

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616.348-002.4:613.2-032:611.14]-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.6

МОЖЛИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ІМУННОГО ХАРЧУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНО
НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ

Д.С. Добрик, Д.О. Добрянський

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
(м. Львів, Україна)

Резюме. Зі зменшенням смертності передчасно народжених дітей від респіраторного дистрес-синдрому все актуальнішими стають інші медичні проблеми, пов'язані з передчасним народженням, зокрема некротизуючий ентероколіт (НЕК) та сепсис. Хоча патогенез цих захворювань залишається недостатньо вивченим і зрозумілим, одним з провідних чинників ризику є незрілість імунної системи, що визначає схильність передчасно народжених немовлят до надмірної запальної відповіді та порушення процесів формування "здорової" мікробіоти травного каналу. Вигодовування грудним молоком (ГМ) матері забезпечує захисний ефект завдяки широкому спектру імунологічно-активних компонентів цього унікального харчового продукту. Сучасні дані свідчать, що найкращою альтернативою молоку матері є донорське ГМ, оскільки використання молочних сумішей насамперед асоціюється з підвищенням ризику виникнення НЕК. Окреме застосування у значно недоношених немовлят таких імунологічних компонентів ГМ, як-от лактоферин або імуноглобуліни, не зменшує ймовірності виникнення цього захворювання. Водночас, призначення лактоферину може знижувати частоту пізнього сепсису. Про- та пребіотики мають кращу доказову базу стосовно профілактики цих захворювань, однак залишаються відкритими питання вибору найефективніших штамів, дозування, тривалості та безпеки їх застосування, особливо у надзвичайно недоношених дітей з масою тіла при народженні < 1000 г. Результати експериментальних і клінічних досліджень вказують на те, що олігосахариди ГМ можуть захищати від НЕК, однак потрібні надійніші докази їх ефективності, так само, як і вирішення технологічних проблем, пов'язаних із синтезом окремих олігосахаридів та їх застосуванням як окремих харчових додатків. Клінічна практика, спрямована на допомогу матерям для оптимального вигодовування немовлят ГМ, ранній початок і скоріше збільшення добового об'єму ентерального харчування на сьогодні залишаються ключовими харчовими методами профілактики НЕК та пізніх інфекцій у передчасно народжених немовлят.

Ключові слова: імунне харчування; некротизуючий ентероколіт; неонатальний сепсис; передчасно народжені немовлята.

Вступ

В епоху сурфактанту, стрімкого розвитку технологій дихальної підтримки та штучної вентиляції легень, а також постійного удосконалення акушерської та неонатальної допомоги, смертність недоношених немовлят від респіраторного дистрес-синдрому (РДС) знижується, і все актуальнішими стають інші медичні проблеми, пов'язані з передчасним народженням. Зокрема, це стосується функціональних порушень і захворювань незрілого травного каналу. Найбільш загрозливими для життя значно недоношених дітей (термін гестації < 32 тиж.) після завершення раннього періоду адаптації є некротизуючий ентероколіт (НЕК) та пізній неонатальний сепсис (ПНС).

Частота НЕК в різних країнах світу коливається у середньому від 2 до 10% [1], з них 90% випадків захворювання трапляються саме у немовлят з терміном гестації менше 32 тиж. [2], а летальність може досягати 25-40% [3]. ПНС уражає від 20% до 36% таких немовлят [4,5] з летальністю близько 20% [6]. Виникнення НЕК та ПНС у передчасно народжених дітей асоціюється з підвищеним ризиком розвитку бронхолегеневої дисплазії (БЛД), ретинопатії недоношених (РН), внутрішньошлункових крововиливів (ВШК) та інших уражень ЦНС, а також порушеннями нейрокогнітивного розвитку [7].

Ключем до ефективного лікування та профілактики цих захворювань є вивчення патофізіологічних

особливостей їх виникнення. На сьогодні виділяють декілька взаємопов'язаних патогенетичних чинників розвитку НЕК: незрілість (недостатній місцевий захист, підвищена проникність слизової оболонки травного каналу, знижена моторна функція, недостатня регуляція та надмірна запальна відповідь), ентеральне харчування, порушення кровопостачання кишки, а також порушення процесу формування здорової мікробіоти травного каналу [8].

Хоча питання стерильності внутрішньоутробного середовища на сьогоднішній день активно дискутується, основного впливу зовнішніх мікроорганізмів немовля зазнає під час природних пологів й одразу після народження. Найменші діти частіше народжуються шляхом кесарського розтину й у більшості передчасно народжених немовлят постнатальна бактеріальна колонізація відбувається в умовах відділення інтенсивної терапії на тлі обмеженого ентерального харчування і споживання материнського молока, а також часто тривалого застосування антибіотиків широкого спектру дії. Гуморальні та клітинні імунні реакції повинні запобігати інвазії патогенних мікроорганізмів, але водночас не спричиняти надмірних запальних та аутоімунних процесів під час колонізації та формування «здорової» мікробіоти травного каналу [9]. Проте незрілість природженої та набутої імунної відповіді передчасно народжених немовлят обумовлює їхню схильність до захворювань запальної та інфекційної природи

(рис. 1). Надмірна експресія рецепторів імунної відповіді в епітелії травного каналу, зокрема Toll-подібних рецепторів-4, і менша кількість клітин Панета, які продукують антимікробні протеїни, можуть призводити до виникнення надмірної запальної відповіді на колонізацію травного каналу

певними мікроорганізмами, що спричинює порушення цілості слизової оболонки та проникнення патогенних мікроорганізмів у кров'яне русло. У поєднанні з недостатністю клітинних та гуморальних імунних функцій це може призводити до виникнення НЕК та сепсису [10].

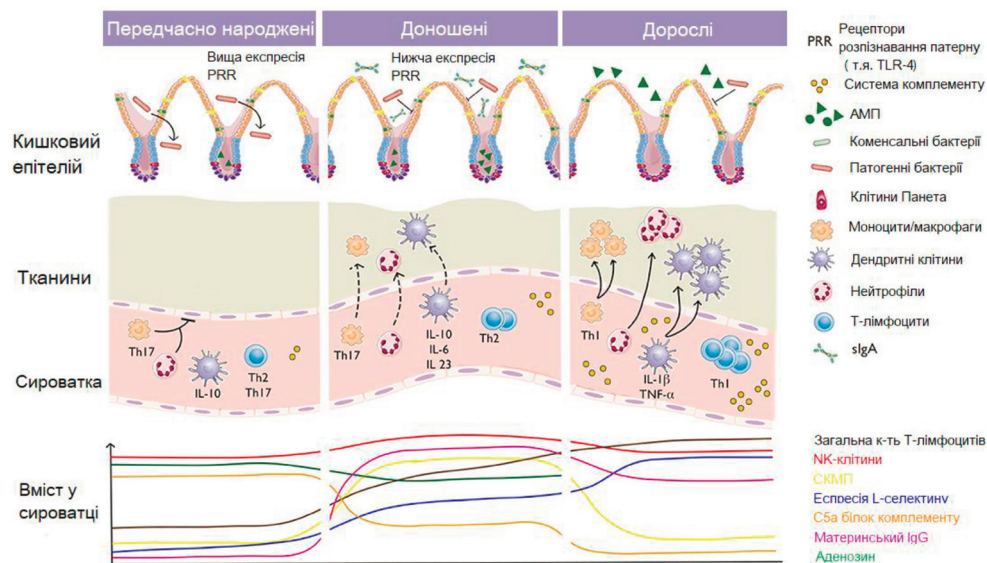


Рис. 1. Схематичне зображення відмінності імунних факторів травного каналу у недоношених, доношених немовлят та дорослих. Кишковий епітелій передчасно народжених дітей характеризується підвищеною експресією рецепторів розпізнавання патерну, зокрема TLR-4, зниженою кількістю бактерій-коменсалів та антимікробних протеїнів (АМР), а також підвищеною проникністю стінки слизової оболонки травного каналу порівняно з доношеними дітьми та дорослими. Водночас, імунні клітини передчасно народжених немовлят мають знижену здатність до міграції з кров'яного русла до місця ураження, також зниженою є здатність утворювати нові клітини імунної системи в необхідній кількості у випадку ураження. Гуморальний імунітет характеризується нижчими концентраціями імуноглобуліну G, а також окремих інтерлейкінів [11]. © 2020 Samrah&Nackat.

Вищеописані патогенетичні механізми пов'язані з чинниками ризику виникнення означених захворювань, впливу яких зазнають передчасно народжені немовлята. Насамперед, до них відносять потребу госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених, використання антибіотиків широкого спектру дії, відстрочений початок ентерального годування і часткова або повна недоступність грудного молока (ГМ) матері. Тому важливо, щоби сучасна неонатологічна допомога включала лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на мінімізацію впливу згаданих чинників ризику. До таких заходів відносять насамперед харчові утручання, а саме оптимізацію

раннього ентерального харчування, годування нативним або донорським ГМ, а також потенційне використання окремих імунологічних компонентів ГМ.

Материнське та донорське грудне молоко

Упродовж останніх десятиліть ГМ вважають оптимальним продуктом ентерального харчування і доношених, і передчасно народжених немовлят. Окрім еволюційно оптимізованого складу макро- та мікронутрієнтів, ГМ містить широкий спектр імунологічно-активних компонентів, які взаємодіють з незрілою імунною системою передчасно народжених немовлят (табл. 1).

Таблиця 1

Захисні імунологічні фактори ГМ, які можуть компенсувати незрілість природженого імунітету передчасно народжених немовлят [12]

Характеристика природженого імунітету передчасно народжених немовлят	Захисні імунологічні фактори, які містяться у грудному молоці
Недостатність материнських антитіл, які передаються через плаценту	Імуноглобуліни: Секреторний IgA, IgM, IgG
Неадекватна позаклітинна відповідь на інфекційні чинники	Цитокіни: IL-6, IL-8, TNF-α, TGFβ1 та TGFβ2
Підвищена чутливість рецепторів розпізнавання та недостатня щільність міжклітинних контактів, що впливає на адекватність запальної відповіді	Фактори росту: EGF, TGF-α and TGF-β.
Змінений процес колонізації травного каналу	Мікробіологічні фактори: Лактоферин, лізоцим, олігосахариди, пробіотичні бактерії

Виконання рандомізованих клінічних досліджень, які б порівняли ефективність вигодовування молоком матері та молочними сумішами, є неможливим з етичних міркувань. Однак результати масштабних спостережних досліджень вказують на те, що вигодовування передчасно народжених немовлят нативним ГМ вірогідно зменшує частоту НЕК, сепсису та знижує загальну смертність [13–15]. Водночас знижена лактація, пов'язана з передчасними пологами, відтермінований початок ентерального годування передчасно народжених немовлят, відсутність стимуляції продукції грудного молока, а саме смоктання, а також, відокремлення дитини від матері у частині випадків обумовлюють обмежений доступ таких пацієнтів до нативного грудного молока. Отже, щоб забезпечити можливість годування максимальною кількістю грудного молока, що має важливе клінічне значення, матерям передчасно народжених дітей потрібно надавати професійну допомогу та підтримку. Застосування методу кенгуру та контакту шкіра-до-шкіри, допомога у зціджуванні власного грудного молока за використанням електронного молоковідсмоктувача, підтримка зі сторони персоналу, а також, виконання інших вимог, які відповідають статусу «Лікарні, доброзичливої до дитини», можуть поліпшити лактацію та доступність нативного ГМ у спеціалізованих відділеннях, де надають допомогу передчасно народженим немовлятам.

У випадках відсутності ГМ матері або недостатньої його кількості, альтернативами для годування передчасно народжених немовлят стають донорське молоко або молочні суміші. У численних країнах стандартною практикою вигодовування недоношених новонароджених у випадках, коли немає можливості вигодовування власним молоком матері, є використання донорського ГМ [16]. Однак, створення і забезпечення роботи банків ГМ є дорогішим. Для профілактики передачі потенційних збудників інфекцій, ГМ пастеризують за методом Холдера, підігрівуючи його до температури 62,5 °C упродовж 30 хв. з наступним швидким охолодженням [17]. Цей процес повністю або частково інактивує біологічно активні компоненти грудного молока, зокрема, імунні клітини, переважно Т-лімфоцити, які в активованому стані здатні проникати через оболонку травного каналу та сприяти дозріванню власних Т-лімфоцитів дитини [18]. Термічна обробка також інактивує В-лімфоцити, макрофаги та нейтрофіли, під її впливом знижується концентрація й активність імуноглобулінів, концентрація та функції лактоферину і лізоциму, а також утрачають свої властивості переважна кількість цитокінів та факторів росту [19–21]. Однак певні імунологічні компоненти є стійкими або частково стійкими до процесу пастеризації, залишаючись в пастеризованому молоці у незмінній або дещо зниженій концентрації. Це зокрема стосується окремих цитокінів (інтерлейкін-8) [22], олігосахаридів [23], гангліозидів, ліпідів та жирних кислот [24], а також, частини факторів росту (епідермальний фактор росту, HB-EGF, трансформуючі фактори росту (TGF)- β 1, TGF- β 2, TGF- α тощо [21]. Завдяки утворенню бактеріцидних пептидів

у процесі перетравлювання зберігаються певні імунологічні властивості лактоферину [25], а також, дія окремих бактеріцидних ензимів у поєднанні з лізоцимом [26].

Кокрейнівський систематичний огляд 2019 р., який включив 12 рандомізованих досліджень і 1879 пацієнтів, засвідчив, що порівняно з вигодовуванням донорським молоком, застосування спеціальних сумішей для недоношених немовлят було пов'язано з кращими показниками динаміки маси і довжини тіла та обводу голови. Проте, вигодовування сумішами асоціювалось з майже удвічі вищим ризиком НЕК порівняно з вигодовуванням грудним молоком [27].

Враховуючи значну втрату імунологічних властивостей під час пастеризації, здатність донорського молока реально зменшити частоту виникнення пізнього неонатального сепсису залишається невизначеною. Miller та співавт. у своєму аналізі вказують на наявність доказів низької або дуже низької якості щодо потенційного зменшення частоти ПНС під час годування донорським молоком порівняно із сумішами [28], тоді як Vázquez et al. вказують на відсутність впливу застосування донорського грудного молока на частоту пізнього неонатального сепсису [29]. Загалом на сьогодні захисний ефект вигодовування передчасно народжених немовлят донорським грудним молоком доведено лише щодо НЕК. Інші захисні ефекти стосовно сепсису та загальної смертності продемонстровані лише для нативного молока матері.

Використання молозива

Молозиво, яке продукується в перші дні після народження дитини, містить велику кількість антимікробних речовин, зокрема інтерферон А, цитокіни, лактоферин та лізоцим [30], концентрація яких є ще вищою у молозиві матерів, які народили передчасно [31]. Однак у таких матерів зазвичай можна отримати дуже малу кількість молозива, яка є недостатньою для введення через носолунковий зонд. Тому альтернативним варіантом може бути введення невеликої кількості молозива (до 0,5 мл) у ротову порожнину шприцом. Взаємодія молозива зі слизовою оболонкою ротової порожнини може стимулювати орофарингеальну лімфоїдну тканину та підвищувати абсорбційні властивості місцевих захисних факторів. Молозиво також може знижувати адгезію мікроорганізмів до слизової оболонки [32]. Результати невеликих досліджень, підсумовані у Кокрейнівському огляді 2018 р., не свідчать про зниження частоти НЕК, пізнього неонатального сепсису та загальної смертності у немовлят, які отримували молозиво орофарингеальним методом. Водночас, відмічалось скоріше досягнення повного об'єму ентерального годування у дітей, які отримували молозиво, порівняно з контролем [33]. Також введення молозива шприцом у рот асоціювалось зі зниженням рівнів прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, IL-8, TNF- α та INF- γ у сироватці крові передчасно народжених немовлят [34], що в подальшому могло впливати на виникнення інших патологічних станів. Хоча для остаточного вивчення ефекту застосування молозива у передчасно народжених немовлят потрібна біль-

ша кількість досліджень відповідної потужності й якості, раннє введення молозива орофарингеальним методом є рекомендованою клінічною практикою в багатьох країнах світу.

Імуноглобуліни

Пасивний імунний захист дитини після народження значною мірою забезпечують IgG-антитіла, отримані трансплацентарно від матері, а також, секреторний IgA (sIgA) ГМ. Відомо, що імуноглобуліни передаються від матері дитині, починаючи з другого триместру вагітності. Однак, оскільки найбільша кількість імуноглобулінів передається в останні кілька тижнів вагітності, у недоношених дітей рівень імуноглобулінів значно нижчий, ніж у доношених, що робить їх більш вразливими до інвазійної інфекції. Незважаючи на теоретичну ймовірність того, що ентеральне або парентеральне введення імуноглобулінів може підсилити кишковий або системний гуморальний імунітет у недоношених немовлят, а також зменшити ризик інфікування та розвитку НЕК, проведені рандомізовані контрольовані дослідження не виявили доказів їх захисної дії щодо НЕК та сепсису [35,36].

Лактоферин

Лактоферин – глікопротеїн з родини трансферинів, є одним з компонентів природженого імунітету та потужним імуномодулятором. У найбільшій концентрації міститься в молозиві та грудному молочці. Завдяки широкому спектру бактерицидних, протигрибкових і противірусних властивостей, а також його здатності модулювати процес дозрівання та проліферації кишкового епітелію [37], лактоферин зацікавив дослідників в контексті потенційного лікування та профілактики НЕК і сепсису у передчасно народжених немовлят.

Незважаючи на потенційні корисні ефекти лактоферину, насамперед його ефективність у профілактиці інфекційних захворювань, користь його застосування у передчасно народжених немовлят надалі залишається суперечливою. Згідно з висновками Кокрейнівського огляду 2017 р., який підсумував результати 6 рандомізованих досліджень із залученням понад 1000 передчасно народжених немовлят, ентеральне застосування лактоферину знижувало частоту ПНС та НЕК II-III стадії, однак не зменшувало загальну смертність [38]. Тим не менш, нещодавно завершені великі рандомізовані дослідження у Великій Британії й Австралії заперечили ці дані. Британське дослідження (Enter Lactoferrin supplementation for very preterm infants – ELFIN), яке залучило 2203 передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла, не виявило значущої відмінності за частотою виникнення пізнього неонатального сепсису залежно від призначення ЛФ [39]. У австралійському дослідженні (The effect of lactoferrin supplementation on death or major morbidity in very low birth weight infants – LIFT) за участі 1542 передчасно народжених немовлят з дуже малою масою тіла при народженні не було виявлено достовірних відмінностей за частотою виникнення НЕК II-III стадії, ПНС, а також за загальною смертністю та захворюваністю [40]. Однак австралійськими дослід-

никами було проведено мета-аналіз досліджень 2009-2020 рр., в яких вивчався вплив ентерального застосування лактоферину на частоту НЕК, сепсису, а також загальну смертність передчасно народжених немовлят з дуже малою масою тіла при народженні, результати якого вказують на зниження частоти пізнього неонатального сепсису у немовлят, які отримували лактоферин [40]. В обох дослідженнях використовували бичачий лактоферин. Кокрейнівський огляд 2020 р., який включив 12 рандомізованих клінічних досліджень із загальною кількістю пацієнтів 5425, засвідчив наявність доказів низької якості щодо зниження частоти ПНС у передчасно народжених немовлят завдяки ентеральному призначенню лактоферину. Водночас, це втручання не впливало на частоту НЕК, загальну смертність та неврологічні ускладнення у віці 24 міс. та пізніше [41]. Також існує припущення, що ефект додаткового призначення ЛФ може бути різним залежно від того, чим годують дитину – грудним молоком або сумішшю [42]. Отже актуальним залишається подальше вивчення потенційного захисного ефекту лактоферину щодо пізніх неонатальних інфекцій у значно недоношених дітей.

Пробіотики

Враховуючи, що одну з ключових ролей в патогенезі НЕК та сепсису відіграє стан мікробіоти травного каналу передчасно народжених немовлят, пробіотики завжди розглядалися як потенційний засіб профілактики цих захворювань. За останні два десятиліття численні дослідження вивчали вплив окремих пробіотичних штамів та їх комбінацій на захворюваність та смертність передчасно народжених немовлят, результати яких були підсумовані в кількох мета-аналізах. Відповідно до висновків цих документів на сьогодні існують докази низької якості щодо впливу пробіотиків на зниження частоти НЕК, інфекційних ускладнень та загальної смертності [43]. Тривають дискусії щодо потреби рутинного застосування пробіотиків у певних групах новонароджених високого ризику, оскільки оптимальні штами, тривалість та дози залишаються невизначеними. Не знято з порядку денного питання безпеки застосування пробіотичних препаратів, оскільки були описані випадки бактеріємії, спричинених пробіотичними штамми [44], а також можливе поширення антибіотикорезистентності через передавання відповідних генів комерційно доступними пробіотичними штамми [45]. Кокрейнівський огляд 2020 р., який включив результати 56 досліджень за участі 10812 пацієнтів, вказує на наявність доказів максимум помірної якості щодо впливу пробіотиків на зменшення частоти НЕК й асоційованих захворюваності та смертності передчасно народжених немовлят. Водночас експерти вважають, що потрібно більше якісних досліджень із залученням дітей з дуже й екстремально малою масою при народженні [46].

У 2020 р. Європейським товариством дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN) був опублікований документ з офіційними рекомендаціями щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених немовлят [47].

У цьому документі висвітлені питання вибору пробіотичних штамів, їх дозування та безпеки для застосування у передчасно народжених немовлят на підставі наявних наукових даних. Зокрема, для зменшення частоти НЕК рекомендується використання *B. Infantis Bb-02*, *B. Lactis Bb-12*, *Str. Thermophilus TH-M* у дозуванні 3-3,5 x10⁸ КУО (кожного штаму), а також та *L.rhamnosus GG ATCC 53103* у кількості 1x10⁹ - 6 x10⁹ КУО. Водночас відсутні переконливі дані щодо впливу цих штамів на загальну смертність та частоту виникнення пізнього сепсису. Автори також рекомендують уникати використання будь-яких штамів, які в процесі своєї життєдіяльності здатні синтезувати D-лактат через його здатність спричинювати метаболічний ацидоз. Окремо автори рекомендують враховувати можливості локальних лабораторій виявляти ті пробіотичні штами, які планується використовувати.

Пребіотики

Відповідно до зростання інтересу до мікробіоти травного каналу передчасно народжених дітей, зростає увага і до пребіотиків. Застосування пребіотиків для сприяння формуванню здорової мікробіоти травного каналу потенційно може бути безпечнішою альтернативою застосуванню пробіотиків. Одними з найбільш уживаних пребіотиків є галакто- та фруктоолігосахариди, застосування яких асоціювалось з підвищенням кількості біфідобактерій у випорожненнях передчасно народжених немовлят [48]. Окрім цього, певні дослідження вказують на імуномодулюючі властивості екзогенних олігосахаридів, а саме на їхню здатність блокувати адгезію ентеропатогенних мікроорганізмів [48], впливати на експресію генів протизапальних цитокінів [49] та підтримувати цілість бар'єру слизової оболонки кишки [50]. У 2018 р. Cheng Chi та співт. опублікували мета-аналіз, який включив 18 досліджень із залученням 1322 передчасно народжених дітей [51]. Результати аналізу свідчать, що застосування пребіотиків, а саме олігосахаридів молока тваринного походження, фруктану, інуліну або олігофруктози знижує частоту виникнення сепсису та загальної смертності, проте не впливає на частоту виникнення НЕК. Кращі результати спостерігали у дослідженнях, в яких пребіотики додавали до ГМ або суміші порівняно з роботами, в яких пребіотики додавали до дистильованої води. Аналіз у підгрупах виявив, що в новонароджених з терміном гестації < 28 тиж. застосування пребіотиків може бути менш ефективним. Автори пов'язують це зі значною незрілістю слизової оболонки травного каналу, імунної відповіді та складу мікробіоти у таких немовлят [52]. Однак, подібно до ситуації з пробіотиками, невизначеними залишаються вибір оптимального пребіотику або їх комбінацій, дозування, вік призначення і тривалість лікування.

Олігосахариди грудного молока

Протягом останніх двох десятиліть активно вивчаються олігосахариди грудного молока (ОСГМ) як потенційні компоненти захисту від НЕК. Вони є третім за величиною компонентом ГМ, але відсутні в молочних сумішах, що стало підставою

для гіпотези щодо потенційного захисного ефекту ОСГМ щодо НЕК. Перше підтвердження даній гіпотезі було отримано в експериментальних тваринних моделях, в яких використання суміші, збагаченої ОСГМ, асоціювалось із кращим загальним виживанням та меншою частотою тяжкого НЕК [53]. У подальшому було встановлено, що з поміж 150 різних ОСГМ найефективнішою у профілактиці НЕК є дисіалілакто-N-тетраоза (DSLNT)[54]. Незважаючи на важливість отриманих лабораторних даних, виконання рандомізованих клінічних досліджень ефективності ОСГМ є проблематичним з етичних причин (потреба годувати ГМ). Проте, у двох обсерваційних дослідженнях показано, що низька концентрація DSLNT у ГМ матері достовірно асоціювалась з підвищенням ризику виникнення НЕК у немовлят, яких годували відповідним ГМ [54,55]. Таке поєднання лабораторних і клінічних даних є поштовхом для подальшого вивчення ефективності DSLNT та інших ОСГМ як потенційного засобу профілактики НЕК. Також, на думку авторів одного з вищеописаних досліджень, визначення концентрації DSLNT у ГМ матерів передчасно народжених немовлят може бути одним з маркерів ризику виникнення НЕК [54].

Раннє ентеральне харчування

Історично підхід до ентерального харчування передчасно народжених немовлят тривалий час був консервативним, передбачаючи пізніший його початок та повільне збільшення об'єму. Однак це потребувало тривалішого застосування парентерального харчування, що, у свою чергу, підвищувало ризик виникнення інфекційних та інших ускладнень. Оскільки годування ГМ стимулює секрецію гормонів і моторику шлунково-кишкового тракту, пізній початок ентерального харчування сповільнював постнатальну адаптацію травного каналу передчасно народженої дитини [56]. Результати нещодавніх масштабних клінічних досліджень засвідчили безпеку і переваги раннього початку ентерального харчування та вищих темпів збільшення його об'єму. Збільшення добового об'єму ентерального харчування із кроком 30 мл/кг/добу не асоціювалось зі збільшенням частоти НЕК та загальної смертності, але достовірно зменшувало тривалість застосування парентерального харчування, тим самим зменшуючи ризик виникнення ускладнень [57].

Обговорення

Наявні дані свідчать, що не всі біологічно-активні компоненти ГМ демонструють клінічну ефективність, якщо застосовуються окремо, і жоден з них поки що не зміг відтворити захисного ефекту ГМ щодо НЕК й інфекцій у передчасно народжених немовлят. Саме тому на сьогодні якомога скоріше годування таких дітей ГМ залишається найефективнішим профілактичним утручанням. Враховуючи, що в процесі пастеризації ГМ втрачає більшість своїх імунологічних властивостей, актуальним є пошук альтернативних методів його обробки. Так, Escuder-Vieco та співавтори порівняли пастеризацію за методом Холдера та підігрівання до високих температур на короткі проміжки часу

та виявили, що застосування останньої методики забезпечувало збереження більшої кількості імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) та лептину в ГМ [58]. Таким чином, перспектива розробки нових методів знезараження донорського ГМ може підвищити його біологічну цінність для недоношених немовлят.

Важливим є якомога скоріше орофарингеальне введення материнського молозива з наступним годуванням зцідженим нативним ГМ, що можна забезпечити за допомогою стандартизованого протоколу харчування.

Найбільші надії щодо профілактики НЕК і сепсису останніми роками покладались на лактоферин, проте результати 2 масштабних досліджень заперечили захисну роль цього білка насамперед щодо НЕК. Водночас, враховуючи результати останнього мета-аналізу, питання щодо клінічної ефективності ЛФ у профілактиці пізнього сепсису у значно недоношених новонароджених залишається відкритим і потребує додаткового вивчення. Слід зазначити, що лактоферин є важливим імунологічним компонентом ГМ, який однак може не мати вирішального значення для захисту від НЕК або ж його захисна дія може бути пов'язаною з іншими біологічно-активними речовинами, що містяться у ГМ. Відсутність специфічного клінічного ефекту також може пояснюватись особливостями виготовлення відповідних препаратів та впливом, якого лактоферин зазнає під час проходження через різні відділи травного каналу. У більшості досліджень використовували лактоферин бичачого походження, проте людський лактоферин може бути ефективнішим у передчасно народжених немовлят.

Використання пробіотиків залишається темою триваючих дискусій у сучасному неонатологічному середовищі. Оскільки доведено ефективність окремих пробіотичних штамів у зниженні частоти НЕК та неонатального сепсису, основним контраргументом щодо їх використання залишається питання безпеки пацієнтів з незрілою імунною системою, якими є передчасно народжені діти. Водночас, оптимальний пробіотичний препарат з максимальною ефективністю у профілактиці НЕК і зниженні смертності значно недоношених немовлят залишається невідомим. Оскільки про-

біотики не є лікарськими препаратами, а харчовими додатками, відповідно актуальним є питання контролю якості їх виробництва. Так, Lewis Z.T. та співавт. зазначають велику кількість випадків невідповідності між заявленим та фактичним вмістом бактерій у препараті [59]. Додаткового вивчення потребують терміни призначення і тривалість застосування пробіотиків, а також окреме вивчення ефективності і безпеки пробіотиків у популяції надзвичайно недоношених дітей з масою тіла при народженні < 1000 г.

Збагачення ГМ або молочних сумішей синтетичними олігосахаридами в перспективі може стати рутинною практикою у виходжуванні передчасно народжених немовлят. Однак під час застосування антибактеріальної терапії широкого спектру частково втрачається позитивний ефект пробіотиків [60], оскільки антибіотики пригнічують ріст мікробіоти травного каналу. Це потребує врахування під час подальших досліджень та розробки рекомендацій з використання пробіотиків у передчасно народжених немовлят, зокрема, у відділеннях інтенсивної терапії.

Висновки

Імунне харчування відіграє важливу роль у профілактиці захворювань, пов'язаних з незрілістю травного каналу. Оптимальним продуктом харчування передчасно народжених немовлят є нативне материнське ГМ, частковою альтернативою якому може бути донорське ГМ. Використання окремих біологічно-активних компонентів ГМ, як-от лактоферину, може сприяти зниженню частоти окремих захворювань, пов'язаних з незрілістю шлунково-кишкового тракту. Проте пробіотики залишаються перспективними засобами імуномодуляції травного каналу передчасно народжених немовлят, однак їх ефективність і безпека вимагають додаткового вивчення. Ранній початок ентерального харчування, особливо ГМ, та скоріше збільшення його об'єму зменшують ризик виникнення пізніх інфекцій та асоційованих з ними захворюваності та смертності, а також сприяють постнатальній адаптації незрілого травного каналу передчасно народженої дитини.

Література

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011[cited 2021 Jan 20];364(3):255-64. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1005408?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed doi: 10.1056/NEJMra1005408.
2. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: A systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr* [Internet]. 2017[cited 2021 Jan 12];17(1):105. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-017-0847-3>
3. Patel RM, Kandefers S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Lupton AR, et al. Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med*. 2015;372(4):331-40. doi: 10.1056/NEJMoa1403489.
4. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkrantz RA, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285-91. doi: 10.1542/peds.110.2.285.
5. Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, Lien R, Huang HR, Chiang MC, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2014[cited 2021 Jan 19];33(1):e7-13. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Abstract/2014/01000/Incidence,_Clinical_Characteristics_and_Risk.8.aspx
6. Greenberg RG, Kandefers S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF, et al. Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants: 2000-2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):774-9. doi: 10.1097/INF.0000000000001570.
7. Hickey M, Georgieff M, Ramel S. Neurodevelopmental outcomes following necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(6):426-32. doi: 10.1016/j.siny.2018.08.005.
8. Mara MA, Good M, Weitkamp J-H. Innate and adaptive immunity in necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(6):394-9. doi: 10.1016/j.siny.2018.08.002.
9. Hackam DJ, Good M, Sodhi CP. Mechanisms of gut barrier failure in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors throw the switch. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2013;22(2):76-82. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.003.
10. Hackam DJ, Sodhi CP, Good M. New insights into necrotizing enterocolitis: From laboratory observation to personalized prevention and treatment. *J Pediatr Surg*. 2019;54(3):398-404. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.06.012.

11. Sampah MES, Hackam DJ. Dysregulated Mucosal Immunity and Associated Pathogenesis in Preterm Neonates. *Front Immunol*[Internet]. 2020[cited 2021 Feb 5];11:899. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00899/full>
12. Gregory KE, Walker WA. Immunologic Factors in Human Milk and Disease Prevention in the Preterm Infant. *Curr Pediatr Rep* [Internet]. 2013[cited 2021 Jan 26];1(4): 10.1007/s40124-013-0028-2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3877694/>
13. Meyer MP, Chow SSW, Alsweller J, Bouchier D, Broadbent R, Knight D, et al. Probiotics for Prevention of Severe Necrotizing Enterocolitis: Experience of New Zealand Neonatal Intensive Care Units. *Front Pediatr*[Internet]. 2020[cited 2021 Jan 12];8:119. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00119/full>
14. Menon G, Williams TC. Human milk for preterm infants: why, what, when and how? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(6):F559-62. doi: 10.1136/archdischild-2012-303582.
15. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The Effect of Maternal Milk on Neonatal Morbidity of Very Low-Birth-Weight Infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(1):66-71. doi: 10.1001/archpedi.157.1.66.
16. Moro GE, Arslanoglu S, Bertino E, Corvaglia L, Montirosso R, Picaud J-C, et al. XII. Human Milk in Feeding Premature Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(S16-9). doi: 10.1097/01.mpg.0000471460.08792.4d.
17. Haiden N, Ziegler EE. Human Milk Banking. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(S2):8-15. doi: 10.1159/000452821.
18. Jain L, Vidyasagar D, Xanthou M, Ghai V, Shimada S, Blend M. In vivo distribution of human milk leucocytes after ingestion by newborn baboons. *Arch Dis Child*. 1989;64(7):930-3. doi: 10.1136/adc.64.7_spec_no.930.
19. Ewaschuk JB, Unger S, O'Connor DL, Stone D, Harvey S, Clandinin MT, et al. Effect of pasteurization on selected immune components of donated human breast milk. *J Perinatol* [Internet]. 2011;31(9):593-8. doi: 10.1038/jp.2010.209.
20. Contador R, Delgado-Adámez J, Delgado FJ, Cava R, Ramírez R. Effect of thermal pasteurisation or high pressure processing on immunoglobulin and leukocyte contents of human milk. *Int Dairy J* [Internet]. 2013[cited 2021 Jan 18];32(1):1-5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0958694613000733>
21. Goelz R, Hihn E, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Poets C, et al. Effects of Different CMV-Heat-Inactivation-Methods on Growth Factors in Human Breast Milk. *Pediatr Res* [Internet]. 2009;65(4):458-61. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181991f18.
22. Untalan PB, Keeney SE, Palkowetz KH, Rivera A, Goldman AS. Heat Susceptibility of Interleukin-10 and Other Cytokines in Donor Human Milk. *Breastfeed Med*. 2009;4(3):137-44. doi: 10.1089/bfm.2008.0145.
23. Bertino E, Coppa GV, Giuliani F, Coscia A, Gabrielli O, Sabatino G, et al. Effects of Holder Pasteurization on Human Milk Oligosaccharides. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(2):381-5. doi: 10.1177/039463200802100216.
24. Delgado FJ, Cava R, Delgado J, Ramírez R. Tocopherols, fatty acids and cytokines content of holder pasteurised and high-pressure processed human milk. *Dairy Sci Technol* [Internet]. 2014[cited 2021 Jan 18];94(2):145-56. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2F13594-013-0149-y>
25. Lönnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1537S-43. doi: 10.1093/ajcn/77.6.1537S.
26. Peila C, Moro G, Bertino E, Cavallarin L, Giribaldi M, Giuliani F, et al. The Effect of Holder Pasteurization on Nutrients and Biologically-Active Components in Donor Human Milk: A Review. *Nutrients* [Internet]. 2016[cited 2021 Jan 28];8(8):477. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/8/8/477>
27. Henderson G, Anthony M, McGuire W, Quigley M. Formula milk versus term human milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2001[update 2019 Jul 19; cited 2020 Dec 26]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002971/information?cookiesEnabled#whatsNew> doi:10.1002/14651858.
28. Miller J, Tonkin E, Damarell R, McPhee A, Sukanuma M, Sukanuma H, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients* [Internet]. 2018[cited 2021 Feb 18];10(6):707. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/6/707>
29. Cañizo Vázquez D, Salas García S, Izquierdo Renau M, Iglesias-Platas I. Availability of Donor Milk for Very Preterm Infants Decreased the Risk of Necrotizing Enterocolitis without Adversely Impacting Growth or Rates of Breastfeeding. *Nutrients* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 14];11(8):1895. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/8/1895>
30. Moles L, Manzano S, Fernández L, Montilla A, Corzo N, Ares S, et al. Bacteriological, Biochemical, and Immunological Properties of Colostrum and Mature Milk From Mothers of Extremely Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(1):120-6. doi: 10.1097/MPG.0000000000000560.
31. Araújo ED, Gonçalves AK, Cornetta M da C, Cunha H, Cardoso ML, Morais SS, et al. Evaluation of the secretory immunoglobulin A levels in the colostrum and milk of mothers of term and pre-term newborns. *Braz J Infect Dis*. 2005;9(5):357-62.
32. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. *J Perinatol* [Internet]. 2009;29(1):1-7. doi: 10.1038/jp.2008.130.
33. Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018[cited 2021 Feb 7];9(9):CD011921. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011921.pub2/full?cookiesEnabled>
34. Martín-Álvarez E, Diaz-Castro J, Peña-Caballero M, Serrano-López L, Moreno-Fernández J, Sánchez-Martínez B, et al. Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2021 Feb 3];12(2):413. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/413>
35. Foster JP, Seth R, Cole MJ. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016[cited 2021 Feb 5];4(4): CD001816. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001816.pub3/full?cookiesEnabled>
36. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020[cited 2021 Feb 6];1(1):CD000361. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000361.pub4>
37. Legrand D. Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. *J Pediatr* [Internet]. 2016;173:S10-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.071.
38. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017[cited 2021 Feb 15];6(6): CD007137. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007137.pub5>
39. Griffiths J, Jenkins P, Vargova M, Bowler U, Juszcak E, King A, et al. Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10170):423-33. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32221-9.
40. Tarnow-Mordi WO, Abdel-Latif ME, Martin A, Pammi M, Robledo K, Manzoni P, et al. The effect of lactoferrin supplementation on death or major morbidity in very low birthweight infants (LIFT): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4(6):444-54. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30093-6.
41. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2020[cited 2021 Jan 12];3(3):CD007137. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007137.pub6/full?cookiesEnabled>
42. Manzoni P, Militello MA, Rizzollo S, Tavella E, Messina A, Pieretto M, et al. Is Lactoferrin More Effective in Reducing Late-Onset Sepsis in Preterm Neonates Fed Formula Than in Those Receiving Mother's Own Milk? Secondary Analyses of Two Multicenter Randomized Controlled Trials. *Am J Perinatol*. 2019;36(S02):S120-5. doi: 10.1055/s-0039-1691807.
43. Dermyshe E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, et al. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. *Neonatology* [Internet]. 2017[cited 2021 Feb 15];112(1):9-23.

Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/454668>

44. Costa RL, Moreira J, Lorenzo A, Lamas CC. Infectious complications following probiotic ingestion: a potentially underestimated problem? A systematic review of reports and case series. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2018[cited 2021 Jan 12];18(1):329. Available from: <https://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-018-2394-3>
45. Sharma P, Tomar SK, Goswami P, Sangwan V, Singh R. Antibiotic resistance among commercially available probiotics. *Food Res Int*. 2014;57:176-95. doi: 10.1016/j.foodres.2014.01.025.
46. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020[cited 2021 Feb 7];10: CD005496. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005496.pub5>
47. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):664-80. doi: 10.1097/MPG.0000000000002655.
48. Watson D, O'Connell Matherway M, Schoterman MHC, van Neerven RJJ, Nauta A, van Sinderen D. Selective carbohydrate utilization by lactobacilli and bifidobacteria. *J Appl Microbiol* [Internet]. 2013;114(4):1132-46. doi: 10.1111/jam.12105.
49. Shoaf K, Mulvey GL, Armstrong GD, Hutkins RW. Prebiotic Galactooligosaccharides Reduce Adherence of Enteropathogenic *Escherichia coli* to Tissue Culture Cells. *Infect Immun*. 2006;74(12):6920-8. doi: 10.1128/IAI.01030-06.
50. Vogt LM, Meyer D, Pullens G, Faas MM, Venema K, Ramasamy U, et al. Toll-Like Receptor 2 Activation by β 2 \rightarrow 1-Fructans Protects Barrier Function of T84 Human Intestinal Epithelial Cells in a Chain Length-Dependent Manner. *J Nutr*. 2014;144(7):1002-8. doi: 10.3945/jn.114.191643.
51. Chi C, Buys N, Li C, Sun J, Yin C. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(5):657-70. doi: 10.1038/s41430-018-0377-6.
52. Dahl C, Stigum H, Valeur J, Iszatt N, Lenters V, Peddada S, et al. Preterm infants have distinct microbiomes not explained by mode of delivery, breastfeeding duration or antibiotic exposure. *Int J Epidemiol*. 2018;47(5):1658-69. doi: 10.1093/ije/dyy064.
53. Jantscher-Krenn E, Zherebtsov M, Nissan C, Goth K, Guner YS, Naidu N, et al. The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotizing enterocolitis in neonatal rats. *Gut*. 2012;61(10):1417-25. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301404.
54. Bode L. Human milk oligosaccharides in the prevention of necrotizing enterocolitis: A journey from in vitro and in vivo models to mother-infant cohort studies. *Front Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2021 Feb 8];6:385. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00385/full>
55. Van Niekerk E, Autran CA, Nel DG, Kirsten GF, Blaauw R, Bode L. Human Milk Oligosaccharides Differ between HIV-Infected and HIV-Uninfected Mothers and Are Related to Necrotizing Enterocolitis Incidence in Their Preterm Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Nutr*. 2014;144(8):1227-33. doi: 10.3945/jn.113.187799.
56. Salas AA, Kabani N, Travers CP, Phillips V, Ambalavanan N, Carlo WA. Short versus Extended Duration of Trophic Feeding to Reduce Time to Achieve Full Enteral Feeding in Extremely Preterm Infants: An Observational Study. *Neonatology*. 2017;112(3):211-6. doi: 10.1159/000472247.
57. Abbott J, Berrington J, Bowler U, Boyle E, Dorling J, Embleton N, et al. The Speed of Increasing milk Feeds: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr* [Internet]. 2017[cited 2021 Jan 28];17(1):39. Available from: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-017-0794-z>
58. Escuder-Vieco D, Espinosa-Martos I, Rodríguez JM, Fernández L, Pallás-Alonso CR. Effect of HTST and Holder Pasteurization on the Concentration of Immunoglobulins, Growth Factors, and Hormones in Donor Human Milk. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Dec 27];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02222/full>
59. Lewis ZT, Shani G, Masarweh CF, Popovic M, Frese SA, Sela DA, et al. Validating bifidobacterial species and subspecies identity in commercial probiotic products. *Pediatr Res*. 2016;79(3):445-52. doi: 10.1038/pr.2015.244.
60. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation in preterm neonates: Updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2013;32(6):958-65. doi: 10.1016/j.clnu.2013.05.009.

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУННОГО ПИТАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ

Д.С. Добрик, Д.А. Добрянский

Львовский национальный университет
имени Данила Галицкого
(г. Львов, Украина)

Резюме. Со снижением смертности преждевременно рожденных детей от респираторного дистресс-синдрома все более актуальными становятся другие медицинские проблемы, связанные с преждевременным рождением, в частности НЭК и сепсис. Хотя патогенез этих заболеваний остается недостаточно изученным и понятным, одним из ведущих факторов риска является незрелость иммунной системы, что определяет склонность недоношенных младенцев к возникновению чрезмерной воспалительной реакции и нарушению процессов формирования «здоровой» микробиоты пищеварительного канала. Вскармливание грудным молоком матери обеспечивает защитный эффект благодаря широкому спектру иммунологически активных компонентов этого уникального пищевого продукта. Современные данные свидетельствуют, что лучшей альтернативой молоку матери является донорское ГМ, поскольку использование молочных смесей прежде всего ассоциируется с повышением риска возникновения НЭК. Отдельное применение у чрезвычайно недоношенных младенцев таких иммунологических компонентов ГМ, как лактоферрин

OPPORTUNITIES AND PERSPECTIVES OF IMMUNE NUTRITION IN PRETERM INFANTS

D.S. Dobryk, D.O. Dobryanskyy

Danylo Halytsky
Lviv National Medical University
(Lviv, Ukraine)

Summary. While mortality associated with respiratory distress syndrome in premature infants has been reduced, other morbidities associated with preterm birth, including necrotizing enterocolitis (NEC) and sepsis, are becoming more relevant. Although the pathogenesis of these diseases remains incompletely defined and understood, one of the leading risk factors is the immaturity of the immune system, which determines the tendency of premature infants to develop excessive inflammatory response and disruption of the formation of "healthy" gut microbiota. Breastfeeding provides a protective effect due to the wide range of immunologically active components of this unique product. Current data suggest that donor milk is the best alternative to native breast milk, as the use of the formula is primarily associated with an increased risk of NEC. The use of individual immunological components of breast milk, such as lactoferrin or immunoglobulins, does not reduce the incidence of this disease. At the same time, lactoferrin may reduce the incidence of late-onset sepsis. Pro- and prebiotics have better evidence for the prevention of these diseases, however, questions remain about the

или иммуноглобулины, не снижает вероятность возникновения данного заболевания. В то же время назначение лактоферрина может снизить частоту позднего сепсиса. Про- и пребиотики имеют лучшую доказательную базу относительно профилактики данных заболеваний, однако остаются открытыми вопросы выбора эффективных штаммов, дозировки, продолжительности и безопасности их применения, особенно в популяции чрезвычайно недоношенных детей с массой тела при рождении <1000 г. Результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на то, что олигосахариды ГМ могут защищать от НЭК, однако нужны более надежные доказательства их эффективности, так же, как и решение технологических проблем, связанных с синтезом отдельных олигосахаридов и их применением в качестве отдельных пищевых добавок. Клиническая практика, направленная на помощь матерям в сцеживании молока и улучшении лактации для оптимального вскармливания детей ГМ, раннее начало и более быстрое увеличение суточного объема энтерального питания на сегодняшний день являются ключевыми пищевыми методами профилактики НЭК и поздних инфекций у преждевременно рожденных младенцев.

Ключевые слова: иммунное питание; некротирующий энтероколит; неонатальный сепсис; преждевременно рожденные дети.

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович
– доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: S-4134-2016

ScopusAuthorID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

© Д.С. Добрик, Д.О. Добрянський, 2021

Контактная информация:

Добрянский Дмитрий Александрович
- доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии №2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины (г. Львов, Украина).

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: S-4134-2016

ScopusAuthorID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

© D.S. Dobryk, D.O. Dobryansky, 2021

choice of the most effective strains, dosage, duration, and safety of their use, especially in extremely premature infants with a birth weight <1000 g. Combined data from experimental and clinical studies indicate that human milk oligosaccharides may protect against NEC, however, more reliable evidence of their effectiveness is needed, as well as the solution of technological problems associated with the synthesis of individual oligosaccharides and their use as individual supplements. For today, clinical practices to ensure mothers are optimally supported to express their own breast milk in order to optimize breastfeeding, early enteral feeding, and faster increase in daily feeds are key nutritional methods to prevent NEC and late infections in preterm infants.

Key words: immune nutrition; necrotizing enterocolitis; neonatal sepsis; preterm infants.

Contact Information:

Dmytro Dobryansky - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

Надійшло до редакції 12.01.2021 р.
Підписано до друку 20.02.2021 р.