

Парентеральне харчування в неонатології: реальна практика та проблеми

Мавропуло Т.К., Буяльський О.С., Остромецька В.М., Білозьорова В.Л.,
Верещак О.Є.

На теперішній час цілком доведеним є факт того, що раннє використання адекватного парентерального харчування (ПХ) у новонароджених дітей мінімізує втрати ваги, покращує фізичний і неврологічний розвиток, зменшує ризик смерті і несприятливих наслідків, таких як некротизуючий ентероколіт, бронхолегенева дисплазія. В той же час ПХ може бути пов'язаним зі збільшенням частоти випадків бактеріального та грибкового сепсису, механічних ускладнень, пов'язаних з венозним доступом, помилок при призначенні, з метаболічними розладами, порушеннями функції печінки, ризиками забруднення токсинами, такими як алюміній. ПХ в більшій мірі пов'язане з короткостроковими вигодами, але чітких доказів довгострокових вигод конкретних схем ПХ у новонароджених не вистачає. Вважаючи на можливі проблеми, ПХ повинно проводитись у відділеннях з хорошим контролем якості, суворою асептикою і контролем клінічних і лабораторних показників [1-4].

Засобом запобігання численним несприятливим наслідкам та негативним ефектам є використання стандартизованих програм парентерального харчування. Стандартизована програма ПХ пропонує переваги в порівнянні із звичайним індивідуальним підходом в плані забезпечення адекватного харчування для більшості новонароджених в відділення інтенсивної терапії новонароджених без істотної зміни в біохімічних реакцій, з потенціалом для зниження вартості і помилок (рівень доказовості (РД) III-б, рівень рекомендацій (РР) - C) [4].

Метою нашого публікації було дослідження стану реальної клінічної практики у відношенні дотримання стандартів ПХ лікарями неонатальних відділень. Для цього ми провели опитування 40 лікарів-неонатологів та інтенсivistів неонатальних відділень закладів другого та третього рівня, які призначають парентеральне харчування. Серед опитаних були 50,0 % лікарів-неонатологів відділень другого рівня і 50,0% лікарів-неонатологів і анестезіологів відділень третього рівня. На питання щодо частоти призначення ПХ 70,0 % відповіли, що вони призначають ПХ часто (щоденно), 15,0 % - не часто (1-2 рази в тиждень) і 15,0 % - дуже рідко. Щодо використання комп'ютерних програм для розрахунку ПХ: 40 % опитаних відповіли «так» і 60 % - «ні».

Важливим питанням є старт ПХ, а саме термін призначення препаратів амінокислот. Стандартом на теперішній час вважається початок парентерального введення препаратів амінокислот протягом перших 24 годин після народження (РД I, РР С) [5]. Рандомізовані контрольовані дослідження, які оцінювали ефективність раннього (перший день) введення амінокислот повідомили про вищі рівні азоту сечовини крові, покращення засвоєння азоту/білка і різноспрямований вплив на толерантність до глюкози. Насамперед ці дослідження стосуються новонароджених з дуже малою вагою при народженні, які не здатні забезпечити повний обсяг ентерального харчування. Раннє використання розчинів амінокислот може поліпшити толерантність до глюкози, але не може подолати ефект швидкої інфузії з високим вмістом глюкози. При ранньому призначенні препаратів амінокислот був зареєстрований вплив на подальший фізичний розвиток дітей, але про інші покращені результати або про вплив на довгостроковий розвиток нервової системи не повідомлялось. Згідно результатів опитування 65,0 % лікарів призначали ПХ з першої доби життя (за умови наявності препаратів для новонароджених), 15,0 % - з другої доби життя, 10,0% - з третьої доби життя, 10,0% - з моменту госпіталізації. Обробка отриманих статистичних даних (розрахунок коефіцієнту рангової кореляції Спірмена), показала що частіше призначають ПХ пізніше першої доби життя ті лікарі, які в своїй практиці рідко мають необхідність призначення такого заходу інтенсивної терапії ($R=0,79$), не проводять щоденні розрахунки програми ПХ ($R=0,78$), не мають можливості повного лабораторного контролю ($R=0,57$).

Рекомендованим на теперішній час є початок парентерального призначення амінокислот з дози 2 г/кг/день (РД II, РР С). Дані рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про вищу біохімічну стабільність і поліпшення балансу азоту/білка при початку дотації амінокислот 2-2,4 г/кг/день. Є повідомлення про зниження втрат ваги, але збільшення використання інсуліну при початку дотації амінокислот і ліпідів по 2 г/кг/день кожного порівняно з 1 г/кг/день. Більшість досліджень не виявили суттєвих відмінностей у початковій втраті ваги або подальшому рості. Існують обмежені дані про біохімічну безпеку призначення амінокислот в дозі 3,0-3,5 г/кг/день [5].

Результати опитування показали, що 45,0 % опитаних лікарів призначають початкову дозу амінокислот 0,5 г/кг/день, 25,0 % - 1,0 г/кг/день, 15,0 % - 1,5 г/кг/день, 15,0 % - 2,0 г/кг/день. Ті лікарі, що призначають дозу амінокислот 0,5 г/кг/день частіше не мають можливості забезпечення повного лабораторного контролю: КЛС, сечовини, креатиніну, електролітів ($R=0,67$), не проводять щоденних розрахунків дози препаратів ПХ ($R=0,78$).

Згідно представленим рекомендаціям [5] безпечним є поступове збільшення інфузії амінокислот до максимальної 4 г/кг/день протягом 3-5 днів (РД II, РР С). Більш висока доза амінокислот (до 3,5-4 г/кг/день) пов'язана з вищим рівнем азоту сечовини крові, покращеним засвоєнням азоту/білка, але суттєва різниця в рості дітей не була доведена. Рандомізовані контрольовані дослідження, що вивчали вплив доз амінокислот від 2 г/кг/добу при народженні до 4 г/кг/добу на 3-й день у 30 дітей <1000 г, повідомили про біохімічні проблеми при припиненні втручання у 6 глибоко недоношених дітей з піком азоту сечовини крові вище 21 ммоль/л і рівнем аміаку вище 97 мкмоль/л, хоча метаболічний ацидоз в цій групі не спостерігався. Серед опитаних лікарів 30,0 % призначали препарати амінокислот до 3,0 г/кг/день, 60,0 % до 3,5 г/кг/день, і тільки 10,0% - до 4,0 г/кг/день. Призначення максимальної дози амінокислот до 3,0 г/кг/день частіше мало місце, коли лікарі відносно рідко призначали парентеральне харчування (R=0,67), не мали можливості контролю метаболічного ацидозу, рівня аміаку (R= 0,57), та в їх відділеннях відносно рідко знаходились діти з дуже малою масою тіла при народженні (R= 0,67).

Призначення ліпідів забезпечує незамінними жирними кислотами і збільшує споживання калорій при нижчих обсягах інфузії і менших концентраціях розчинів глюкози. Немає статистично значущих ефектів "раннього введення" ліпідів на короткострокові показники харчування або інші клінічні результати (запобігання захворюваності та смертності у недоношених дітей). Але дефіцит есенціальних жирних кислот розвивається швидко і може бути припинений введенням всього лише 0,5-1,0 г/кг/день ліпідів. Згідно існуючих рекомендацій термін початку введення ліпідів повинен визначатись індивідуально згідно досвіду роботи відділень інтенсивної терапії новонароджених (РД 1, РР С). При високому вмісті жирних кислот в плазмі - розвивається кетоацидоз, при нестачі фосфатів і холіну нейтральний жир відкладається в печінці. [1-5].

Згідно результатів опитування 15,0 % лікарів призначали препарати ліпідів з другого дня життя, 30,0 % - з третього дня, 15,0% - з четвертого дня, 10,0 % - з п'ятого дня, 10,0 % - пізніше. 20,0 % не використовували препарати ліпідів. Більш раннє призначення препаратів ліпідів реєструвалось при опитуванні лікарів-анестезіологів відділень інтенсивної терапії (R=0,71) , при використанні опитаними лікарями комп'ютерних програм розрахунку ПХ(R= 0,63), тими лікарями, які щоденно розраховували метаболічну швидкість введення вуглеводів (R= 0,57).

На теперішній час використовуються різні види внутрішньовенних емульсій ліпідів для лікування новонароджених: тих, які утримують 100%

соєве масло (Intralipid 20%, Ivelip 20%), 80% оливкової олії/20% соєвого масла (Clinoleic 20%), 30% соєвого масла/25% оливкової олії/30% середньоланцюгових триглицеридів/15% риба'ячого жиру (SMOFlipid), 100% риба'ячий жир (Omegaven). Хоча деякі біохімічні відмінності у дітей й були зареєстровані, про зменшення частоти холестазу не повідомляли. Тож, на теперішній час рекомендовано продовжити нинішню практику призначення жирових емульсій в більшості відділень інтенсивної терапії новонароджених (РД II, РР С) [5]. Результати опитування в цьому аспекті однастайні - 100% відсутність можливості вибору препарату.

Вважається необхідним щоденний розрахунок метаболічної швидкості ведення глюкози. Підвищена концентрація глюкози пов'язана з несприятливими наслідками (смерть, ВШК, пізній початок бактеріальної інфекції, грибкава інфекція, ретинопатія недоношених і некротичний ентероколіт). Дослідження спроб корекції споживання глюкози за допомогою інсуліну показували різні результати. Огляди доказів не підтримують рутинного використання інсуліну для запобігання гіперглікемії у новонароджених [1-5].

Щоденні розрахунки метаболічної швидкості введення глюкози проводили 85,0 % опитаних лікарів. Відсутність розрахунків частіше співпадала з відносно нечастим призначенням ПХ ($R=0,79$), невикористанням комп'ютерних програм розрахунку ПХ ($R= 0,79$), пізнім призначенням амінокислот ($R=0,65$), пізнім призначенням ліпідів ($R= 0,79$), неможливістю проведення та урахування даних біохімічних досліджень при складенні програми ПХ ($R=0,82$).

Згідно стандарту необхідний щоденний розрахунок калорійності парентерального харчування. Рекомендована калорійність парентерального харчування у недоношених новонароджених повинна становити 89-120 ккал/кг/день. Мінімальні потреби в енергії задовольняються 50-60 ккал/кг/день. Споживання енергії у недоношених дітей від 60 ккал/кг/день на початку ПХ з наступним збільшенням до 90-108 ккал/кг/день забезпечує позитивний баланс азоту. «Стандартизовані стартові розчини» для ПХ при споживанні 60 мл/кг/день розчину глюкози і амінокислот і 1 г/кг/день ліпідної емульсії забезпечують близько 68 ккал/кг/день, при споживанні 135 мл/кг/день розчину глюкози і амінокислот і 3 г/кг/день ліпідної емульсії - 100 мл/кг/день (РД II, РР В).

30,0 % опитаних лікарів відповіли, що цільовий (сумарний) калораж, який вони можуть досягти при проведенні ПХ сягає 60-80 ккал/кг/день, 20,0 % - 80-100 ккал/кг/день, 25,0 % - 100-120 ккал/кг/день, ккал/кг/день, 5,0 % - 120-140 ккал/кг/день. 20,0 % вказали, що не розраховують калораж.

Оптимальне калорійне забезпечення могли здійснювати лікарі, які працюють у відділеннях третього рівня ($R=0,53$), використовують комп'ютерні програми ($R= 0,67$), використовують центральні катетери для проведення ПХ ($R= 0,78$), рано призначають ліпіди ($R= 0,79$) та мають можливість повного лабораторного контролю ($R= 0,49$).

Відомим є факт того, що інфекційні ускладнення при проведенні ПХ зустрічаються з частотою 9-12% (від 6 до 27 випадків інфікування на 1000 пацієнто-днів), ускладнення, пов'язані з методикою проведення ПХ, – 5-12%, метаболічні ускладнення – 6-10%.

Серед найбільш важливих проблем, пов'язаних з власною практикою проведення ПХ, опитані лікарі називали насамперед:

- проблему інфекційних ускладнень, алгоритм призначення антибактеріальних препаратів при проведенні ПХ (100% опитаних).
- асоційоване з ПХ ураження печінки (65,0% опитаних)

Також вказували на проблему забезпечення препаратами вітамінів для ПХ.

Стратегії запобігання інфекційним ускладненням визначають, що [5].

- тривалість введення розчинів для ПХ протягом 24 чи 48 годин не змінює частоту інфекцій кровотоку, пов'язаних з функціонуванням центральної лінії;
- грибкові інфекції можуть бути частішими у дітей, які отримують інфузії ліпідів протягом 24 годин у порівнянні з 48 і 72 годинами;
- тож оптимальною вважається тривалість введення розчинів ПХ до 48 годин (РД II, РР С).

Препарати ПХ можуть бути забруднені хромом, в результаті чого концентрація його в сироватці крові буде перевищувати рекомендовану (на 10-100%). Надмірне споживання хрому може бути пов'язаним з порушенням функції нирок у недоношених новонароджених. Мідь має потенціал гепатотоксичності. Жовчна екскреція важлива для марганцю, який є потенційно нейротоксичним. Низькі концентрації селену в крові у недоношених дітей - потенційний фактор ризику хронічної хвороби легень та ретинопатії. Дефіцит йоду і надлишок його у недоношених дітей пов'язані з транзитним гіпотиреозом [6]. Опитувані лікарі наголошували на проблемі неможливості контролю рівня мікроелементів і дотації препаратів мікроелементів.

Різноплановими були відповіді лікарів на питання щодо протипоказання для призначення препаратів ліпідів. 90,0 % вказали в якості протипоказання сепсис, 80,0% - холестаза, 55,0% - гіпербілірубінемію, 50,0 % -

тромбоцитопенію, 65,0 % - синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, 50,0% - підвищення рівня тригліцеридів, 40,0% - ацидоз.

Проблемною була відповідь на питання - відміна препарату ліпідів чи призначення мінімальної дози при розвитку холестазу. Стратегії попередження і лікування холестатичних жовтяниць вказують [5]:

- якщо жирова емульсія на основі соєвої олії є єдиною доступною, для лікування холестазу необхідно зниження дози ≤ 1 г/кг/добу (РД – низький, РР – слабкий);
- у відношенні порівняння ефективності використання жирової емульсії на основі риб'ячого жиру, на основі соєвого масла, тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга, оливкової олії і риб'ячого жиру, жирової емульсії, що містить суміш рафінованої оливкової та соєвої олії – необхідні подальші дослідження;
- застосування препарату урсодезоксихолієвої (УДХК) кислоти може мати позитивний вплив на темпи зниження білірубіну і збільшення ваги;
- немає зв'язку між використанням розчину УДХК і високою осмолярністю та ризиком НЕК;
- призначення УДХК незабаром після діагностики холестазу допоможе краще визначити ефективність УДХК.

Отже, програма безпечного та ефективного використання ПХ у новонароджених повинна включати наступні компоненти:

- Дитина, якій призначили ПЕХ (особливо тривале ПХ), потребує перебування у відділенні третього рівня (ВІТН, *відділення субінтенсивного догляду*), але призначення ПХ не повинно відтерміновуватись до моменту перевodu
- Правильність і безпечність проведення ПХ передбачає
 - Навчання персоналу, наявність протоколів
 - Наявність комп'ютерних програм розрахунку
 - Клінічний і біохімічний моніторинг
 - Доступність розчинів ПХ спеціалізованих для новонароджених
 - Аудит відповідності стандартів та клінічної практики відділення
 - Єдина база моніторингу ускладнень, довгострокових ефектів
- Проведення багатоцентрових досліджень для визначення тенденцій клінічної практики

Список літератури

1. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res* 2011; 69:522.
2. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123:1337.
3. C. Fusch, K. Bauer, H. J. Böhles. Neonatology/Paediatrics – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci.* 2009; 7: Doc15.
4. Embleton ND1, Simmer K. Practice of parenteral nutrition in VLBW and ELBW infants. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:177-89.
5. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations – an Australasian group consensus 2012. Srinivas Bolisetty et al. *BMC Pediatrics* 2014, 14:48.
6. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Support of Pediatric Patients With Intestinal Failure at Risk of Parenteral Nutrition–Associated Liver Disease. Paul W. Wales et al. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* XX(X). 2015