкоза	6-9 г/кг/добу		9-16 г/кг/добу	9-16 г/кг/добу
Амінокислоти	1-2 г/кг/добу	Поступово, протягом 3-4 днів	2,5-3,0 г/кг/добу	2,5-3,0 г/кг/добу
Жири	1-2 г/кг/добу	Поступово на 0,5-1 г/кг/добу	3-4 г/кг/добу	3-4 г/кг/добу
Кальцій Фосфати	0,8-1 ммоль/кг/добу 1 ммоль/кг/добу	Після 48 год	1,5-2 ммоль/кг/добу 2 ммоль/кг/добу	1,5-2 ммоль/кг/добу 2 ммоль/кг/добу
<p>Співвідношення небілкових калорій і кількості білка, а також вуглеводів і жирів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Від 20 до 30 ккал за рахунок вуглеводів і жирів на 1 г амінокислот (це відповідає 23-34 ккал загальної енергії на 1 г амінокислот). • Небілкова енергія: 60-75% за рахунок вуглеводів і 25-40% за рахунок жирів. 				

Команда підтримки харчування. Мультидисциплінарна група підтримки харчування (наприклад, лікар, медсестра, дієтолог/нутриціолог, фармацевт тощо) відіграє важливу роль у просуванні та координації оптимального харчування, навчанні персоналу, розробляючи керівні принципи (гайдлайни), сприяючи науковим дослідженням [1] та зменшуючи неприйнятне використання ПЕХ [2] (LoE 2-). Командний підхід до харчової підтримки асоціюється зі зменшенням показників катетер-асоційованих інфекцій крові в ряді різних досліджень за участю дорослих пацієнтів [3-8] (LoE 2-). Навчання персоналу нутритивною медсестрою (медсестрою-фахівцем з нутритивної підтримки) зменшує поширеність катетер-асоційованого сепсису у немовлят [9] (LoE 2 -). Інші аспекти якості догляду, такі, як моніторинг нутритивного статусу та оцінка потреб [8], покращуються за допомогою мультидисциплінарного підходу [8, 10] (LoE 2-). Заощаджені кошти більше, ніж виправдовують, призначення спеціалізованого персоналу, такого, як харчова (нутритивна) медсестра та дієтолог [11] (LoE 2-). Досвід інтенсивної терапії в педіатрії розглядає введення команди підтримки харчування, як фактора, який зменшує недоречне використання парентерального харчування на користь ентерального харчування та знижує смертність [12] (LoE 2-). З іншого боку може бути важко чітко

задокументувати вдосконалення управління харчуванням, іноді через клінічні фактори, які неможливо легко подолати [13]. Впровадження команди підтримки харчування було рекомендовано Комітетом ESPGHAN з питань харчування [14], і команди можуть зіграти важливу роль у вихованні усвідомлення важливості управління харчуванням у всьому педіатричному відділенні [15]. Результат для пацієнтів з гастро-інтестинальною недостатністю, залежною від парентерального харчування, ймовірно, покращується при веденні їх мультидисциплінарною командою [16] (LoE 2-) та такий підхід слід заохочувати [17-21]. Команда підтримки харчування також є необхідною для полегшення та підтримки домашнього парентерального харчування [22, 23].

Нутритивна оцінка. Багатопрофільна команда підтримки харчування має контролювати процес ПЕХ [24] і пацієнти регулярно повинні проходити оцінку НС. Це забезпечує знання вихідних параметрів харчування, визначає фактори ризику, конкретний дефіцит, встановлює потреби в харчуванні окремих пацієнтів та виявляє фактори, які можуть впливати на призначення та проведення нутритивної підтримки [25]. Нутритивна оцінка поділяється на клінічне обстеження, антропометрію, лабораторні показники та оцінку харчової дієти [24].

Клінічне обстеження. Клінічне обстеження створює важливе загальне враження про здоров'я та включає загальний вигляд та рівень активності пацієнта [24]. Параметри моніторингу включають життєві показники та ретельне фізикальне обстеження разом із клінічними показниками надлишку або дефіциту рідини і поживних речовин [25].

Антропометрія. Повинні проводитися точні вимірювання антропометричних показників, таких як маса, довжина тіла/зріст та окружність голови [24, 26]. Антропометричні вимірювання відбуваються з урахуванням відповідних даних про місцеве населення та мають будуватися на відповідних графіках (діаграмах) зростання. Ці діаграми включають, у дітей віком до 36 місяців: довжину і масу за віком, окружність голови для віку та довжину для маси, а у дітей віком 2-18 років: зріст стоячи за віком, масу за віком та індекс маси тіла (ІМТ) - для віку, а також ІМТ за центилями (LoE 2+) [27]. Отримані виміри зазвичай виражаються у перцентилях або балах стандартного відхилення (SDS). SDS дозволяють виявляти зміни, що відбуваються з часом, краще, ніж перцентилі, які не так легко виявляють точний ступінь відхилення від норм у популяції [24]. Антропометричні вимірювання мають деякі обмеження, наприклад, тяжкі захворювання часто пов'язані із затримкою рідини та набряками, роблячи виміри ваги ненадійними. Тому оцінка споживання та виведення рідини повинна супроводжувати оцінку збільшення ваги, для того, щоб визначити, чи джерелом ваги є збільшення рідини або сухої маси тіла [25]. Альтернативні антропометричні інструменти були запропоновані для оцінки недоїдання у пацієнтів, які мають набряки нижніх кінцівок, асцит, проходять лікуванням стероїдами або мають велику солідну пухлину. Середня верхня окружність плеча (MUAC) може бути кращим показником, ніж вага для визначення гострої харчової недостатності (LoE 2+) [26-29]. Середня верхня окружність плеча разом із товщиною шкірної складки трицепса дозволяє

розрахувати середній вміст жирової клітковини та об'єм м'язів плеча, даючи уявлення про склад тіла [24]. Вимірювання повинні здійснювати кваліфіковані та досвідчені особи, такі, як дієтолог або медична сестра з питань харчування, використовуючи стандартизовані методики.

Повторні вимірювання показують зміни з часом і, отже, забезпечують уявлення про динаміку картини. Частота моніторингу залежить від терміну гестації, постнатального віку, основного захворювання, тяжкості його перебігу, ступеню гіпотрофії та рівня метаболічного стресу [25].

Лабораторна оцінка. Окрім лабораторного дослідження базового метаболічного статусу перед початком ПЕХ деякі лабораторні дані можна використовувати як маркер нутритивної оцінки. Рутинне визначення електролітів, мінералів (кальцію, фосфору та магнію), тригліцеридів та сечовини у сироватці крові допомагають виявити харчові дефіцити (LoE 2+) [30].

Деякі лабораторні тести, які стосуються концентрації вісцерального білка (наприклад, гемоглобін, загальна кількість лімфоцитів), допомагають визначити нутритивну недостатність (LoE 2+) [31]. Білки з коротшим періодом напіввиведення (тобто преальбумін або ретинол-зв'язуючий білок), при послідовній оцінці краще відображають поліпшення НС, ніж альбумін (LoE 2+) [32]. У госпіталізованих пацієнтів альбумін є найчастіше низьким, що є частиною гострофазної відповіді на запалення та перерозподіл білка, таким чином, гіпоальбумінемія не повинна бути віднесена до показників недостатнього харчування. Жоден білок в організмі ідеально не підходить, в якості показника НС, оскільки всі вони знаходяться під впливом інших фізіологічних та патологічних станів, що не мають відношення до харчування [24]. Інші лабораторні дослідження, такі як виведення азоту, азотний баланс та амінокислотний профіль у плазмі можуть допомогти охарактеризувати дефіцит білка [33], але в клініці вони не використовуються у рутинній практиці. Концентрація вітамінів та мікроелементів у сироватці крові має оцінюватися у пацієнтів на тривалому ПЕХ (LoE 4) [25]. Щоденний моніторинг може знадобитися для новонароджених, немовлят, тяжкохворих пацієнтів, тих, кому загрожує синдром «відновлення харчування», пацієнтам, які переходять з парентерального та ентерального годування, або тим, хто переніс ускладнення, пов'язані з харчовою терапією (LoE 4) [25]. У клінічно стабільних дітей лабораторне обстеження можна повторити 2-3 рази на тиждень (LoE 4) [24].

Введення поживних речовин. Оцінка НС повинна включати оцінку введення поживних речовин та об'єму вжитої рідини (перорально, ентерально та парентерально), виділень організму (сеча, шлунково-кишкові втрати) та реєстрацію шлунково-кишкових симптомів. Інформацію слід збирати з урахуванням релігійних обмежень та харчових уподобань або відразу [24, 25].

Призначення парентерального харчування. Прийняті цілі ПЕХ включають профілактику або корекцію втрати маси та підтримку нормального зростання. Будь-які фахівці, які призначають ПЕХ, мають знати показання до нього, його ускладнення та проведення [34], а також весь процес ПЕХ (призначення, складання програми, шлях введення та моніторинг), має бути стандартизованим настільки, наскільки можливо, з метою зменшення ризиків та підвищення

ефективності [35-37]. Протокольне управління нутритивною терапією може призводити до кращих результатів і, наприклад, було показано, що воно допомагає збереженню сухої маси тіла у пацієнтів інтенсивної терапії [38, 39] (LoE 3). Електронні системи призначення можуть зменшити ризик помилок у рецептах [40], також рекомендується використання стандартизованої електронної системи призначення ПЕХ або рекомендованого шаблону призначення, у вигляді електронного документу, що редагується [41]. Процес замовлення вимагає дуже тісної співпраці між лікарем, клінічним фармацевтом та дієтологом. У деяких центрах, обов'язок з призначення ПЕХ передано лікарями досвідченому та підготовленому фармацевту, який працює у команді підтримки харчування [42]. Посилання на встановлені рекомендації під час призначення та проведення ПЕХ зумовлює відповідний відбір пацієнтів та пристосування рецептів до конкретних потреб пацієнтів [24]. Клінічні практичні вказівки, як допоміжні нагадування можна включити до бланків призначення ПЕХ [43]. Весь процес ПЕХ вимагає аудиту та ретельного контролю, оскільки помилки, що загрожують життю можуть трапитися під час призначення, виписування, переписування (перетворення рецепта на об'єми компонентів у фармації), видачі, доставки в палати та під час процесу введення (неправильна швидкість інфузії) [44].

Обладнання для інфузій та фільтри для ліній. Одна з найбільших небезпек для пацієнтів під час введення внутрішньовенного харчування виникає через ризик вільного потоку або поганого контролю швидкості інфузії. До потенційних ризиків перевантаження рідиною та серцевої недостатності додаються такі ускладнення, як гіперглікемія, гіперкаліємія та гіпертригліцеридемія. Слід використовувати сучасні інфузійні помпи з можливістю точної подачі при низьких швидкостях, як тільки це можливо [45, 46] (LoE 4). Функції тривожної сигналізації є суттєвими, але чутливість її часто обмежується при низьких швидкостях. Здатність дітей навчитися маніпулювати пристроями та втручатися в налаштування не слід недооцінювати. При відсутності інфузійних помп, використання портативних приладів для підрахунку крапель на акумуляторі забезпечує ефективне попередження виникнення вільного потоку. Нову «розумну помпу» можна запрограмувати так, щоб стартові та кінцеві швидкості інфузії збільшувались та зменшувались відповідно при циклічному забезпеченні парентерального харчування з метою запобігання гіпер- та гіпоглікемії. Розчини для ПЕХ містять тверді частинки [47] (LoE 2), а також біохімічні взаємодії можуть призвести до хімічних осадів і нестійкості емульсії; вони також можуть бути середовищем для виникнення мікробного росту у разі забруднення. Частинки в інфузійній рідині відіграють роль у виникненні флебіту при периферичній венозній інфузії [48] (LoE 2+). Частинки також можуть завдати шкоди ендотелію легень і провокують гранулематозний легеневий артеріт [47] (LoE 3). У дітей пропонується рутинне використання потокової фільтрації при введенні великого об'єму парентеральних препаратів, а рандомізоване дослідження в педіатричному відділенні інтенсивної терапії показало, що використання фільтрів асоційоване зі значним зниженням загального рівня ускладнень, зменшенням синдрому системної запальної відповіді та зменшенням

тривалості перебування у відділенні [48] (LoE 1++). Таким чином, у тяжкохворих дітей, ймовірно, частинки, введені з інфузією, можуть погіршити мікроциркуляцію, індукують системну гіперкоагуляцію та запалення [49] (LoE 1++). Кокранівський огляд вхідного відбору серед новонароджених виявив чотири дослідження (докази низької якості), які не показали переваг використання фільтрів [50] (LoE 2-). Деякі фільтри, що утримують ендотоксини, діаметром 0,22 мкм, забезпечують економію коштів завдяки тривалому застосуванню системи для введення. За допомогою відповідних фільтрів можна використовувати системи для введення 72-96 год. Багато розчинів стабільні при тривалому часі відстоювання, але чіткі рекомендації щодо стабільності слід шукати у виробника або у компетентній незалежній лабораторії. Блокування фільтра більш імовірно вказує на проблему з розчином, ніж з фільтром і повинне бути ретельно досліджено. Внутрішньовенні розчини для ПЕХ, які не мають фотозахисту, утворюють окислювачі, шкідливі для клітин. Недоношені діти особливо стикаються з дисбалансом між високими навантаженнями окислювачами та незрілим антиоксидантним захистом. Мета-аналіз показав, що смертність у хворих із захищеною від світла системою для введення ПЕХ була вдвічі меншою, ніж у групі хворих, які отримували розчини для ПЕХ, які зазнали дії світла [51] (LoE 1+).

Початок інфузії розчину ПЕХ. «Грунтування» катетерів та інфузійних систем слід здійснювати в повних асептичних умовах. Безпосередньо перед початком введення розчину ПЕХ необхідно остаточно перевірити етикетки і записи у листі призначень, прізвище пацієнта, шлях (центральный або периферичний) і дату введення, дату придатності розчину, його зовнішній вигляду тощо.

Циклічне ПЕХ. ПЕХ завжди вводять у вигляді безперервної інфузії протягом 24 годин. Тоді, коли пацієнти переносять повний об'єм ПЕХ і є стабільними клінічно та біохімічно, час інфузії може бути поступово зменшуватися погодинно протягом днів/тижнів з одночасною частою оцінкою толерантності до швидкості та об'єму введення та визначенням рівня глюкози в крові [52, 53]. Це «циклічне» ПЕХ (припинення вливання поживних речовин на певний період часу кожен день) слід розпочинати під час перебування в лікарні, для стійкої толерантності/безпеки перед випискою додому [53]. Циклічне парентеральне харчування має захисний ефект від захворювання печінки, асоційованого з кишковою недостатністю [54], і, як правило, є необхідною умовою для домашнього парентерального харчування оскільки відсутність інфузійних насосів вдень покращує якість життя. Кілька досліджень показали метаболічні відмінності між циклічним та безперервним ПЕХ [24, 55] при схожому балансі азоту. У маленьких дітей (<2 роки) різке припинення інфузії ПЕХ може спричинити гіпоглікемію; у старших дітей ризик значно нижчий [55] (LoE 2++). Під час інфузії циклічного ПЕХ, у порівнянні з постійним, збільшується втрата кальцію, але не загальна добова втрата кальцію, фосфору, магнію або вітаміну D порівняно з безперервною інфузією [55] (LoE 2++). Є деякі докази того, що циклічне ПЕХ може запобігти ХС [56-58] (LoE 2-), хоча ризик не зменшився у дітей з дуже низькою масою тіла при народженні, коли

циклічно вводився лише амінокислотний компонент ПЕХ [59] (LoE 1-). Діти майже завжди звикають до нічної інфузії понад 10-14 год [24]. Оптимальний час для початку циклічного ПЕХ невідомий, і у маленьких дітей може не бути досягнуто толерантності до циклічного введення через незрілий ГГ, обмежені запаси глікогену і великі потреби в глюкозі [56]. Однак є дані, що циклічне введення ПЕХ є безпечно навіть у клінічно стабільних новонароджених [56, 57]. Час циклу може бути скорочений на 1-2 год кожен день або через день до досягнення бажаної/переносимої мети щодо тривалості інфузії (LoE 4) [53]. У немовлят із поганою ентеральною толерантністю, час інфузії слід зменшувати з кроком 1 год. Найпоширеніші побічні явища, пов'язані з циклічним ПЕХ є гіперглікемія та респіраторний дистрес через збільшення швидкості вливання декстрози та рідини [53, 55]; різке припинення інфузії також може викликати гіпоглікемія [55]. Щоб запобігти цим несприятливим явищам, рекомендовано використовувати інфузійну помпу, що дозволяє поступово збільшувати швидкість інфузії протягом перших 1-2 год, і зменшувати протягом останніх 1-2 год (LoE 2-). Швидкість інфузії глюкози, ліпідів та калію також слід враховувати при остаточному розрахунку швидкості інфузії (див. Розділ «Вуглеводи та ліпіди»).

Використання стандартизованих розчинів ПЕХ. Розчини зі стандартним вмістом нутрієнтів (стандартизовані) відповідають потребам переважної більшості неонатальних пацієнтів, а їх використання пов'язане з меншим ризиком помилок під час приготування і призначення, меншою частотою інфекційних ускладнень, кращими клінічними результатами, а також є зручнішим і більш практичним. Існують різні за складом стандартизовані розчини, які відповідають потребам різних категорій пацієнтів. Розрізняють стандартизовані розчини ПЕХ, які готують в аптечних умовах, а також розчини ПЕХ промислового виробництва. Склад стандартизованих розчинів ПЕХ аптечного виробництва потрібно регулярно переглядати, забезпечуючи реалізацію чинних рекомендацій з ПЕХ новонароджених.

Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій, серед більшості педіатричних та новонароджених пацієнтів, включаючи недоношених немовлят із дуже низькою вагою при народженні, слід надавати перевагу використанню стандартних розчинів ПЕХ перед індивідуалізованими розчинами ПЕХ. В загальному випадку, індивідуалізовані розчини ПЕХ слід використовувати тоді, коли доступний діапазон стандартних лікарських форм ПЕХ не задовольняє харчовим потребам, тобто у дуже хворих та метаболічно нестійких пацієнтів, як ті що з патологічною втратою рідини та електролітів; та у немовлят і дітей, які потребують ПЕХ протягом тривалого часу, як ті що мають синдром короткого кишечника. Там, де це можливо, під час замовлення ПЕХ слід використовувати комп'ютеризоване призначення препаратів, як стандартизованих так і індивідуалізованих.

Коментар робочої групи. На момент розробки даної клінічної настанови аптеки в Україні не готують стандартизовані розчини ПЕХ, а тому поки що єдиним можливим варіантом застосування цього підходу є використання

стандартизованих розчинів промислового виробництва. Робоча група вважає доцільним включити інформацію щодо складу та особливостей застосування стандартизованих препаратів для ПЕХ передчасно народжених дітей, зареєстрованих в Україні на момент розробки даної клінічної настанови з метою полегшення розрахунків доз ПЕХ, необхідних для задоволення потреб немовлят у мікро- та макронутрієнтах та для зручності користувачів (Додаток 7). Окремо необхідно зазначити, що для трьох препаратів для ПЕХ передчасно народжених дітей – амінокислоти (Аміновен Інфант 10%), жирові емульсії (Смофлінід 20%) та комбінований препарат (Нумета G13E) – проведено державну оцінку медичних технологій за скороченою процедурою. З її результатами можна ознайомитись за посиланням: <https://www.dec.gov.ua/materials/derzhavna-oczinka-medychnyh-tehnologij-za-skorochenoyu-proczeduroyu/>

Моніторинг парентерального харчування. Моніторинг ПЕХ передбачає часту клінічну оцінку, зокрема НС та результати лабораторних методів обстеження. Біохімічний моніторинг необхідно адаптувати до основного клінічного стану, а також до тривалості ПЕХ [60]; запропонований протокол наведено у Додатку 6. Належний догляд за катетером та асептичне введення поживних речовин обов'язкове для профілактики катетерної інфекції. Оцінка рідинного та електролітного балансу, особливо коли є патологічні втрати з боку шлунково-кишкового тракту, повинна ініціювати раннє втручання при необхідності. У стабільних пацієнтів раптова зміна біохімічного статусу є рідкістю [61] (LoE 3); пацієнти з органною недостатністю або незвичними втратами рідини певно потребують більш пильного моніторингу. Для пацієнтів, які тривалий час залежать від ПЕХ, склад тіла часто є аномальним зі значним дефіцитом худой маси кінцівок [62]. Метаболічні захворювання кісток пов'язані з забрудненням розчинів алюмінієм, низьким вмістом вітаміну D та інсуліноподібного фактору росту у сироватці крові і запаленням [63]. Кісткова мінеральна щільність знижується, особливо у дітей з вродженою патологією ентероцитів або серйозним порушенням моторики [64]. Щорічну оцінку мінеральної щільності кісток слід проводити у дітей, які залишаються тривало залежними від ПЕХ, достатньо дорослими (зазвичай >5 років) і достатнього віку для співпраці під час процедури денситометрії (сканування DEXA). Після переведення з ПЕХ на повне ЕХ, при синдромі «короткої кишки» виявлення ускладнень все ще необхідний періодичний моніторинг [65]. Діти з синдромом «короткої кишки» мають порушення всмоктування жовчних солей [66] і можуть мати дефіцит жиророзчинних вітамінів і мікроелементів [67], каменів в жовчному міхурі та нирках [68] та анемію від перианастомотичної виразки [69]. Не зважаючи на вирішення проблем ХС та порталного запалення, значення фіброзу печінки та стеатоз зберігається [70].

Несподівана біохімічна нестабільність як наслідок ПЕХ трапляється нечасто, але може мати серйозні наслідки, що визначає потребу рутинного біохімічного моніторингу. Однак, наукові докази, які б обґрунтовували певну схему такого моніторингу, відсутні. Мінімальні вимоги до лабораторного

моніторингу і рекомендації щодо повного моніторингу під час ПЕХ новонароджених наведені у *Додатку 6, п.7*.

Толерантність до ЖЕ найчастіше оцінюють шляхом вимірювання вмісту тригліцеридів у плазмі крові, але немає достатньо даних, які б характеризували відповідні нормальні показники в новонароджених. Концентрація тригліцеридів у плазмі ≥ 3 ммоль/л часто визначається в новонароджених незалежно від кількості ліпідів, що вводиться внутрішньовенно. Тому доцільно вважати значення до 3 ммоль/л нормальними. Незрілі та хворі новонароджені немовлята схильні до зниженої толерантності до ЖЕ.

Відлучення від парентерального та налагодження ентерального харчування. Як і в багатьох аспектах ведення ЕН, доказова база щодо конкретних специфічних нутритивних методик дуже мала [71]. Діти з гострим епізодом тяжкої ЕН (наприклад, після операції або хіміотерапії) можуть швидко адаптуватися до нормальної дієти. У дітей з первинним захворюванням кишечника можуть знадобитися повторні спроби початку введення ентерального харчування з урахуванням основного розладу. Необхідно вводити мінімальний об'єм ентерального харчування для підтримки структури слизової оболонки кишківника [72] (LoE 3), стимуляції адаптації до ентерального харчування [73-76] (LoE 4) та зменшення ризику захворювання печінки асоційованого з ПЕХ [54, 77] (LoE 3). У новонародженої дитини з синдромом «короткої кишки» зціджене грудне молоко, ймовірно, оптимізує адаптацію до ЕХ [78, 79]. При тяжкій кишковій недостатності можна повільно збільшувати об'єм харчування, в залежності від переносимості при травленні.

Материнське зціджене грудне молоко можна давати або свіжим (у разі невеликих болюсних ентеральних об'ємів) або пастеризованим (у разі безперервного годування); можна обрати донорське молоко за відсутності зцідженого грудного молока [80]. Для досягнення адаптації за один раз має проводитися не більше ніж одна зміна в призначеннях ЕХ, наприклад, коли при збільшенні ентерального об'єму, осмолярність суміші для ЕХ має залишатися незмінною. При обмеженій функції шлунково-кишкового тракту, об'єми годування необхідно збільшувати обережно та відповідно до толерантності (зазвичай оцінюється за допомогою врахування об'єму рідких випорожнень/виділень зі стоми) [81].

Потенційні ризики, що загрожують життю при ПЕХ, означають, що переважним клінічним пріоритетом є намагання перевести на ЕХ. Ризик ХС безпосередньо пов'язаний з тривалістю ПЕХ [82] (LoE 1) [83] (LoE 3). ЕХ можна вводити у вигляді рідкої суміші безперервно протягом 4-24 год через зонд, використовуючи об'ємну помпу [84]. Перевага безперервного введення в тому, що повно цінніше використовується функціональна здатність кишкового тракту, особливо якщо воно проводиться протягом 24 годин [85]. Рідка суміш для ЕХ може вводитися болюсно через зонд для годування або перорально, у вигляді ковтків при покращенні функції ШКТ. Пероральне годування стимулює вивільнення епідермального фактору росту зі слинних залоз і збільшує шлунково-кишкову секрецію трофічних факторів [65]. Якщо блювання або погане спорожнення шлунку є обмежуючим фактором збільшення об'ємів ЕХ,

можна вдатися до ЕХ через зонд у порожню кишку; але при синдромі «короткої кишки» це може погіршити діарею.

Дітей, які швидко відновлюють роботу кишечника, можна переводити безпосередньо на звичайне харчування. Однак, якщо існує якась можливість тривалого запалення кишківника, можливо, доведеться відкоригувати дієту. Може спостерігатися підвищений рівень непереносимості коров'ячого молока або соєвого білка у новонароджених із короткою кишкою, але прогноз поліпшується при використанні грудного молока [77] (LoE 3) або суміші на основі амінокислот [86] (LoE 3). Потрібно зробити всі можливі спроби заохотити дітей до харчування нормальною їжею. Навіть невеликі болюсні об'єми через рот можуть допомогти уникнути розвитку оральної гіперчутливості та відрази до їжі. Годування з ложки слід проводити у звичний час для дітей 4-6 місячного віку, навіть якщо є можливість введення лише невеликого об'єму. Іноді тверді речовини переносяться краще, ніж збільшений об'єм рідкої суміші для ЕХ. Іноді, оральна відраза асоціюється з гастро-езофагальним рефлюксом [87], який прогресує на фоні збільшення ентерального об'єму.

Тип субстрату для ЕХ. ЕХ може бути обмеженим при інтестинальній недостатності через дилатацію тонкого кишківника, порушення моторики, розростання бактеріальних колоній та підвищену проникність [88]. У грудному віці варіанти субстрату для ентерального харчування включають грудне молоко, полімерні, екстенсивно гідролізовані або елементні на основі амінокислот суміші [54]. Є дані, що грудне молоко асоційоване з меншою тривалістю ПЕХ (LoE 3) [77, 89, 90]. У деяких пацієнтів застосування полімерних сумішей може асоціюватися з розвитком алергії на білок коров'ячого молока [91, 92]. Повідомлення про поодинокі випадки та невеликі серії випадків показали, що суміші на основі амінокислот були більш ефективними щодо зменшення потреби в ПЕХ, ніж екстенсивно гідролізовані суміші (LoE 3) [77, 86, 93-95]. Однак, в єдиному невеликому рандомізованому дослідженні (за участю десяти немовлят із синдромом «короткої кишки»), де порівнювалися гідролізована та негідролізована суміш для ентерального харчування, не виявлено різниці з точки зору збільшення маси, толерантності та витрат енергії (LoE 1) [96]. Дітям зі синдромом «короткої кишки» часто рекомендується постійне ЕХ [79, 97-101]. Встановлено, що у дітей як при тривалій діареї так і при синдромі «короткої кишки» при постійному ентеральному харчуванні покращується ентеральна толерантність та збільшення ваги (LoE 3) [102]. Однак болюсне годування більш фізіологічне, допомагає розвитку навичок рухової функції ротової порожнини, забезпечує циклічне виділення гормонів і стимулює спорожнення жовчного міхура [103]. Тому невеликий болюс перорального харчування протягом дня слід розпочинати якомога швидше (зазвичай як доповнення до безперервного ентерального годування протягом ночі) з метою уникнення ускладнень, пов'язаних із годуванням через зонд. У недоношених дітей слід дотримуватися відповідних гайдлайнів щодо ЕХ [104].

Відлучення від ПЕХ. Зниження об'єму ПЕХ може бути зроблено як тільки дитина стабілізується, тобто втрати кишечника через блювання та діарею були зведені до мінімуму та досягнуто оптимального НС. Усі діти на ПЕХ повинні, як

тільки це можливо, отримувати мінімальну кількість ЕХ для підтримки підшлунково-жовчної секреції та сприяння цілісності слизової оболонки кишківника [105] (LoE 3). Як тільки з'явилася толерантність до невеликої кількості ЕХ, його об'єм треба збільшити [81, 106-108] (LoE 4). Суміш для ЕХ слід давати в нормальних концентраціях, не розводити, інакше дитина досягне нормального об'єму споживання рідини без повноцінного харчування. Метою має бути підтримка належного надходження поживних речовин шляхом зменшення ПЕХ та збільшення ЕХ на приблизно однакові об'єми. Бажано досягти ентеральної толерантності, уникаючи надмірного споживання рідини. У дітей з більш тяжкою ЕН може знадобитися дуже повільне збільшення ентерального харчування лише на 1 мл/кг/24 год. Якщо обрана стратегія відлучення не вдається, варто спробувати ще раз, але повільнішими темпами (меншими кроками). Перегородування може спричинити підвищений ріст бактерій, що викликають запалення, підвищену проникність, сенсibiliзацію та алергію, транслокацію, сепсис та ХС [109]. У стабільних дітей, які виходжуються вдома, об'єм ПЕХ може бути зменшений за рахунок відмови протягом однієї ночі на тиждень від ПЕХ, при забезпеченні відсутності ризику зневоднення. Якщо це вдається, подальші обмеження здійснюються шляхом відміни однієї ночі ПЕХ раз на кілька місяців. Як варіант, відлучення можна полегшити, скоротивши/зменшивши вдвічі заданий об'єм ПЕХ протягом однієї ночі на тиждень, постійно перевіряючи, наскільки добре дитина переносить такий підхід. Якщо втрата рідини та електролітів є основною проблемою, введення глюкози та розчину електролітів за допомогою зонду для ентерального введення може підтримувати гідратацію. У немовлят, як правило, ніч, вільну від ПЕХ можна випробовувати лише тоді, коли переноситься щонайменше 50% поживних речовин ентерально. Переносимість ночі без ПЕХ може бути різною, залежно від основного захворювання, розмірів дитини та її здатності підтримувати водний баланс. Ніч, вільну від ПЕХ, як правило добре переносять діти з синдромом «короткої кишки», які стабільні і мають поліпшення функції роботи кишківника, але толерантність може погіршуватися при наявності надмірної бактеріальної колонізації та асоційованого з нею ентериту [110]. У дітей з хронічною динамічною кишковою непрохідністю, особливо при ілеостомії та великих втратах шлунково-кишкової рідини, збільшення ентерального введення рідини під час ночі без ПЕХ може спровокувати діарею. Здатність дитини адаптуватися до обмеження ПЕХ оцінюють шляхом контролю над збільшенням ваги, показниками зростання та аналізами крові. Неабсорбована суміш для ЕХ в товстому кишківнику може призвести до D-молочного ацидозу внаслідок процесів бродіння в товстій кишці, спровокованих бактеріальною флорою. Хоча деякі дослідження показали, що бактеріальне бродіння є значною проблемою лише за відсутності ілеоцекального клапану [111] (LoE 3), але, схоже, не завжди [110] (LoE 3). Цьому ускладненню можна запобігти та лікувати його за допомогою дієти, що містить низьку кількість клітковини, бікарбонат, а, іноді, і антибіотики, такі, як метронідазол або рифаксимін (антибіотик групи рифампіцину); пробіотики також можуть бути корисними [110] (LoE 3). Іноді доводиться скорочувати навантаження

поживними речовинами на кишківник та збільшувати ПЕХ під час очікування адаптації кишківника до ентерального харчування, що дозволяє відновити або продовжити процес відлучення від ПЕХ.

Психосоціальні та розвиткові аспекти харчування. Важливо підтримувати введення невеликих об'ємів харчування через рот, щоб запобігти оральній гіперчутливості та сприяти розвитку оральній моторній навичці вживання їжі. При проведенні безперервного ЕХ слід присвячувати 1 годину прийому їжі через рот кожні 4 год. Введення прикорму (твердої їжі) має розпочинатися, по можливості, у звичайно рекомендованому віці для здорових немовлят. При запальних змінах кишківника, найкраще обмежити його спочатку кількома продуктами, які найменш ймовірно можуть викликати алергенну дію (наприклад, рис, курка, морква). Їжа також повинна бути відповідною щодо основного захворювання кишківника, наприклад, мати низький вміст лактози, низький вміст малоланцюгових жирів або малий вміст клітковини при синдромі «короткої кишки» та / або великій резекції товстої кишки. Після введення твердої їжі, головною метою є заохочення до вживання їжі нормальної для даного віку консистенції [87] (LoE 4). Зв'язок з матір'ю може підтримуватися шляхом заохочення участі у годуванні та тісного контакту між матір'ю і дитиною. У молодших немовлят, коли потрібне болюсне введення ентерального харчування, активне залучення батьків може мати корисний психологічний та соціальні ефекти. Годування через рот має бути приємним досвідом як для немовлят, так і для батьків. Навіть якщо об'єм і асортимент продуктів обмежений, воно сприятиме нормальній харчовій поведінці, а ризик довгострокових проблем з харчуванням зменшується [112]. Частина дітей залишатиметься залежною від зонду для годування [113, 114], але вони підлягають специфічним програмам лікування, спрямованим на встановлення повноцінного перорального годування [115].

Літературні джерела

1. C.F.Jonkers, F.Prins, A.Van Kempen, R.Tepaske, H.P. Sauerwein. Towards implementation of optimum nutrition and better clinical nutrition support. Clin Nutr 2001; 20: 361-6.
2. Puntis JWL, Booth IW. The place of a nutritional care team in paediatric practice. Intensive Therapy and Clinical Monitoring. Intensive Ther Clin Monit 1990;11:132-6.
3. W.C. Faubion, J.R. Wesley, N. Khalidi, J. Silva. Total parenteral nutrition catheter sepsis: impact of the team approach. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1986; 10: 642-5.
4. D.O. Jacobs, G. Melnik, L. Forlaw, C. Gebhardt, R.G. Settle, M. DiSipio, et al. Impact of a nutritional support service on VA surgical patients. J Am Coll Nutr 1984; 3: 311-5.
5. P.P. Keohane, B.J. Jones, H. Attrill, A. Cribb, J. Northover, P. Frost, et al. Effect of catheter tunnelling and a nutrition nurse on catheter sepsis during parenteral nutrition. A controlled trial. Lancet 1983; 2: 1388-90.
6. A.E. Nehme. Nutritional support of the hospitalized patient. The team concept. JAMA 1980; 243: 1906-8.
7. R.A. Sanders, G.F. Sheldon. Septic complications of total parenteral nutrition. A five year experience. Am J Surg 1976; 132: 214-20.
8. S.M. Traeger, G.B. Williams, G. Milliren, D.S. Young, M. Fisher, M.T. Haug, 3rd. Total parenteral nutrition by a nutrition support team: improved quality of care. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1986; 10: 408-12.

9. J.W. Puntis, C.E. Holden, S. Smallman, Y. Finkel, R.H. George, I.W. Booth. Staff training: a key factor in reducing intravascular catheter sepsis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 335-7.
10. M.J. Dalton, G. Schepers, J.P. Gee, C.C. Alberts, F.E. Eckhauser, D.M. Kirking. Consultative total parenteral nutrition teams: the effect on the incidence of total parenteral nutrition-related complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 146-52.
11. J.F. Kennedy, J.M. Nightingale. Cost savings of an adult hospital nutrition support team. *Nutrition* 2005; 21: 1127-33.
12. G.L. Gurgueira, H.P. Leite, J.A. Taddei, W.B. de Carvalho. Outcomes in a pediatric intensive care unit before and after the implementation of a nutrition support team. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: 176-85.
13. C. Lambe, P. Hubert, P. Jouvet, J. Cosnes, V. Colomb. A nutritional support team in the pediatric intensive care unit: changes and factors impeding appropriate nutrition. *Clin Nutr* 2007; 26: 355-63.
14. C. Agostoni, I. Axelson, V. Colomb, O. Goulet, B. Koletzko, K.F. Michaelsen, et al. The need for nutrition support teams in pediatric units: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 8-11.
15. A. Duclos, S. Touzet, L. Restier, P. Occelli, F. Cour-Andlauer, A. Denis, et al. Implementation of a computerized system in pediatric wards to improve nutritional care: a cluster randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2015;
16. P.W. Wales, N. Allen, P. Worthington, D. George, C. Compher, P. the American Society for, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Support of Pediatric Patients With Intestinal Failure at Risk of Parenteral Nutrition Associated Liver Disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 538-557.
17. C. Torres, D. Sudan, J. Vanderhoof, W. Grant, J. Botha, S. Raynor, et al. Role of an intestinal rehabilitation program in the treatment of advanced intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 204-12.
18. S. Beath, L. Pironi, S. Gabe, S. Horslen, D. Sudan, G. Mazeriegos, et al. Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 1378-84.
19. R.A. Cowles, K.A. Ventura, M. Martinez, S.J. Lobritto, P.A. Harren, S. Brodli, et al. Reversal of intestinal failure-associated liver disease in infants and children on parenteral nutrition: experience with 93 patients at a referral center for intestinal rehabilitation. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 84-7; discussion 87-8.
20. M.E. Ba'ath, S. Almond, B. King, A. Bianchi, B.A. Khalil, A. Morabito. Short bowel syndrome: a practical pathway leading to successful enteral autonomy. *World J Surg* 2012; 36: 1044-8.
21. D. Sigalet, D. Boctor, M. Brindle, V. Lam, M. Robertson. Elements of successful intestinal rehabilitation. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 150-6.
22. T. Johnson, E. Sexton. Managing children and adolescents on parenteral nutrition: Challenges for the nutritional support team. *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 217-21.
23. J.S. Murray, J.M. Mahoney. An integrative review of the literature about the transition of pediatric patients with intestinal failure from hospital to home. *J Spec Pediatr Nurs* 2012; 17: 264-74.
24. B. Koletzko, O. Goulet, J. Hunt, K. Krohn, R. Shamir, G. Parenteral Nutrition Guidelines Working, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 Suppl 2: S1-87.
25. M.R. Corkins, K.C. Griggs, S. Groh-Wargo, T.L. Han-Markey, R.A. Helms, L.V. Muir, et al. Standards for nutrition support: pediatric hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 263-76.

26. N.M. Mehta, M.R. Corkins, B. Lyman, A. Malone, P.S. Goday, L.N. Carney, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 460-81.
27. P. Becker, L.N. Carney, M.R. Corkins, J. Monczka, E. Smith, S.E. Smith, et al. Consensus statement of the academy of nutrition and dietetics/american society for parenteral and enteral nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 147-61.
28. M. Myatt, T. Khara, S. Collins. A review of methods to detect cases of severely malnourished children in the community for their admission into community-based therapeutic care programs. *Food Nutr Bull* 2006; 27: S7-23.
29. M.K. Mwangome, G. Fegan, A.M. Prentice, J.A. Berkley. Are diagnostic criteria for acute malnutrition affected by hydration status in hospitalized children? A repeated measures study. *Nutr J* 2011; 10: 92.
30. J.M. Hulst, J.B. van Goudoever, L.J. Zimmermann, D. Tibboel, K.F. Joosten. The role of initial monitoring of routine biochemical nutritional markers in critically ill children. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 57-62.
31. R. Feferbaum, A.F. Delgado, P. Zamberlan, C. Leone. Challenges of nutritional assessment in pediatric ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 245-50.
32. A.F. Delgado, H.M. Kimura, A.L. Cardoso, D. Uehara, F.R. Carrazza. Nutritional follow-up of critically ill infants receiving short term parenteral nutrition. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000; 55: 3-8.
33. J. Hulst, K. Joosten, L. Zimmermann, W. Hop, S. van Buuren, H. Buller, et al. Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. *Clin Nutr* 2004; 23: 223-32.
34. J.I. Boullata, K. Gilbert, G. Sacks, R.J. Labossiere, C. Crill, P. Goday, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 334-77.
35. D. Seres, G.S. Sacks, C.A. Pedersen, T.W. Canada, D. Johnson, V. Kumpf, et al. Parenteral nutrition safe practices: results of the 2003 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition survey. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 259-65.
36. Stewart JAD, Mason DG, Smith N, et al. A Mixed Bag: An enquiry into the 780 care of hospital patients receiving parenteral nutrition. A report by the National Confidential Enquiry in Patient Outcome and Death, NCEPOD, London, 2010. 783-37. D.G. Mason, J.W. Puntis, K. McCormick, N. Smith. Parenteral nutrition for neonates and children: a mixed bag. *Arch Dis Child* 2011; 96: 209-10.
38. P. Zamberlan, A.F. Delgado, C. Leone, R. Feferbaum, T.S. Okay. Nutrition therapy in a pediatric intensive care unit: indications, monitoring, and complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 523-9.
39. H.E. Skillman. Monitoring the efficacy of a PICU nutrition therapy protocol. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 445-6.
40. A.L. Potts, F.E. Barr, D.F. Gregory, L. Wright, N.R. Patel. Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics* 2004; 113: 59-63.
41. P. Ayers, S. Adams, J. Boullata, J. Gervasio, B. Holcombe, M.D. Kraft, et al. A.S.P.E.N. parenteral nutrition safety consensus recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 296-333.
42. Powell M, Martin H, Puntis JW, Goss I. A study of the impact and the cost effectiveness of introducing hospital pharmacist prescribing into neonatal parenteral nutrition. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: P99A.
43. P.J. Porcelli. Practice ordering guidance for neonatal parenteral nutrition. *J Perinatol* 2007; 27: 220-4.
44. Narula P, Hartigan D, Puntis JW. The frequency and importance of reported errors related to parenteral nutrition in a regional paediatric centre. *e-SPEN* 2011; 6: e131-e134.

45. Auty B. Advances in infusion pump design. In: Rennie M, ed. Intensive Care Britain 1991. London: Greycoat Publishing; 1992:95-102.
46. Auty B, Infusion equipment. In: Rennie M, ed. Intensive Care Britain 1991. London: Greycoat Publishing; 1992;138-43.
47. J.W. Puntis, K.M. Wilkins, P.A. Ball, D.I. Rushton, I.W. Booth. Hazards of parenteral treatment: do particles count? Arch Dis Child 1992; 67: 1475- 810 7.
48. T. Jack, M. Boehne, B.E. Brent, L. Hoy, H. Koditz, A. Wessel, et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. Intensive Care Med 2012; 38: 1008-16.
49. M. Boehne, T. Jack, H. Koditz, K. Seidemann, F. Schmidt, M. Abura, et al. In line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial. BMC Pediatr 2013; 13: 21.
50. J.P. Foster, R. Richards, M.G. Showell, L.J. Jones. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. Cochrane database of systematic reviews 2015;8: Art No: CD005248A.
51. P. Chessex, S. Laborie, N. Nasef, B. Masse, J.C. Lavoie. Shielding Parenteral Nutrition From Light Improves Survival Rate in Premature Infants: A Meta-Analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2015;
52. J. Slicker, S. Vermilyea. Pediatric parenteral nutrition: putting the microscope on macronutrients and micronutrients. Nutr Clin Pract 2009; 24: 481-6.
53. S. Suryadevara, J. Celestin, R. DeChicco, S. Austhof, M. Corrigan, R. Speerhas, et al. Type and prevalence of adverse events during the parenteral nutrition cycling process in patients being prepared for discharge. Nutr Clin Pract 2012; 27: 268-73.
54. F. Lacaille, G. Gupte, V. Colomb, L. D'Antiga, C. Hartman, I. Hojsak, et al. Intestinal Failure-Associated Liver Disease: A Position Paper of the ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60: 272-83.
55. S.M. Stout, M.P. Cober. Metabolic effects of cyclic parenteral nutrition infusion in adults and children. Nutr Clin Pract 2010; 25: 277-81.
56. T.H. Nghiem-Rao, L.D. Cassidy, E.M. Polzin, C.M. Calkins, M.J. Arca, P.S. Goday. Risks and benefits of prophylactic cyclic parenteral nutrition in surgical neonates. Nutr Clin Pract 2013; 28: 745-52.
57. A.R. Jensen, A.B. Goldin, J.S. Koopmeiners, J. Stevens, J.H. Waldhausen, S.S. Kim. The association of cyclic parenteral nutrition and decreased incidence of cholestatic liver disease in patients with gastroschisis. J Pediatr Surg 2009; 44: 183-9.
58. S. Collier, J. Crough, K. Hendricks, B. Caballero. Use of cyclic parenteral nutrition in infants less than 6 months of age. Nutr Clin Pract 1994; 9: 65- 846 8.
59. A. Salvador, M. Janeczko, R. Porat, R. Sekhon, A. Moewes, D. Schutzman. Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants. J Pediatr 2012; 161: 229-33 e1.
60. W.H. Hartl, K.W. Jauch, K. Parhofer, P. Rittler, M. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional. Complications and monitoring - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 11. Ger Med Sci 2009; 7: Doc17.
61. J.W. Puntis, S.K. Hall, A. Green, D.E. Smith, P.A. Ball, I.W. Booth. Biochemical stability during parenteral nutrition in children. Clin Nutr 1993; 12: 153- 9.
62. J. Pichler, S. Chomtho, M. Fewtrell, S. Macdonald, S. Hill. Body composition in paediatric intestinal failure patients receiving long-term parenteral nutrition. Arch Dis Child 2014; 99: 147-53.
63. S.S. Appleman, H.J. Kalkwarf, A. Dwivedi, J.E. Heubi. Bone deficits in parenteral nutrition-dependent infants and children with intestinal failure are attenuated when accounting for slower growth. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 57: 124-30.
64. A. Diamanti, C. Bizzarri, M.S. Basso, M. Gambarara, M. Cappa, A. Daniele, et al. How does long-term parenteral nutrition impact the bone mineral status of children with intestinal failure? J Bone Miner Metab 2010; 28: 351-8.

65. L. D'Antiga, O. Goulet. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 118-26.
66. M.P. Pakarinen, A. Kurvinen, H. Gylling, T.A. Miettinen, M. Pesonen, M. Kallio, et al. Cholesterol metabolism in pediatric short bowel syndrome after weaning off parenteral nutrition. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 554-9.
67. J. Wu, Q. Tang, Y. Feng, J. Huang, Y. Tao, Y. Wang, et al. Nutrition assessment in children with short bowel syndrome weaned off parenteral nutrition: a long-term follow-up study. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1372-6.
68. J.M. Nightingale, J.E. Lennard-Jones, D.J. Gertner, S.R. Wood, C.I. Bartram. Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gall stones in patients with a short bowel. *Gut* 1992; 33: 1493-7.
69. F. Charbit-Henrion, C. Chardot, F. Ruemmele, C. Talbotec, A. Morali, O. Goulet, et al. Anastomotic ulcerations after intestinal resection in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 531-6.
70. A. Mutanen, J. Lohi, P. Heikkila, A.I. Koivusalo, R.J. Rintala, M.P. Pakarinen. Persistent abnormal liver fibrosis after weaning off parenteral nutrition in pediatric intestinal failure. *Hepatology* 2013; 58: 729-38.
71. A.R. Barclay, L.M. Beattie, L.T. Weaver, D.C. Wilson. Systematic review: medical and nutritional interventions for the management of intestinal failure and its resultant complications in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 175-84.
72. R.C. Williamson. Intestinal adaptation (first of two parts). Structural, functional and cytokinetic changes. *N Engl J Med* 1978; 298: 1393-402.
73. G.M. Levine, J.J. Deren, E. Steiger, R. Zinno. Role of oral intake in maintenance of gut mass and disaccharide activity. *Gastroenterology* 1974; 67: 975-82.
74. H.L. Greene, D.R. McCabe, G.B. Merenstein. Protracted diarrhea and malnutrition in infancy: Changes in intestinal morphology and disaccharidase activities during treatment with total intravenous nutrition or oral elemental diets. *J Pediatr* 1975; 87: 695-704.
75. L.R. Johnson, E.M. Copeland, S.J. Dudrick, L.M. Lichtenberger, G.A. Castro. Structural and hormonal alterations in the gastrointestinal tract of parenterally fed rats. *Gastroenterology* 1975; 68: 1177-83.
76. E.J. Feldman, R.H. Dowling, J. McNaughton, T.J. Peters. Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small bowel resection in the dog. *Gastroenterology* 1976; 70: 712-9.
77. D.J. Andorsky, D.P. Lund, C.W. Lillehei, T. Jaksic, J. Dicanzio, D.S. Richardson, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr* 2001; 139: 27-33.
78. E.C.o. Nutrition, C. Agostoni, C. Braegger, T. Decsi, S. Kolacek, B. Koletzko, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 112-25.
79. J.F. Olieman, C. Penning, H. Ijsselstijn, J.C. Escher, K.F. Joosten, J.M. Hulst, et al. Enteral nutrition in children with short-bowel syndrome: current evidence and recommendations for the clinician. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 420-6.
80. Leaf A, Winterson R. Breast-milk banking: evidence of benefit. *Paediatrics and Child Health* 2009; 19: 395-99.
81. K.B. Gosselin, C. Duggan. Enteral nutrition in the management of pediatric intestinal failure. *J Pediatr* 2014; 165: 1085-90.
82. G. Lauriti, A. Zani, R. Aufieri, M. Cananzi, P.L. Chiesa, S. Eaton, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 70- 85.

83. Shores DR, Aucott SW, Stewart D, et al. Analysis of nutrition practices and intestinal-failure associated liver disease in infants with intestinal failure. *Infant, Child and Adolescent Nutrition* 2014;7:29-37.
84. C. Braegger, T. Decsi, J.A. Dias, C. Hartman, S. Kolacek, B. Koletzko, et al. 930 Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 110-22.
85. O. Goulet, F. Ruellemele, F. Lacaille, V. Colomb. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 250-69.
86. J. Bines, D. Francis, D. Hill. Reducing parenteral requirement in children with short bowel syndrome: impact of an amino acid-based complete infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 123-8.
87. S. Strudwick. Gastro-oesophageal reflux and feeding: the speech and language therapist's perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67 Suppl 1: S101-2.
88. J.A. Vanderhoof, R.J. Young. Hydrolyzed versus nonhydrolyzed protein diet 942 in short bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 43 38: 107.
89. S.L. Shiau, B.H. Su, K.J. Lin, H.C. Lin, J.N. Lin. Possible effect of probiotics 945 and breast milk in short bowel syndrome: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2007; 48: 89-92.
90. J. Heemskerk, G.H. Sie, A.M. Van den Neucker, P.P. Forget, E. Heineman, L.W. van Heurn. Extreme short bowel syndrome in a full-term neonate--a case report. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1665-6.
91. A. Mazon, E. Solera, N. Alentado, F. Oliver, R. Pamies, L. Caballero, et al. Frequent IgE sensitization to latex, cow's milk, and egg in children with short bowel syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 180-3.
92. A. Ventura, A. Pineschi, M. Tasso. Cow's milk intolerance and abdominal surgery: a puzzling connection. *Helv Paediatr Acta* 1986; 41: 487-94.
93. D.L. Christie, M.E. Ament. Dilute elemental diet and continuous infusion technique for management of short bowel syndrome. *J Pediatr* 1975; 87: 705-8.
94. D. Brewster, R. Kukuruzovic, A. Haase. Short bowel syndrome, intestinal permeability and glutamine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 614-6.
95. E. De Greef, T. Mahler, A. Janssen, H. Cuypers, G. Veereman-Wauters. The Influence of Neocate in Paediatric Short Bowel Syndrome on PN Weaning. *J Nutr Metab* 2010; 2010:
96. J. Ksiazek, M. Piena, J. Kierkus, M. Lyszkowska. Hydrolyzed versus nonhydrolyzed protein diet in short bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 615-8.
97. J.A. Vanderhoof, R.J. Young. Enteral and parenteral nutrition in the care of 967 patients with short-bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 968 2003; 17: 997-1015.
98. V. Uko, K. Radhakrishnan, N. Alkhouri. Short bowel syndrome in children: current and potential therapies. *Paediatr Drugs* 2012; 14: 179-88.
99. J.J. Dehmer, M.K. Fuller, M.A. Helmuth. Management of pediatric intestinal failure. *Adv Pediatr* 2011; 58: 181-94.
100. M.S. Serrano, E. Schmidt-Sommerfeld. Nutrition support of infants with short bowel syndrome. *Nutrition* 2002; 18: -70.
101. J.A. Vanderhoof, R.J. Young, J.S. Thompson. New and emerging therapies for short bowel syndrome in children. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 525-31.
102. P. Parker, S. Stroop, H. Greene. A controlled comparison of continuous versus intermittent feeding in the treatment of infants with intestinal disease. *J Pediatr* 1981; 99: 360-4.
103. G. Jawaheer, N.J. Shaw, A. Pierro. Continuous enteral feeding impairs 981 gallbladder emptying in infants. *J Pediatr* 2001; 138: 822-5.
104. C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli, M. De Curtis, D. Darmaun, T. Decsi, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 85-91.

105. R.L. Fisher. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 645-66.
106. J.J. Wessel, S.A. Kocoshis. Nutritional management of infants with short bowel syndrome. *Semin Perinatol* 2007; 31: 104-11.
107. D. Sigalet, V. Lam, D. Boctor, M. Brindle. Nutritional support of infants with intestinal failure: something more than fishy is going on here! *Pediatr Surg Int* 2013; 29: -81.
108. C.R. Cole, S.A. Kocoshis. Nutrition management of infants with surgical short bowel syndrome and intestinal failure. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 421-8.
109. O. Goulet, J. Olieman, J. Ksiazek, J. Spolidoro, D. Tibboe, H. Kohler, et al. Neonatal short bowel syndrome as a model of intestinal failure: physiological background for enteral feeding. *Clin Nutr* 2013; 32: 162-71.
110. S.S. Kaufman, C.A. Loseke, J.V. Lupo, R.J. Young, N.D. Murray, L.W. Pinch, et al. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 356-61.
111. O.J. Goulet, Y. Revillon, D. Jan, S. De Potter, C. Maurage, S. Lortat-Jacob, et al. Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr* 1991; 119: 18-23.
112. Cerezo CS, Lobato D, Pinkos B, LeLeiko N. Diagnosis and treatment of pediatric feeding and swallowing disorders. *Infant, Child and Adolescent Nutrition*, 2011;3:321-323.
113. C.M. Wright, K.H. Smith, J. Morrison. Withdrawing feeds from children on 1010 long term enteral feeding: factors associated with success and failure. *Arch Dis Child* 2011; 96: 433-9.
114. S. Edwards, A.M. Davis, A. Bruce, H. Mousa, B. Lyman, J. Cocjin, et al. Caring for Tube-Fed Children: A Review of Management, Tube Weaning, and Emotional Considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;
115. M. Wilken, V. Cremer, J. Berry, P. Bartmann. Rapid home-based weaning of small children with feeding tube dependency: positive effects on feeding behaviour without deceleration of growth. *Arch Dis Child* 2013; 98: 856- 61.

11. Найважливіші сучасні ускладнення ПЕХ в новонароджених ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications (2018)

Короткотривале ПЕХ, як правило, не супроводжується виникненням ускладнень. До найважливіших ускладнень ПЕХ в новонароджених відносять проблеми, пов'язані із застосуванням центральних катетерів (інфекція, оклюзія і тромбоз, емболія, екстравазація, зміщення або ушкодження та ін.), метаболічні розлади, синдром відновленого харчування, гепатобіліарні ускладнення, метаболічні захворювання кісток, затримку фізичного розвитку, порушення стабільності розчинів ПЕХ, взаємодію між розчинами ПЕХ та ліками тощо.

Найважливішими в сучасних умовах є бактеріємія, пов'язана з використанням центрального катетера; ускладнення, пов'язані з тромбозом; а також фізичні проблеми, що виникають безпосередньо з катетером.

Інфекційні ускладнення, пов'язані з використанням катетера. Бактеріємія, пов'язана з використанням центрального катетера (БПВК), є найбільш поширеним і небезпечним інфекційним ускладненням ПЕХ. До чинників ризику, пов'язаних з підвищеною частотою БПВК, відносять передчасне народження, абдомінальне хірургічне втручання, довжину тонкого кишечника після резекції, наявність ентеростоми, відсутність ЕХ, використання катетера для ПЕХ, тривалість ПЕХ і застосування антацидних ліків. Застосування стандартизованих препаратів для ПЕХ промислового виробництва дозволяє істотно знизити частоту БПВК. Перед контактом з внутрішньосудинним пристроєм або місцем введення, слід дотримуватися відповідних правил гігієни рук. Постійне місцеве антимікробне лікування на місці введення не може застосовуватися, оскільки це може сприяти грибковій інфекції, резистентності до антибіотиків та пошкодити поверхню катетера.

Будь-яка дитина з кишковою недостатністю і встановленим центральним венозним катетером (ЦВК) має значний ризик БПВК: будь-яке підвищення температури $> 38,5^{\circ}\text{C}$ або на $> 1^{\circ}\text{C}$ або зміна інших клінічних або лабораторних параметрів мають викликати підозру на таку інфекцію, поки не доведено інше. Якщо підозрюється БПВК, до призначення антибіотиків потрібно взяти парні кількісні культури крові із ЦВК і периферичної вени. Найдоступнішим методом підтвердження цієї клінічної форми інфекції без видалення катетера є розрахунок показника диференціального часу до росту культури (результат позитивний, якщо ріст бактерій із крові, взятої з катетера, відбувається на 1-2 год скоріше, ніж аналогічний ріст із крові, взятої з периферичної вени).

Емпірична антибіотикотерапія БПВК має діяти на грамнегативні палички і грампозитивні коагулазонегативні або коагулазопозитивні стафілококи. Тривалість антибактеріальної терапії БПВК з катетером, як правило, становить 10-14 днів за умови клінічної та мікробіологічної відповіді протягом 48-72 год і відсутності ускладнень. Видалення ЦВК рекомендується у разі клінічного погіршення, стійкої або рецидивної бактеріємії, наявності гнійних ускладнень або виділення певних збудників, наприклад, золотистого стафілокока, грамнегативних бактерій, грибків тощо.

Ускладнення, пов'язані з тромбозом. Більшість тромбозів, пов'язаних з використанням ЦВК, є безсимптомними. В іншому випадку початкові симптоми тромбозу катетера у дітей, які отримують ПЕХ через ЦВК, переважно включають труднощі під час промивання або отримання крові з катетера. Симптоми, пов'язані з оклюзією верхньої і нижньої порожнистої вен також включають набряк голови і шиї, плевральний випіт, набряк повік і повнокров'я лиця, а також набряк нижніх кінцівок відповідно. До симптомів, пов'язаних з емболією легеневої артерії, відносять задишку, стридор, хриплий крик і оклюзію дихальних шляхів. Для точної діагностики тромбозу, пов'язаного з ЦВК у верхній венозній системі, потрібні ультразвукове та венографічне дослідження. Ультрасонографія може бути адекватним методом діагностики тромбозу яремної вени, проте невідповідним дослідженням для діагностики тромбозу підключичної або верхньої порожнистої вени. Тим не менше, можна розпочати з використання цього методу, оскільки він є неінвазивним і доступним. Якщо результат негативний, а клінічна підозра є високою, то методом вибору буде венографія.

Оклюзія катетера тромбом і тромбоз судин, пов'язаний з використанням ЦВК, вимагають ретельного обстеження і лікування, оскільки вони можуть спричинити значну захворюваність. Для руйнування тромбів препаратами вибору є фібринолітики. Зокрема, рекомендується застосовувати тканинний активатор плазміногену (tPA); також можна використовувати урокіназу або рекомбінантну урокіназу. Регулярне застосування промивання гепарином для уникнення тромботичної оклюзії при щоденному застосуванні SVC не може бути рекомендоване замість застосування промивання фізіологічним розчином - через відсутність доведеної користі у дітей. Для SVC, яким користуються періодично, промивання з 5-10 од/мл гепаринізованого фізіологічного розчину 1-2 рази на тиждень допомагало підтримувати прохідність і тому може бути рекомендовано.

Рекомендоване лікування тромбозу, пов'язаного з використанням ЦВК, залежить від потреби його подальшого використання і вимагає застосування антитромботичних ліків, зокрема, низькомолекулярного або нефракціонованого гепарину. Метою первинної антикоагулянтної терапії є запобігання поширенню тромбозу і можливої емболії легеневої артерії. Після 3 міс антикоагулянтної терапії рекомендується переходити на профілактичні дози і продовжувати профілактику до видалення ЦВК. Тромболітична терапія, як правило, не рекомендується, якщо не уражені великі судини з критичним порушенням кровообігу в органах або кінцівках. Показано, що регулярне використання гепарину є ефективним для запобігання оклюзії РІСС у новонароджених, але оскільки потенційні ризики не були визначені, його рутинне використання не може бути рекомендованим. Існує недостатньо доказів для пропаганди профілактичного застосування антикоагулянтів у дітей, які отримують парентеральне харчування вдома, для зменшення частоти пов'язаних з катетером тромбозів, оклюзій та інфекцій.

Екстравазація, розрив або зміщення катетера. Щоб запобігти цим ускладненням, слід правильно встановлювати катетер (місцезнаходження кінця)

і проводити негайні діагностичні обстеження у разі підозри на ушкодження катетера або екстравазацію рідини. Настійно рекомендується вживати належних заходів для забезпечення правильної фіксації катетера та навчання користувачів щодо правильного догляду і забезпечення безпеки використання катетера.

Мультимодальні протоколи для постачальників медичних послуг, спрямовані на стандартизацію клінічної практики щодо введення та підтримки внутрішньосудинних пристроїв, повинні бути розроблені та регулярно перевірені.

ДОДАТКИ ДО КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Додаток 1
до клінічної настанови
«Парентеральне харчування
новонароджених дітей»

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy (2018)

Рівняння Шофілда для розрахунку РЕЕ (ккал/д) Формула Шофілда

Вік	Хлопчики	Дівчатка
0-3 років	59.5 x (маса у кг) - 30	58.3 x (маса у кг) - 31
3-10 років	22.7 x (маса у кг) + 504	20.3 x (маса у кг) + 486
10-18 років	17.7 x (маса у кг) + 658	13.4 x (маса у кг) + 692

Потреби в енергії (ккал/кг/добу) для парентерального харчування в різних стадіях захворювання

	2005	2016	2016	2016
		Стадія відновлення	Стабільна стадія	Гостра стадія
Недоношені	110-120	90-120		45-55*
0-1	90-100	75-85	60-65	45-50
1-7	75-90	65-75	55-60	40-45
7-12	60-75	55-65	40-55	30-40
12-18	30-60	30-55	25-40	20-30

*рекомендоване споживання енергії протягом першого дня життя

Додаток 2
до клінічної настанови
«Парентеральне харчування
новонароджених дітей»

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrate (2018)

Рекомендації по парентеральному забезпеченню глюкозою передчасно народжених та доношених новонароджених у мг/кг на хвилину (г/кг на добу)

	День 1	День 2 та надалі
	Розпочати з	Поступово збільшення впродовж 2-3 днів до
Передчасно народжені діти	4-8 (5,8-11,5)	мета 8-10 (11,5-14,4) мінімум 4 (6); максимум 12 (17)
Доношені діти	2,5-5 (3,6-7,2)	мета 5-10 (7,2-14,4) мінімум - 2,5 (3,6); максимум - 12 (17,3)

Рекомендації по парентеральному забезпеченню глюкозою новонароджених та дітей відповідно до маси тіла та фази захворювання у мг/кг/хв (г/кг на добу)

	Гостра фаза	Стабільна фаза	Фаза відновлення
28 діб - 10 кг	2-4 (2.9-5.8)	4-6 (5.8-8.6)	6-10 (8.6-14)
11 - 30 кг	1.5-2.5 (2.2-3.6)	2-4 (2.8-5.8)	3-6 (4.3-8.6)
31 - 45 кг	1-1.5 (1.4-2.2)	1.5-3 (2.2-4.3)	3-4 (4.3-5.8)
> 45 кг	0.5-1 (0.7-1.4)	1-2 (1.4-2.9)	2-3 (2.9-4.3)

Додаток 3
до клінічної настанови
«Парентеральне харчування
новонароджених дітей»

**ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition:
Amino acids (2018)**

Незамінні, замінні та умовно незамінні амінокислоти

Незамінні	Замінні	Частково замінні
Гістидин	Аланін	Аргінін
Ізолейцин	Аспартова кислота	Гліцин
Лейцин	Аспарагін	Пролін
Лізін	Глутамінова кислота	Тірозин
Метіонін	Серін	Цистеїн
Фенілаланін		Глутамін
Треонін		
Триптофан		
Валін		

Потреби в білках для новонароджених у стабільному стані, які перебувають на ПЕХ

Передчасно народжені діти	
Перший день життя	1,5-2,5 г/кг/добу
Від другого дня життя і пізніше	2,5-3,5 г/кг/добу
Доношені діти	1,5-3,0 г/кг/добу

Критично хворим пацієнтам можливо буде корисним утримання від парентерального харчування протягом першого тижня госпіталізації, за умови забезпечення мікроелементами.

Додаток 4
до клінічної настанови
«Парентеральне харчування
новонароджених дітей»

**ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition:
Fluid and electrolytes (2018)**

**Рекомендоване введення парентеральної рідини і електролітів в перші дні життя
новонароджених (I фаза адаптації)**

	День після народження				
	1	2	3	4	5
Кількість введеної рідини (мл/кг/добу)					
Доношені новонароджені	40-60	50-70	60-80	60-100	100-140
Передчасно народжені > 1500 г	60-80	80-100	100-120	120-140	140-160
Передчасно народжені 1000-1500 г	70-90	90-110	110-130	130-150	160-180
Передчасно народжені < 1500 г	80-100	100-120	12-140	140-160	160-180
Na ⁺ (ммоль/кг/добу)					
Доношені новонароджені	0-2	0-2	0-2	1-3	1-3
Передчасно народжені > 1500 г	0-2 (3)	0-2 (3)	0-3	2-5	2-5
Передчасно народжені < 1500 г	0-2 (3)	0-2 (3)	0-5 (7)	2-5 (7)	2-5 (7)
K ⁺ (ммоль/кг/добу)	0-3	0-3	0-3	2-3	2-3
Cl ⁻ (ммоль/кг/добу)	0-3	0-3	0-3	2-5	2-5

**Рекомендоване введення парентеральної рідини і електролітів для
новонароджених під час проміжної фази (II фази) до встановлення стабільного росту**

	Рідина (мл/кг/добу)	Na ⁺ (ммоль/кг/добу)	K ⁺ (ммоль/кг/добу)	Cl ⁻ (ммоль/кг/добу)
Доношені новонароджені	140- 70	2-3	1-3	2-3
Передчасно народжені > 1500 г	140-160	2-5	1-3	2-5
Передчасно народжені < 1500 г	140-160	2-5 (7)	1-3	2-5

**Рекомендоване введення парентеральної рідини і електролітів для
новонароджених протягом першого місяця життя зі стабільним ростом (III фаза)**

	Рідина (мл/кг/добу)	Na ⁺ (ммоль/кг/добу)	K ⁺ (ммоль/кг/добу)	Cl ⁻ (ммоль/кг/добу)
Доношені новонароджені	140-160	2-3	1,5-3	2-3
Передчасно народжені > 1500 г	140-160	3-5	1-3	3-5
Передчасно народжені < 1500 г	140-160	3-5 (7)	2-5	3-5

Додаток 5
до клінічної настанови
«Парентеральне харчування
новонароджених дітей»

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium (2018)

Рекомендації щодо споживання кальцію, фосфору та магнію у новонароджених та дітей на парентеральному харчуванні

Вік	Рекомендований парентеральний прийом у ммоль (мг)/кг/добу		
	Ca	P	Mg
Недоношені діти у перші дні життя	0,8 - 2,0 (32 - 80)	1,0 - 2,0 (31 - 62)	0,1 - 0,2 (2,5 - 5,0)
Вигодовування недоношених дітей	1,6 - 3,5 (64 - 140)	1,6 - 3,5 (50 - 108)	0,2 - 0,3 (5,0 - 7,5)
0–6 міс **	0,8 - 1,5 (30 - 60)	0,7 - 1,3 (20 - 40)	0,1 - 0,2 (2,4 - 5)

* - **Ca**: 1 ммоль = 40 мг = 430 мг Ca глюконату; **P**: 1 ммоль = 31 мг; 1 ммоль P = 1 ммоль фосфату; **Mg**: 0,1 ммоль = 25 мг MgSO₄ ≈ 0,1 мл 25% розчину MgSO₄

** Включає доношених новонароджених.

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals (2018)

Приблизні парентеральні потреби у залізі і мікроелементах (мкг/кг/добу)

Мінерал	Недоношені	Немовлята 0-3 міс	Максимальна доза
Залізо	200-250	50-100	5 мг/добу
Цинк	400-500	250	5 мг/добу
Мідь	40	20	0,5 мг/добу
Йод	1-10	1	
Селен	7	2-3	100 мг/добу
Марганець	<1	<1	50 мг/добу
Молібден	1	0.25	5 мг/добу
Хром	-	-	5 мг/добу

Рекомендовані дози вітамінів для ПЕХ новонароджених

Вітамін	Недоношені новонароджені	Доношені немовлята
Вітамін А	700-1500 МО/кг/добу (227-455 мкг/кг/добу)	150-300 мкг/кг/добу або 2300 МО/добу (697 мкг/добу)
Вітамін D	200-1000 МО/добу або 80-400 МО/кг/добу	400 МО/добу або 40-150 МО/кг/добу

Вітамін	Недоношені новонароджені	Доношені немовлята
Вітамін Е*	2,8-3,5 мг/кг/добу або 2,8-3,5 МО/кг/добу	2,8-3,5 мг/кг/добу або 2,8-3,5 МО/кг/добу
Вітамін К	10 мкг/кг/добу**	10 мкг/кг/добу**
Вітамін С	15-25 мг/кг/добу	15-25 мг/кг/добу
Тіамін	0,35-0,50 мг/кг/добу	0,35-0,50 мг/кг/добу
Рибофлавін	0,15-0,2 мг/кг/добу	0,15-0,2 мг/кг/добу
Піридоксин	0,15-0,2 мг/кг/добу	0,15-0,2 мг/кг/добу
Ніацин	4-6,8 мг/кг/добу	4-6,8 мг/кг/добу
Вітамін В	12 0,3 мкг/кг/добу	0,3 мкг/кг/добу
Пантотенова кислота	2,5 мг/кг/добу	2,5 мг/кг/добу
Біотин	5-8 мкг/кг/добу	5-8 мкг/кг/добу
Фолієва кислота	56 мг/кг/добу	56 мг/кг/добу

* - верхня межа для недоношених і доношених новонароджених не повинна перевищувати 11 мг/добу; однак, вищі добові дози вітаміну Е у разі введення з новими жировими емульсіями і препаратами полівітамінів не супроводжувались шкідливими ефектами;

** - рекомендовано, проте на сьогодні неможливо (наявні препарати містять вищі дози цього вітаміну, використання яких, однак, не супроводжувалось негативними ефектами); доза не залежить від застосування вітаміну К для профілактики кровотечі, спричиненої дефіцитом вітаміну К.

Додаток 6
до клінічної настанови
«Парентеральне харчування
новонароджених дітей»

**ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition:
Organisational aspects (2018)**

**Рекомендований лабораторний моніторинг під час ПЕХ новонароджених
Лабораторний моніторинг парентерального харчування (X – необхідне
виконання тесту, С – сироватка, плазма, ЦК – цільна кров, КК – капілярна кров,
АС – аналіз сечі)**

Вид обстеження	Зразок	До початку ПЕХ	Протягом ПЕХ, до клінічної та метаболічної стабілізації			Протягом ПЕХ, в період клінічної та метаболічної стабілізації		
			Один раз на 1-2 дні	Принаймні один раз на тиждень	За потреби	Один раз на 1-2 тижні	Принаймні один раз на місяць	За потреби
Натрій	С	X	X			X		
Калій	С	X	X			X		
Хлор	С	X	X					X
Кальцій	С	X	X			X		
Фосфор	С	X		X		X		
Магній	С	X			X	X		
Цинк	С				X			X
Гази крові	КК	X		X		X		
Глюкоза	ЦК,КК	X	X			X		
Загальний білок	С	X		X		X		
Альбумін	С	X		X			X	
Азот сечовини	С	X		X			X	
Креатинін	С	X		X			X	
Тригліцериди	С	X			X			X
Холестерин	С	X			X			X
Білірубін	С	X			X		X	
АлАТ	С	X			X		X	
АсАТ	С	X			X		X	
ГГТП	С	X			X			X
Лужна фосфатаза	С	X			X			X
Загальний аналіз крові	ЦК	X		X		X		
МНО	С	X			X		X	
СРБ	С	X			X			X
Вітамін В12	С				X			X

Феритин	С				Х			Х
Паратиреоїдний гормон	С							Х
25ОНD3	С				Х			Х
Мікроелементи: селен, цинк, мідь	С			Х				Х
Аналіз сечі загальний	АС	Х		Х			Х	
Електроліти в сечі	АС				Х			Х

Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline (2020)

Мінімальні вимоги до лабораторного моніторингу під час ПЕХ новонароджених

Показник	Початково	Стабільна фаза	Частіше
Глюкоза	1-2 год після початку ПЕХ	1-2 год після щоденної заміни розчину ПЕХ	Попередня гіпо- або гіперглікемія • Змінювалась доза • Клінічні застереження, напр., сепсис або судоми
рН, натрій, калій, хлориди, кальцій	Щодня під час збільшення дози	Двічі на тиждень	• Якщо були відхилення від норми • Змінювалась доза • Клінічні застереження, напр., дитина у дуже тяжкому стані
Тригліцериди сироватки	Щодня під час збільшення дози	Один раз на тиждень	• Якщо підвищений рівень • Клінічні застереження, напр., дитина у дуже тяжкому стані або ліпемічний вигляд крові
Фосфати сироватки (плазми)	Щодня під час збільшення дози	Один раз на тиждень	• Якщо були відхилення від норми • Клінічні застереження, напр., метаболічна хвороба кісток • ГВ < 32 тиж
Наявність залізодефіциту	• Визначати вміст феритину і заліза у сироватці крові, якщо недоношена дитина перебуває на парентеральному харчуванні довше 28 днів		
Функція печінки	Щотижня і щомісяця на довготривалому ПЕХ		• Якщо були відхилення від норми • Клінічні застереження

Додаток 7
до клінічної настанови
«Парентеральне харчування
новонароджених дітей»

Інформація щодо складу та особливостей застосування стандартизованих препаратів для ПЕХ передчасно народжених дітей, зареєстрованих в Україні станом на 01.12.2021р.

Склад 10% розчину амінокислот для ПЕХ новонароджених Аміновен Інфант®

Амінокислоти	на 1000 мл розчину
L-аргінін, г	7,50
L-лейцин, г	13,00
L-ізолейцин, г	8,00
L-метіонін, г	3,12
L-фенілаланін, г	3,75
L-аланін, г	9,30
L-пролін, г	9,71
L-валін, г	9,00
L-треонін, г	4,40
L-лізин, г	8,51
Гліцин, г	4,15
L-гістидин, г	4,76
L-серин, г	7,67
L-тирозин, г	4,20
L-триптофан, г	2,01
L-цистеїн, г	0,52
L-яблучна кислота, г	2,62
Таурин, г	0,40

Склад 20% жирової емульсії для ПЕХ новонароджених СМОФліпід®

Складники	на 1000 мл жирової емульсії
Олія соєва рафінована, г	60
Тригліцериди середньоланцюгові, г	60
Олія оливкова рафінована, г	50
Риб'ячий жир очищений, г	30
Енергетична цінність, МДж/л (ккал/л)	8,4 (2000)
Осмолярність, мОсм/л	270
pH	7,5-9,0
Фосфати, мг/ммоль	470/15

Особливості стандартизованого препарату для ПЕХ передчасно народжених дітей Нумета®G13E

Склад препарату

Нутрієнти	Камера з розчином амінокислот	Камера з розчином глюкози	Камера з жировою емульсією
L-аланін, г/л	4,66	-	-
L-аргінін, г/л	4,89	-	-

Нутрієнти	Камера з розчином амінокислот	Камера з розчином глюкози	Камера з жировою емульсією
L-аспарагінова кислота, г/л	3,50	-	-
L-цистеїн, г/л	1,10	-	-
L-глутамінова кислота, г/л	5,83	-	-
Гліцин, г/л	2,33	-	-
L-гістидин, г/л	2,21	-	-
L-ізолейцин, г/л	3,90	-	-
L-лейцин, г/л	5,83	-	-
L-лізину моногідрат (що еквівалентно лізину), г/л	7,20 6,41	-	-
L-метіонін, г/л	1,40	-	-
L-орнітину гідрохлорид (що еквівалентно орнітину) , г/л	1,85 1,45	-	-
L-фенілаланін, г/л	2,45	-	-
L-пролін, г/л	1,75	-	-
L-серин, г/л	2,33	-	-
Таурин, г/л	0,35	-	-
L-треонін, г/л	2,16	-	-
L-триптофан, г/л	1,17	-	-
L-тирозин, г/л	0,45	-	-
L-валін, г/л	4,43	-	-
Калію ацетат, г/л	3,83	-	-
Кальцію хлорид, дигідрат, г/л	3,45	-	-
Магнію ацетат, тетрагідрат, г/л	0,63	-	-
Натрію гліцерофосфат, гідрат, г/л	6,15	-	-
Глюкоза, моногідрат (що еквівалентно глюкозі безводній), г/л	-	550 (500)	-
Олія оливкова рафінована та олія соєва рафінована, г/л	-	-	125

Вміст нутрієнтів у препараті залежно від варіанту змішування компонентів

Нутрієнти	«2 в 1» (амінокислоти + розчин глюкози) 240 мл	«3 в 1» (амінокислоти + розчин глюкози + жирова емульсія) 300 мл
L-аланін, г	0,75	0,75
L-аргінін, г	0,78	0,78
L-аспарагінова кислота, г	0,56	0,56
L-цистеїн, г	0,18	0,18
L-глутамінова кислота, г	0,93	0,93
Гліцин, г	0,37	0,37
L-гістидин, г	0,35	0,35
L-ізолейцин, г	0,62	0,62
L-лейцин, г	0,93	0,93
L-лізину моногідрат (що еквівалентно лізину) , г	1,15 1,03	1,15 1,03
L-метіонін, г	0,22	0,22
L-орнітину гідрохлорид (що еквівалентно орнітину), г	0,30 0,23	0,30 0,23

Нутрієнти	«2 в 1» (амінокислоти + розчин глюкози) 240 мл	«3 в 1» (амінокислоти + розчин глюкози + жирова емульсія) 300 мл
L-фенілаланін, г	0,39	0,39
L-пролін, г	0,28	0,28
L-серин, г	0,37	0,37
Таурин, г	0,06	0,06
L-треонін, г	0,35	0,35
L-триптофан, г	0,19	0,19
L-тирозин, г	0,07	0,07
L-валін, г	0,71	0,71
Калію ацетат, г	0,61	0,61
Кальцію хлорид, дигідрат, г	0,55	0,55
Магнію ацетат, тетрагідрат, г	0,10	0,10
Натрію гліцерофосфат, гідрат, г	0,98	0,98
Глюкоза, моногідрат (що еквівалентно глюкозі безводній), г	44,00 40,00	44,00 40,00
Олія оливкова рафінована та олія соєва рафінована, г	-	7,5

Харчова цінність залежно від варіанту змішування компонентів

Нутрієнти	«2 в 1» (амінокислоти + розчин глюкози) 240 мл	«3 в 1» (амінокислоти + розчин глюкози + жирова емульсія) 300 мл
Азот, г	1,4	1,4
Амінокислоти, г	9,4	9,4
Глюкоза, г	40,0	40,0
Жири, г	-	7,5
Енергетична цінність:		
Загальна калорійність, ккал	198	273
Небілкові калорії, ккал	160	235
Калорії глюкози, ккал	160	160
Ліпідні калорії, ккал	-	75
Співвідношення небілкові калорії/азот, ккал/г	113	165
Співвідношення глюкоза/жирові калорії	-	68/32
Жири/загальні калорії, %	-	28
Електроліти:		
Натрій, ммоль	6,4	6,6
Калій, ммоль	6,2	6,2
Магній, ммоль	0,47	0,47
Кальцій, ммоль	3,8	3,8
Фосфат, ммоль	3,2	3,8*
Ацетат, ммоль	7,2	7,2
Хлорид, ммоль	9,3	9,3
Малат, ммоль	3,2	3,2
pH	~5,5	~5,5
Осмолярність, мОсмоль/л	~1400	~1150**

* Фосфати у суміші «3 в 1» включають фосфор з ліпідної емульсії (фосфоліпіді яйця).

** Додавання до готового розчину «3 в 1» 110 мл води для ін'єкцій забезпечує осмолярність кінцевого розчину 841 мОсм/л і його придатність для введення через периферичний катетер.

Дозування препарату Нумета G13E® залежно від типів судинного доступу

Введення у центральну вену

Призначення певного об'єму препарату на кг маси тіла на добу (рядок «рідина» у таблиці нижче) автоматично забезпечує споживання нутрієнтів й енергії відповідно до наведених у таблиці даних (наприклад, якщо призначено 50 мл/кг/добу препарату, дитина отримає 1,6 г/кг/добу амінокислот; 6,7 г/кг/добу глюкози; 1,3 г/кг/добу ліпідів; 46 ккал/кг/добу і т.д.).

Відповідно просте збільшення добового об'єму препарату забезпечує автоматичне підвищення рівня споживання нутрієнтів й енергії і не вимагає додаткових розрахунків.

Точний потрібний добовий об'єм препарату також можна розрахувати, знаючи вміст нутрієнтів й енергії у 100 мл і потребу дитини в білках або калоріях. Наприклад, якщо необхідно забезпечити споживання 2,0 г/кг/добу білка, слід призначити $(2 \times 100 / 3,1) \approx 65$ мл/кг препарату на добу.

Додаткові рідину, електроліти та мінерали за потреби можна вводити окремо.

Рекомендації протоколу (мінімум-максимум)		Об'єм препарату Нумета G13E / Вміст нутрієнтів в певному об'ємі препарату Нумета G13E								
Рідина (мл/кг/добу)	60-180	50	60	70	80	90	100	110	120	128
Амінокислоти (г/кг/добу)	1,5-3,5	1,6	1,9	2,2	2,5	2,8	3,1	3,4	3,8	4,0
Глюкоза (г/кг/добу)	6-17	6,7	8,0	9,3	10,7	12,0	13,3	14,7	16,0	17,1
Жири* (г/кг/добу)	1-4	1,3	1,5	1,8	2,0	2,3	2,5	2,8	3,0	3,2
Енергія (ккал/кг/добу)	45-120	46	55	64	73	82	91	100	109	116
Натрій (ммоль/кг/добу)	0-5 (7)**	1,1	1,3	1,5	1,8	2	2,2	2,4	2,6	2,8
Калій (ммоль/кг/добу)	0-3 (5)**	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,1	2,3	2,5	2,6
Магній (ммоль/кг/добу)	0,1-0,3	0,08	0,09	0,11	0,13	0,14	0,16	0,17	0,19	0,2
Кальцій (ммоль/кг/добу)	0,8-3,5	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,3	1,4	1,5	1,6
Фосфати (ммоль/кг/добу)	1,0-3,5	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,3	1,4	1,5	1,6
Хлориди (ммоль/кг/добу)	0-5	1,6	1,9	2,2	2,5	2,8	3,1	3,4	3,7	4,0

*Щоб забезпечити споживання 0,25 г лінолевої кислоти, потрібно ввести щонайменше 1,4 г ліпідів у складі препарату.

**Недоношені новонароджені масою тіла <1500 г у фазі стабільного росту.

Введення у периферичну вену

Щоби приготувати розведений препарат, який можна вводити у периферичну вену, до розчину, який утворився після змішування вмісту трьох камер препарату, додають 110 мл стерильної води. Осмолярність отриманого розведеного розчину становить 841 мОсм/л, що забезпечує можливість уводити цей розчин у периферичну вену.

Призначення певного об'єму розведеного препарату (рядок «рідина» у таблиці нижче) на кг маси тіла, як і у випадку нерозведеного препарату, автоматично забезпечує споживання нутрієнтів й енергії відповідно до наведених у таблиці даних (наприклад, якщо призначено 70 мл/кг/добу розведеного розчину, дитина отримає 1,6 г/кг/добу амінокислот, 6,8 г/кг/добу глюкози і т.д.).

Точний потрібний добовий об'єм препарату також можна розрахувати, як описано вище, використовуючи дані про склад розведеного розчину (табл. нижче).

Додаткові рідину, електроліти та мінерали за потреби можна вводити окремо.

Рекомендації протоколу (мінімум-максимум)		Об'єм РОЗВЕДЕНОГО препарату Нумета G13E/ Вміст нутрієнтів у певному об'ємі РОЗВЕДЕНОГО препарату Нумета G13E										
Рідина (мл/кг/добу)	60-180	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170
Амінокислоти (г/кг/добу)	1,5-3,5	1,6	1,8	2,1	2,3	2,5	2,8	3,0	3,2	3,4	3,7	3,9
Глюкоза (г/кг/добу)	6-17	6,8	7,8	8,8	9,8	10,7	11,7	12,7	13,7	14,6	15,6	16,6
Жири* (г/кг/добу)	1-4	1,3	1,5	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4	2,6	2,7	2,9	3,1
Енергія (ккал/кг/добу)	45-120	47	53	60	67	73	80	87	93	100	107	113
Натрій (ммоль/кг/добу)	0- 5 (7)**	1,1	1,3	1,4	1,6	1,8	1,9	2,1	2,3	2,4	2,6	2,7
Калій (ммоль/кг/добу)	0- 3 (5)**	1,1	1,2	1,4	1,5	1,7	1,8	2,0	2,1	2,3	2,4	2,6
Магній (ммоль/кг/добу)	0,1-0,3	0,08	0,09	0,10	0,11	0,13	0,14	0,15	0,16	0,17	0,18	0,19
Кальцій (ммоль/кг/добу)	0,8-3,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6
Фосфати (ммоль/кг/добу)	1,0-3,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6
Хлориди (ммоль/кг/добу)	0-5	1,6	1,8	2,0	2,3	2,5	2,7	2,9	3,2	3,4	3,6	3,9

*Щоб забезпечити споживання 0,25 г лінолевої кислоти, потрібно ввести щонайменше 1,4 г ліпідів у складі препарату.

**Недоношені новонароджені масою тіла <1500 г у фазі стабільного росту.

Склад вітамінних препаратів для ПЕХ новонароджених

Солувіт Н [®] (1 флакон ліофілізованого порошку)		Віталіпід для дітей [®] (1 мл)	
Натрію аскорбат, мг	113,0	dl-α-токоферол, мг	0,64
Нікотинамід, мг	40,0	Ретинолу пальмітат, мкг	135,3
Натрію пантотенат, мг	16,5	(відповідає ретинолу), мкг	69,0
Піридоксину гідрохлорид, мг	4,9	Фітоменадіон, мкг	20,0
Рибофлавіну натрію фосфат, мг	4,9	Ергокальциферол, мкг	1,0
Тіаміну нітрат, мг	3,1		
Фолієва кислота, мг	0,4		
Біотин, мкг	60,0		
Ціанокобаламін, мкг	5,0		

Відповідність потреби у макронутрієнтах дозуванню розчинів для ПЕХ

Амінокислоти, г/кг/добу	Аміновен Інфант 10%, мл/кг/добу	Жири, г/кг/добу	СМОФліпід 20%, мл/кг/добу
0,5	5,0	0,5	2,5
1,0	10,0	1,0	5,0
1,5	15,0	1,5	7,5
2,0	20,0	2,0	10,0
2,5	25,0	2,5	12,5
3,0	30,0	3,0	15,0
3,5	35,0	3,5	17,5
		4,0	20,0