

УДК: 616.831:612.015]-053.31-02:577.112]-039.72
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.4

СКЛАД ТІЛА ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ТЛІ ПІДВИЩЕНОГО СПОЖИВАННЯ БІЛКА У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

І. О. Анікін, Л. С. Стрижак

Запорізький державний медико-фармацевтичний
університет (м. Запоріжжя, Україна)

Резюме

У дослідженні вивчали результати впливу підвищеної дози протеїнів та L-карнітину в програмі харчування доношених новонароджених із захворюваннями перинатального періоду на покращення результатів фізичного розвитку, зміни складу тіла та на показники лікування у стаціонарі.

Мета – оцінити вплив короткотривалого підвищеного споживання білка доношеними новонародженими та дози L-карнітину на формування складу тіла та основні показники фізичного розвитку дітей.

Матеріал і методи дослідження. Для перевірки запропонованої гіпотези харчування новонароджених досліджено показники життя 59 доношених дітей, яких рандомізовано на дві групи. Перша група ($n = 30$) отримувала стандартне харчування молоком матері (СХ) або формулою, друга група ($n = 29$) отримувала фортифікований білковою добавкою харчовий продукт (ГЗ) та дозую L-карнітину протягом перебування у лікарні. На початку і в кінці лікування вивчали фізичний розвиток дітей та склад тіла за допомогою біоелектричного імпедансу.

Протокол дослідження узгоджено та схвалено регіональною Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Дослідження виконано із дотриманням морально-етичних норм згідно правил IGH/GCP, Гельсінської декларації (1964 з доповненнями 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 р.р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавства України. Інформована письмова згода була отримана від батьків пацієнтів перед початком дослідження.

Всі статистичні аналізи проводилися з використанням програмного забезпечення Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (№ ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (№ ліцензії 00331-10000-00001-AA404). Визначення вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин проводили, використовуючи непараметричні методи статистичного аналізу: критерій Манна – Вітні (U) для непов'язаних груп і критерій знаків Вілкоксона (T) для пов'язаних груп. Статистична значущість визначалася, як $p < 0,05$.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідницької роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДЗ «Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України» – «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетиологічних уражень головного мозку, кишково-шлункового тракту, нирок у новонароджених та дітей старшого віку», № держреєстрації 0118U007142.

Результати дослідження. Немовлята обох груп мали рівнозначні характеристики маси, довжини та обводу голови на початку дослідження. Пропорції немовлят обох статей відповідали межах 50 %-го перцентилу. У цілому, запропонована стратегія харчування сприяла кращим показникам фізичного розвитку малюків та статистично вірогідному, більш швидкому відновленню маси тіла в групі фортифікації. Так, узагальнений показник маси тіла дітей групи ГЗ склав $3966,90 \pm 439,08$ г, порівняно з групою СХ $3554,62 \pm 452,28$ г, при $p = 0,0033$. У цілому, діти, які споживали більше білка, раніше переводилися з відділення інтенсивної терапії – 10,00 (8,00; 12,00) днів проти 12,00 (11,00; 16,00) днів, при $U = 235,00$; $p = 0,0024$; раніше виписувалися зі стаціонару – 21,00 (19,00; 27,00) днів проти 26,50 (22,00; 31,00) днів, при $U = 267,00$; $p = 0,0109$. Дана стратегія виявилася безпечною, що підтверджено нормальними рівнями фенілаланіну та сечовини на всіх етапах обстеження дітей. Аналіз складу тіла у відсотках виявив зростання з формуванням більшої кількості сухої маси у малюків, які харчувалися звичайно, без білкової фортифікації та додавання карнітину. Так, відсоток FFM у дітей при стандартному харчуванні складав в фіналі 84,71 (83,27; 85,47) %, проти FFM 83,09 (81,93; 83,96) % в групі ГЗ, при $U = 117,00$; $p = 0,0020$. На показник загальної когорті впливали зміни складу тіла, виявлені серед осіб жіночої статі: в ГЗ відсоток склав 82,21 (81,55; 83,10) % проти 84,71 (83,65; 85,30) % в групі СХ, при $U = 8,0$; $p = 0,0051$. Отже, підвищена доза протеїну у доношених дівчат, навіть при короткотривалій дозії, супроводжувалася більшим накопиченням жирової маси.

Висновки. Споживання більшої кількості протеїну та дози карнітину у доношених новонароджених, які перебували у відділенні інтенсивної терапії, сприяло кращому зростанню на тлі формування складу тіла з більшим вмістом жиру серед осіб жіночої статі, що є фактом обмеження застосування даної стратегії без більших, за кількістю спостережень, досліджень.

Ключові слова: склад тіла; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; новонароджений; діти; фізичний розвиток; біоелектричний імпеданс; грудне молоко.

Вступ

При наданні допомоги новонародженим у відділеннях інтенсивної терапії, окрім лікування станів перинатального періоду, значну увагу приділяють нутритивній підтримці. Метою харчування недоношених новонароджених є імітація внутрішньоутробного темпу росту, а після досягнення 36 тижнів постменструального віку – дотримання темпів росту доношеного малюка

на грудному вигодовуванні [1]. Оптиміальний фізичний розвиток дітей, народжених в термін, відповідає швидкому відновленню втраченої маси після народження та щоденного зростання, відповідно до стандарту. Доведеною стратегією, яка впливає на покращення фізичного розвитку дітей, є тактика забезпечення достатньою кількістю білка в грудному молоці або в формулі для годування як доношених, так і передчасно народжених

дітей. Екзогенні протеїни є есенціальним джерелом забезпечення незамінними амінокислотами для синтезу білка, необхідного для росту.

Проблема затримки фізичного розвитку в основному існує в групі дітей, які народилися з малою масою. Лише обмежена кількість досліджень присвячується пошуку оптимального споживання протеїну у доношених дітей, які в меншій кількості відносно передчасно народжених, мають захворювання перинатального періоду [2,3]. Це обумовлено відомими та достатньо вивченими факторами: порушенням внутрішньоклітинної передачі сигналів інсуліну, порушенням поглинання глюкози та зниженням рівня працездатності мітохондрій при критичних захворюваннях. Навіть у доношених дітей, які потребують інтенсивного догляду, подібні механізми сприяють підвищеному катаболізму білків і потребі у додатковій енергії для подолання захворювань та для забезпечення фізичного росту та розвитку [4,5]. Велика кількість обсерваційних досліджень та опитувань відносно харчування доношених малюків, які лікуються від критичних захворювань, демонструє, що призначене і фактично доставлене споживання макронутрієнтів, як правило, нижче відносно рекомендованих, а протягом госпіталізації кумулятивний дефіцит білка та енергії може сягати 40-45 % [4]. Важкість стану та харчова недостатність корелюють з тривалістю потреби в штучній вентиляції легенів. Наприклад, про подібну проблему звітує Канадська національна мережа відділень інтенсивної терапії [6].

Одним із методів запобігання цього дефіциту у народжених в термін є ранній початок парентерального живлення, але нещодавно мультицентрове дослідження довело можливі ризики такої стратегії з потенціальними негативними наслідками для цієї популяції, тому покращення наслідків ентерального харчування досі є актуальним [7]. Ще однією стратегією, яка протягом останніх років стала предметом досліджень, є покращення результатів виходжування новонароджених шляхом дотації L-карнітину в програмі нутритивної підтримки. Він відіграє важливу роль у окисленні жирних кислот шляхом полегшення транспортування довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану. Отримана енергія може сприяти покращенню синтезу протеїнів. Карнітин є умовно незамінною поживною речовиною, яка міститься в жіночому молоці і додається до дитячої формули. Останнім часом з'явилися дані щодо позитивної кореляції між споживанням карнітину та розміром головного мозку і фізичним розвитком дітей [8]. Досліджень у народжених в термін, які потребували інтенсивної терапії, майже не проводилося, але відсутність достатнього харчування доношених дітей в перші тижні життя сприяє накопиченню вторинного дефіциту карнітину.

Під час критичної хвороби протеоліз посилюється. Вивільнення цитокінів, кортизолу і гормону росту сприяють деградації скелетних м'язів таким чином, що специфічні амінокислоти можуть бути перенаправлені та використані як субстрати для синтезу додаткової енергії в печінці. Це може відігравати важливу роль у затримці росту немовлят з обмеженими запасами білка та енергії або у разі із затримкою її надходження зовні [4]. Досягти

збільшення маси в когорті передчасно народжених дітей можна за допомогою поточних формул та шляхом збагачення жіночого молока, але існують ризики, що збільшення маси буде відбуватися за рахунок жирової частини та зменшення «сухої маси» та не буде відповідати еталонним графікам росту новонароджених [9-11].

Таким чином, точна оцінка складу тіла новонароджених має важливе значення для визначення, прогнозу та наслідків харчування з метою розробки оптимальних стратегій годування. Звичайні методи, які використовуються в клінічних умовах для оцінки фізичного розвитку та складу тіла у дітей, значною мірою базуються на антропометричних вимірюваннях (таких як довжина, маса, товщина шкірної складки). Для точної оцінки складу тіла немовлят стандартно використовують індекс маси тіла (ІМТ) [13]. ІМТ відображає масу жиру (FM) і безжирову масу (FFM) як одне значення. Точні методи аналізу складу тіла у новонароджених включають: плетизмографію з витісненням повітря (ADP), метод ізотопів, розведених у воді (TBW), аналіз біоелектричного імпедансу (BIA), двоенергетичну рентгівську абсорбціометрію (DXA) і магнітно-резонансну томографію (МРТ). Кожен пройшов перевірку як доступний спосіб визначення складу тіла новонародженого, хоча жоден з них не дозволяє отримати найбільш точні дані [14-18]. До того, всі методи, окрім BIA, не можуть бути реалізовані у відділеннях інтенсивної терапії у новонароджених з критичними захворюваннями перинатального періоду. Останній, оснований на змінах електропровідності тканин, є швидким, з відносно низькою вартістю, а обстеження за допомогою BIA може бути використано у будь-якого пацієнта [19].

Мета дослідження. Оцінити вплив короткотривалого підвищеного споживання білка доношеними новонародженими та дотації L-карнітину на формування складу тіла та основні показники фізичного розвитку дітей.

Матеріал та методи дослідження

При плануванні дослідження висунуто гіпотезу, що раннє призначення гарантовано більшої дотації білка (відносно звичайного споживання в програмі інтенсивної терапії) та додавання L-карнітину в програмі харчування доношених новонароджених, які мають критичні захворювання, дозволить покращити показники фізичного розвитку малюків. Додатково ми припустили, що збільшення маси тіла при підвищеному споживанні протеїну буде супроводжуватись зменшенням вмісту жирової тканини – fat mass (FM), за рахунок збільшення «сухої» маси тіла – fat-free mass (FFM).

Учасники дослідження знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні. Центр надає третинну допомогу немовлятам, доставленим із медичних закладів Запорізької області або міста Запоріжжя другого рівня надання допомоги, та є клінічною базою Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Проводилось проспективне, рандомізоване, контрольоване дослідження, до якого залучалися діти різних термінів гестації – від 24 до 42 тижнів при народженні. Шляхом стратифікації дітей поділено на 4 групи за сту-

пенем зрілості. Дана публікація присвячена групі дітей, народжених у термін. У період із 2017 року до 2020 року відібрано 59 немовлят, народжених у терміні від 37 до 41 тижня. Дітей евакуйовано із пологових будинків та госпіталів в критичному стані. Універсальним критерієм залучення у дослідження була потреба в подовженій штучній вентиляції легень більше 72 годин у зв'язку з критичними захворюваннями перинатального періоду. Інтенсивна терапія проводилась згідно існуючих протоколів МОЗ України та міжнародних стандартів з допомоги новонародженим.

До критеріїв виключення відносили дітей, замалих та великих щодо терміну гестації (оцінка проводи-

лася з використанням номограм фізичного розвитку плодів Fenton 2013 [20]), дітей з вродженими вадами розвитку, які потребували хірургічного лікування, малюків з вродженими порушеннями метаболізму, хромосомними аномаліями, та з термінальними стадіями захворювання печінки. Так, на етапі обстеження включено 63 дитини, але в подальшому виведено із дослідження 4-х малюків у зв'язку з вродженою вадою серця з хірургічною корекцією (1), розвитком термінальної поліорганної недостатності (1), дві дитини при антропометрії віднесені до великих щодо терміну гестації (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн та організація дослідження

За дизайном усіх немовлят рандомним шляхом поділили на 2 групи за методом випадкових чисел, генерованих у програмі Statistica. До групи стандартного харчування включено 30 (50 %) дітей, які отримували переважно грудне молоко. На етапі початкового надання допомоги малюки отримували зондове харчування, при відновленні ковтання отримували годування грудьми або з пляшечки. Об'єм харчування збільшували щодня поступово, користуючись клінічними ознаками толерантності до їжі.

У досліджуваній групі (29 дітей) використовували дотацію протеїну, до рівню споживання 3,5 г/кг/добу, яку проводили з використанням білкового фортифікатора, що є гідролізатом казеїну. Фортифікацію розпочинали при ентеральному засвоєнні об'єму приблизно 80-90 мл/кг/добу. Необхідну дозу збагачувача розраховували щоденно, додаючи необхідну кількість у молоко або формулу для годування. Для розрахунку використовували усереднені дані щодо вмісту протеїну у грудному молоці жінок, які народили в термін, та вміст білка, згідно інструкції у випадку годування формулою [21]. Зазвичай добова кількість фортифікатора рівномірно розподілялась по всіх порціях при зондовому годуванні та в 4 порції при самостійному ковтанні. Додатково використовували введення препаратів L-карнітину для профілактики зростання дефіциту карнітину у добовій дозі 50 мг/кг/добу діючої речовини до моменту виписки зі стаціонару. Доки дитина не починала отримувати достатній об'єм ен-

терального харчування, L-карнітин вводили у вигляді інфузії, додаючи добову дозу у підготовлену суміш рідини та електролітів, яку вводили протягом доби з рівномірною швидкістю. Ентеральне введення карнітину розпочинали, коли об'єм харчування сягав 90-100 мл/кг/добу. Добову дозу карнітину вводили у три прийоми, шляхом додавання в формулу для харчування або грудне молоко.

Проводили оцінку фізичного розвитку малюків в день народження та далі щотижня, або в день виписки з лікарні. Застосовували вимірювання основних антропометричних показників (маса тіла, обвід голови, довжина тіла). Всі процедури вимірювання стандартизовані згідно рекомендацій ВООЗ [22]. Заміри проводили двічі, двома фахівцями, незалежно один від одного. Маса вимірювали з точністю до 5 г на каліброваних електронних вагах. Якщо різниця між двома вимірами перевищувала для маси 50 г, довжини 0,7 см, а обвід голови 0,5 см, то обидва співробітники повторювали вимірювання.

Отримані дані співставлялися з номограмами фізичного розвитку Фентона та проводився порівняльний аналіз між групами. Додатково проводили комплексну оцінку соматичного та неврологічного статусу малюків. Вивчали біохімічний профіль новонароджених щотижнево. Дослідження вільного плазматичного карнітину та рівень фенілаланіну вивчали на початку обстеження та в останній тиждень лікування дітей за допомогою методу рідинної хроматографії-мас-спектрометрії (LC MS-Agilent 1260 Infinity HPLC System, США).

Варіабельність складу тіла новонароджених вивчали за допомогою методу вимірювання біоелектричного імпедансу (BIA). Вимірювання імпедансу проводили водночас з антропометрією. Для імпедансного аналізу користувалися приладом Bodystat® 1500MDD, Bodystat Ltd, острів Мен, Великобританія, та спеціальних одно-разових електродів того самого виробника (Bodystat Electrode Pads). Інструмент автоматично виконує калібрування під час кожного вимірювання. Новонародженим у лежачому положенні прикріплювали по два електроди: на тильну поверхню кисті та стопи справа. Вимірювання проводили при частоті сигналу $f = 50 \text{ KHz}$, амплітуда електричного струму 200 мікро-ампер, точність вимірювання складала $2 \pm \Omega$ (ohm). Індекс імпедансу (Impedance index – Ht^2/I , (cm^2/Ω) , як змінний показник (розраховується як зріст у квадратних сантиметрах, поділений на біоелектричний імпеданс в Ω), для кожного малюка розраховували окремо для оцінки FFM. Імпедансний аналіз, за допомогою аналогічних приладів, виявив діагностичні можливості у когортах новонароджених щодо вимірювання FM та FFM з високою точністю [19, 23, 24]. Порівняльний аналіз отриманих даних проводили на момент народження та на третій постнатальний тиждень, що співпадало з випискою більшості дітей групи, яка отримувала фортифікацію харчування.

У тексті й таблицях дані презентовані, як $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) у разі нормального розподілу ознаки, Me ($Q1$; $Q3$) (медіана вибірки із зазначенням інтерквартильного розмаху у вигляді верхнього (75 %) та нижнього (25 %) квартилів – при ненормальному розподілі. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків (n) у групі та частота у відсотках (%). Для оцінювання вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин між незалежними вибірками використовували непараметричні методи статистичного аналізу – критерій Манна–Уїтні (U). Критерій знаків Вілкоксона (T) застосовували для пов'язаних груп. Рівень $p < 0,05$ визначили як вірогідний у всіх тестах.

Протокол дослідження узгоджено та схвалено регіональною Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Дослідження виконано із дотриманням морально-етичних норм згідно правил IGH/GCP, Гельсінської декларації (1964 з доповненнями 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавства України. Інформована письмова згода була отримана від батьків пацієнтів перед початком дослідження.

Дослідження виконувалося в рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДЗ «Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України» – «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетіологічних уражень головного мозку, кишково-шлункового тракту, нирок у новонароджених та дітей старшого віку», № держреєстрації 0118U007142.

Всі статистичні аналізи проводилися з використанням програмного забезпечення Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (№ ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (№ ліцензії 00331-10000-00001-AA404).

Визначення вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин проводили, використовуючи непараметричні методи статистичного аналізу: критерій Манна – Вітні (U) для непов'язаних груп і критерій знаків Вілкоксона (T) для пов'язаних груп. Статистична значущість визначалася як $p < 0,05$.

Результати дослідження

У дослідження було включено 59 новонароджених, з них, 30 дітей – у групі стандартного харчування (СХ) і 29 дітей – у групі збагачення протеїном та карнітином (ГЗ). Особливості груп малюків наведені в таблиці 1. Залучені новонароджені були схожі за гестаційним віком та антропометричними характеристиками. У кожній групі переважали хлопчики – відповідно 70 та 62 %. Діти обох груп мали прояви гіпоксично-ішемічної енцефалопатії при народженні, яку первинно визначали за шкалою Сарнат. Незначний відсоток дітей народилися за допомогою кесаревого розтину, частота втручання не відрізнялася в підгрупах, та складала 16,67 % в групі СХ та 20,69 % в групі ГЗ, $p = 0,96$. Як і очікувалося, діти були співставні щодо захворювань перинатального періоду. Основною проблемою виявилась гіпоксично-ішемічна енцефалопатія помірного ступеню – 86,67 % та 86,21 %, без статистично значущої різниці. Основним продуктом годування дітей було грудне молоко, відповідно 86 % у групі СХ, та 90 % у групі ГЗ, $p = 0,69$.

Пропорції маси при народженні і окружності голови немовлят обох статей були в межах 50 %-го перцентилля. Для довжини тіла при народженні обидві когорти продемонстрували показники в межах < 90 %-го та > 50 %-го перцентилля, які статистично були рівнозначними (таблиця 1).

Поступове збільшення щоденного об'єму годування забезпечувало толерантність до харчового навантаження, яке відповідно в групах в кінці першого тижня життя складало: для ГЗ $141,81 \pm 20,18$ мл/кг/добу та для СХ $131,87 \pm 30,63$ мл/кг/добу, $p = 0,13$; на 14 добу: для ГЗ $163,43 \pm 9,46$ мл/кг/добу та для СХ $156,12 \pm 13,25$ мл/кг/добу, $p = 0,07$. Наведені дані вказують на добру толерантність до засвоєння їжі у народжених в термін, що дозволило проводити білкову фортифікацію протягом першого тижня після народження. Збільшення об'єму припиняли, коли кількість спожитого за добу складала 150-165 мл/кг. Парентеральне харчування з використанням ліпідних емульсій та амінокислот не проводили згідно зі стратегією, прийнятою у госпіталі [4,7].

У групі фортифікації, починаючи з 7 доби життя, вдалося забезпечити дотацію білка на рівні приблизно 3,5 г/кг/добу. Це відповідало нормам споживання білків для критично хворих доношених малюків (2,0-3,50 г/кг/добу), які перейшли в стабільну фазу «відновлення», згідно рекомендацій ESPGHAN 2021 [4]. При цьому рівень відхилення від середнього був низьким, що досягнуто завдяки автоматичному розрахунку харчування малюків. Так, на 14 та 21 добу, завдяки фортифікації, діти продовжували споживати білок відповідно 3,5 (3,4; 3,6) г/кг/добу та 3,5 (3,5; 3,5) г/кг/добу, а рівень протеїну спожитого за рахунок грудного молока або формули складав – 2,3 (2,3; 2,5) г/кг/добу та 2,4 (2,3; 2,6) г/кг/добу відповідно.

Таблиця 1

Демографічні та клінічні дані немовлят, залучених у дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Стандартне харчування (n = 30)	Група збагачення (n = 29)	p-рівень
Термін гестації, тижні	38,73 ± 1,26	39,00 ± 1,13	0,39
Маса при народженні, г	3265,13 ± 366,60	3452,24 ± 413,58	0,07
Довжина тіла, см	52,17 ± 2,32	53,16 ± 2,13	0,09
Обвід голови, см	34,27 ± 1,17	34,69 ± 1,01	0,14
Хлопчики, n (%)	21,00 (70,00 %)	18,00 (62,07 %)	0,53
Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині, бали	6,13 ± 1,72	5,69 ± 2,00	0,36
Оцінка за шкалою Апгар на п'ятій хвилині, бали	7,20 ± 1,71	6,76 ± 1,60	0,31
Кесарів розтин, n (%)	5,00 (16,67 %)	6,00 (20,69 %)	0,69
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, n (%)	26,00 (86,67 %)	25,00 (86,21 %)	0,96
Неонатальний сепсис, n (%)	1,00 (3,33 %)	2,00 (6,90 %)	0,54
Меконіальна аспірація, n (%)	3,00 (10,00 %)	2,00 (6,90 %)	0,68

Споживання білка малюками при стандартному харчуванні становило на 14 та 21 добу в середньому 2,35 (2,3; 2,5) г/кг/добу та 2,4 (2,3; 2,5) г/кг/добу, що також знаходилося в межах рекомендацій. При порівнянні споживання загальної кількості білків в стабільну фазу виходжування, слід зазначити, що статистично виявлена значна різниця між групами: 3,5 (3,4; 3,6) г/кг/добу, проти 2,35 (2,3; 2,5) г/кг/добу, при $U = 80,00$; $p = 0,0001$ на 14 добу життя, та 3,5 (3,5; 3,5) г/кг/добу, проти 2,4 (2,3; 2,5) г/кг/добу, при $U = 50,00$; $p = 0,0001$ на 21 день.

Підвищення споживання протеїнів не призводило до перевищення референтних показників фенілаланіну плазми крові. Міжнародна база даних, в яку надходять результати із 133 лабораторій, повідомляє про середній граничний рівень для фенілаланіну 130 мкмоль/л (діапазон значень 65-234 мкмоль/л). В нашому дослідженні середній рівень фенілаланіну у плазмі крові перед початком фортифікації складав 91,18 мкмоль/л (65,56; 112,61), наприкінці – 88,07 мкмоль/л (62,49; 112,40), при $U = 429,00$; $p = 0,76$. У жодного малюка не виявлено перевищення порогового рівню вищевказаної амінокислоти. Рівні сечовини не відрізнялися між групами як на першому тижні життя, так і при щотижневому контролі біохімічних показників. Так сечовина в плазмі крові дітей СХ складала 6,39(3,45;9,73) ммоль/л, проти показника в групі фортифікації 4,92(3,65;7,10) ммоль/л, при $U = 429,00$; $p=0,76$. На другому тижні виходжування ця тенденція зберігалась: в групі СХ 4,14(2,85;5,22) ммоль/л, проти 4,56(4,10;6,46) ммоль/л, при $U = 291,00$; $p=0,03$. Наприкінці лікування отримані дані остаточно вказували на безпеку використання запропонованої стратегії. Сечовина на третьому тижні лікування у новонароджених в групі з меншим споживанням протеїнів виявилася на рівні 3,39(2,71;4,55) ммоль/л, проти рівню сечовини у групі з дотацією на рівні 4,47(3,04;6,01) ммоль/л, $U = 376,00$; $p=0,2$.

У нашому дослідженні діти обох груп мали обмежені можливості щодо ентерального харчування протягом перших двох тижнів, отже не отримували дотації карнітину з молоком матері на необхідному рівні. Це, відповідно, збільшувало ризики вторинного дефіциту карнітину. Слід відмітити, що референтні значення вмісту вільного карнітину (ВК) у новонароджених

різняються. За результатами дослідження Н. Снасе нормальний рівень ВК у доношених сягає 46,41±20,73 мкмоль/л [25]. Інші автори вказують на граничні рівні вільного карнітину в межах 20-26 мкмоль/л, які можуть змінюватись протягом першого місяця життя, отже, протягом останніх років дані різняться. В одному обсерваційному дослідженні повідомляється, що гіпоксично-ішемічна енцефалопатія є доведеним фактором ризику вторинної карнітинової недостатності. В групі дітей з ГЕ виявлено статистично нижчий рівень карнітину, в порівнянні зі здоровими дітьми, який сягав 13,2±6,8 мкмоль/л [26]. Саме це спонукало нас запропонувати дотацію карнітину у досліджуваній групі. В результаті, в групі, яка не споживала профілактично карнітин, отримано рівень сироваткового карнітину нижче референтного значення на початку дослідження 13,67 мкмоль/л (10,08; 18,61) та нижче референтного значення перед випискою 24,97 мкмоль/л (18,99; 38,85). В групі збагачення первинно рівень карнітину також знаходився нижче референтного значення, який після дотації збільшився. Так, в останніх вимірах рівень вільного карнітину в середньому складав 96,18 мкмоль/л (76,33; 119,32), в перших зразках в цій групі – 24,17 мкмоль/л (20,22; 36,29), $U = 35,0000$; $p = 0,0001$. В групі стандартного харчування на початку дослідження та в останніх вимірах також отримано статистично достовірне збільшення рівню вільного карнітину. Це обумовлено надходженням карнітину з молоком матері.

Набір маси продемонстрував значні відмінності між двома групами (Рис. 2). Як видно на даному рисунку, хоча показник маси при народженні був вищим в групі, яка в подальшому отримувала більше білка, статистичної значущості це не мало. В подальшому, наприкінці першого тижня життя, крива набору маси тіла в групі стандартного харчування мала низхідний характер, за рахунок більшої втрати первинного показника. Натомість, група ГЗ демонструвала висхідну прибавку маси на тлі ранньої білкової фортифікації. Так, середній показник маси, без урахування статі на 7 день складав 3224,00 ± 419,64 г, в групі СХ, проти 3545,83 ± 405,39 г, в групі ГЗ, при $p = 0,004$. В подальшому зростання малюків в обох групах супроводжувалося стабільним збільшенням маси, відповідні криві росту

мали висхідний характер, паралельно 50%-го перцентилля, до моменту виписки з лікарні. На 21 добу життя зберігалася статистична різниця між групами для маси тіла: $3554,62 \pm 452,28$ г для групи СХ ($n = 26$) проти $3966,90 \pm 439,08$ г в групі ГЗ ($n = 20$), при $p = 0,003$.

Узагальнені дані (без урахування статі) продемонстрували, що немовлята в групі СХ спочатку втратили більше маси, а її відновлення було більш повільним в порівнянні з малюками групи ГЗ. Так, середнє від-

новлення маси в групі дотації протеїну відбувалося майже вдвічі швидше порівняно зі стандартним харчуванням, відповідно: 5,0 днів (1,0;8,0), проти 10,0 днів (8,0; 16,0), при $U = 173,00$; $p = 0,0002$. Звертає на себе увагу те, що це досягнуто на тлі однакових об'ємів харчування. Також, діти групи збагачення демонстрували статистично більшу щоденну прибавку маси: 24,76 г/кг/добу (14,2; 30,36), проти 18,62 г/кг/добу (12,5; 24,3), при $U = 263,00$; $p = 0,02$.

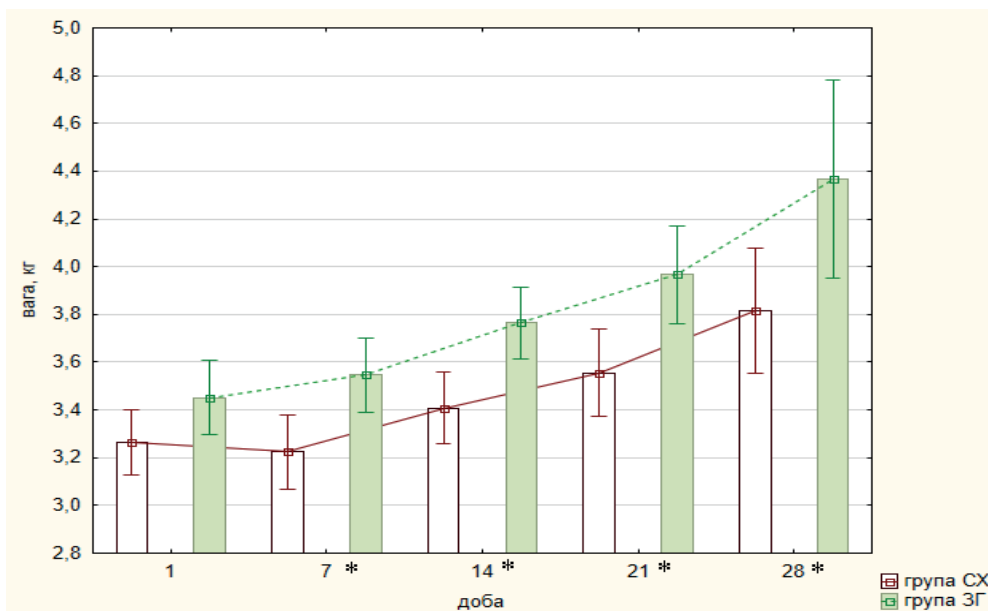


Рис. 2. Динаміка маси між групами

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами

Щодо динаміки зміни довжини тіла серед малюків, то вона мала подібний до маси характер, рис. 3. Аналіз виявив, що зріст малюків почав збільшуватись вже на першому тижні життя аж до 28 дня, статистично значимі відмінності почали з'являтися вже на 7 день. На 21 день спостереження, коли більшість дітей в групі збагачення була готова до виписки, показники

довжини тіла відповідно склали для груп СХ та ГЗ: $53,52 \pm 2,04$ см, проти $55,83 \pm 1,43$ см, при $p = 0,0001$. Показники фізичного розвитку малюків при оцінці за допомогою діаграм Фентона, адаптованих до 50 тижня скорегованого віку, демонстрували паралельний характер прибавки довжини тіла у малюків обох груп з першого тижня життя.

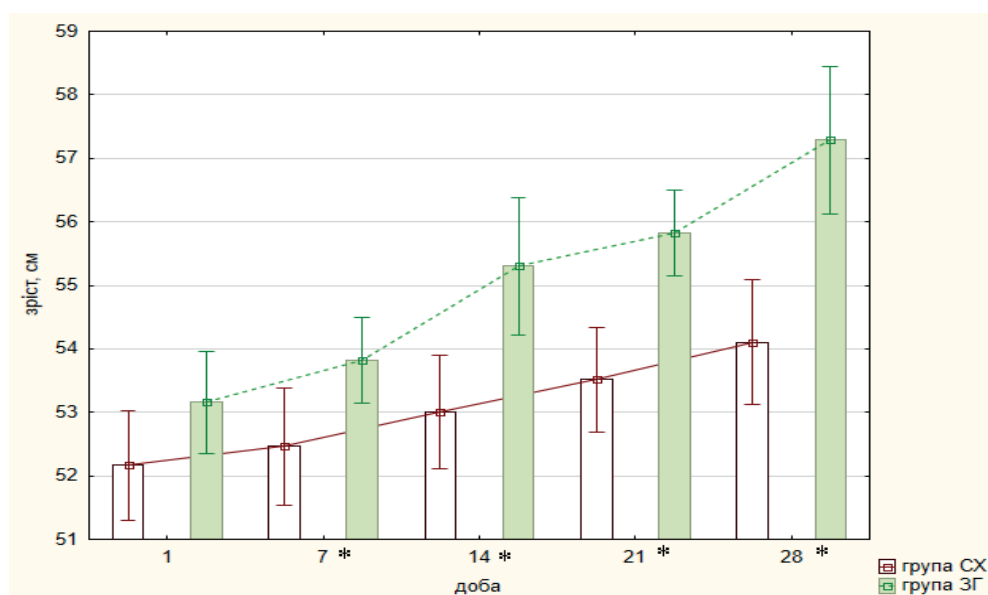


Рис. 3. Динаміка зростання довжини тіла.

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами

Таблиця 2

Динаміка зміни ВІА та «сухої маси» тіла серед новонароджених жіночої статі

Показник, одиниці вимірювання	Стандартне харчування (n=9) [#]	Група збагачення (n=11) [#]	p-рівень	U
Біоелектричний імпеданс, ohm, Me (Q1; Q3)				
при народженні	698,0 (603,0;756,0)	740,0 (705,0;789,0)	0,15	30,00
21 доба, або виписка [†]	562,0 (533,0;588,0)	646,0 (634,0;655,0)	0,003	10,00
Індекс імпедансу, cm ² /Ω, Me (Q1; Q3)				
при народженні	3,37 (2,49;3,44)	3,12 (2,76;3,17)	0,7	44,00
21 доба, або виписка [†]	3,91 (3,56;4,42)	3,95 (3,51;4,10)	0,82	46,00
Безжирова маса тіла (FFM), кг, Me (Q1; Q3)				
при народженні	2,51 (2,47;2,90)	2,86 (2,69;3,29)	0,11	28,00
21 доба, або виписка [†]	2,83 (2,74;2,9)	3,27 (3,00;3,54)	0,03	15,00
Безжирова маса тіла (FFM), %, Me (Q1; Q3)				
при народженні	84,58 (83,35;85,42)	82,99 (81,57;83,40)	0,07	25,00
21 доба, або виписка [†]	84,71 (83,65;85,30)	82,21 (81,55;83,10)	0,0051	8,00

Примітка: # – кількість дітей з 1 по 14 добу спостереження; † – кількість спостережень для дівчаток на 21-добу склала в групі СХ n = 8, в групі ГЗ n = 10;

Аналіз характеру зростання у осіб чоловічої статі продемонстрував відсутність відмінностей, виявлених у дівчат (таблиця 3).

При аналізі динаміки прибавки маси тіла виявилось, що хлопчики обох груп зростали приблизно однаково, та

на 21 добу життя показники не мали статистичної різниці, для групи СХ 3675,00 (3295,00; 4050,00) г (n = 18), проти середньої маси тіла в групі ГЗ 3960,00 (3721,00; 4340,00) г (n = 10), при U = 50,0; p = 0,06, хоча половина хлопчиків була виписана додому до третього тижня життя.

Таблиця 3

Динаміка зміни ВІА та «сухої маси» тіла серед новонароджених чоловічої статі

Показник, одиниці вимірювання	Стандартне харчування (n=21) [#]	Група збагачення (n=18) [#]	p-рівень	U
Біоелектричний імпеданс, ohm, Me (Q1; Q3)				
при народженні	684,0 (614,0;698,0)	643,5 (592,0;688,0)	0,27	149,50
21 доба, або виписка [†]	594,0 (541,0;623,0)	569,0 (548,0;594,0)	0,41	159,50
Індекс імпедансу, cm ² /Ω, Me (Q1; Q3)				
при народженні	3,06 (3,01;3,40)	3,42 (3,10;3,74)	0,17	139,50
21 доба, або виписка [†]	4,01 (3,61;4,22)	4,06 (3,92;4,70)	0,41	150,00
Безжирова маса тіла (FFM), кг, Me (Q1; Q3)				
при народженні	2,81 (2,69;2,97)	2,83 (2,73;3,15)	0,37	157,00
21 доба, або виписка [†]	3,10 (2,81;3,36)	3,11 (2,91;3,33)	0,04	47,00
Безжирова маса тіла (FFM), %, Me (Q1; Q3)				
при народженні	85,15 (85,00;84,38)	84,78 (84,75;83,77)	0,49	164,00
21 доба, або виписка [†]	84,61 (84,85;83,22)	83,68 (83,84;82,55)	0,19	62,00

Примітка: # – кількість дітей з 1 по 14 добу спостереження; † – кількість спостережень для хлопчиків на 21-добу склала в групі СХ n = 18, в групі ГЗ n = 10

Відповідно, не отримано статистично достовірних відмінностей для показників імпедансу та для показників, які характеризують склад тіла. Такий характер відмінностей формування складу тіла та зростання в залежності від статі, вплинув на результати, узагальнені для всієї когорти досліджуваних дітей. (Табл. 4)

Вочевидь, на характер відмінностей впливає сама різниця, яка виявлена серед новонароджених жіночої статі. Абсолютний показник «існої» маси тіла збільшувався пропорційно збільшенню маси тіла, та на 21 добу життя вірогідно був більшим в групі ГЗ. Показник загальної маси в групі ГЗ складав 3960,00 (3691,00; 4340,00) г, проти маси 3460,00 (3240,00; 3980,00) г

в групі СХ, при U = 131,5 p = 0,005, відповідно для FFM – 3,12 (2,98; 3,30) г, проти 2,87 (2,68; 3,09) г, при U = 137,0; p = 0,01. Аналіз складу тіла у відсотках виявив зростання з формуванням більшої кількості сухої маси у малюків, які харчувалися звичайно, без білкової фортифікації та додавання карнітину. Так відсоток FFM у дітей при стандартному харчуванні складав в фіналі 84,71 (83,27; 85,47) %, проти FFM 83,09 (81,93; 83,96) % в групі ГЗ, при U = 117,00; p = 0,002.

Намагаючись з'ясувати, чи змінювався склад тіла у новонароджених кожної групи після народження до моменту виписки, ми порівняли показники відсотку FFM, результати надано в таблиці 5.

Таблиця 4

Динаміка зміни ВІА та «сухої маси» тіла серед новонароджених без урахування статі

Показник, одиниці вимірювання	Стандартне харчування (n=30) [#]	Група збагачення (n=29) [#]	p-рівень	U
Біоелектричний імпеданс, ohm, Me (Q1; Q3)				
при народженні	686,0 (613,00;702,0)	680,0 (622,0;740,0)	0,57	397,50
21 доба, або виписка [†]	586,0 (540,00;623,0)	597,0 (563,0;650,0)	0,22	353,50
Індекс імпедансу, cm ² /Ω, Me (Q1; Q3)				
при народженні	3,08 (2,94;3,44)	3,20 (3,09;3,70)	0,42	381,50
21 доба, або виписка [†]	3,96 (3,56;4,28)	4,01 (3,68;4,37)	0,73	397,00
Безжирова маса тіла (FFM), кг, Me (Q1; Q3)				
при народженні	2,75 (2,51;2,96)	2,85 (2,70;3,15)	0,13	334,00
21 доба, або виписка [†]	2,87 (2,68;3,09)	3,12 (2,98;3,30)	0,01	137,00
Безжирова маса тіла (FFM), %, Me (Q1; Q3)				
при народженні	84,96 (83,79;85,45)	84,00 (83,03;85,01)	0,06	308,00
21 доба, або виписка [†]	84,71 (83,27;85,47)	83,09 (81,93;83,96)	0,002	117,00

Примітка: # – кількість дітей з 1 по 14 добу спостереження; † – кількість спостережень для на 21-добу склала в групі СХ n = 26, в групі ГЗ n = 20.

Таблиця 5

Порівняння FFM, %, серед новонароджених на початку дослідження та в фіналі всередині груп

Показник, одиниці вимірювання	При народженні		21 доба, або виписка		p-рівень	T
Дівчата СХ	84,58	(83,35; 85,42) (n=9)	84,71	(83,65; 85,30) (n=8)	0,66	-0,46
Хлопчики СХ	85,00	(84,38; 85,45) (n=21)	84,85	(83,22; 85,96) (n=18)	0,01	2,74
Загалом СХ	84,96	(83,79; 85,45) (n=30)	84,71	(83,27; 85,47) (n=26)	0,05	2,02
Дівчата ГЗ	82,99	(81,57; 83,40) (n=11)	82,21	(81,55; 83,10) (n=10)	0,03	2,62
Хлопчики ГЗ	84,75	(83,77; 86,01) (n=18)	83,84	(82,55; 84,05) (n=10)	0,01	3,17
Загалом ГЗ	84,00	(83,03; 85,01) (n=29)	83,09	(81,93; 83,96) (n=20)	0,0009	3,92

Як видно з наведених даних, зростання дітей, які харчувалися за стандартною програмою, не супроводжувалося змінами складу тіла, про що свідчить відсутність достовірної різниці вмісту безжирової маси на момент народження та наприкінці лікування. Навпаки, збільшене споживання білка призводило до зменшення кількості сухої маси тіла в відсотках відносно фактичної маси тіла, про що свідчать показники групи збагачення. Особливо звертає увагу те, що зменшення FFM у новонароджених, які отримували більше протеїну, не відрізнялось в залежності від статі.

У цілому, діти, які споживали більше білка, раніше переводилися з відділення інтенсивної терапії – 10,00 (8,00; 12,00) днів, проти 12,00 (11,00; 16,00) днів, при U = 235,00; p = 0,0024; раніше виписувались зі стаціонару – 21,00 (19,00; 27,00) днів проти 26,50 (22,00; 31,00) днів, при U = 267,00, p = 0,0109.

Обговорення. Представляємо результати дослідження групи доношених дітей, які показали дуже ранні відмінності в будові тіла, на момент закінчення лікування в стаціонарі. Діти потребували лікування у відділеннях інтенсивної терапії з приводу захворювань перинатального періоду. В результаті проведеного дослідження ми визначили, що доношені новонароджені, яких годували здебільшого грудним молоком, за стандартним підходом, наприкінці мали меншу кількість жирової маси, порівняно з групою

дітей, які отримували збільшене споживання протеїну протягом всього етапу виходжування. Останнє досягнуто фортифікацією грудного молока білковою добавкою та додаванням карнітину в програмі лікування. Зменшення кількості пісної маси тіла відбувалося на тлі кращих темпів фізичного розвитку групи збагачення, про що свідчили вірогідно більші антропометричні показники розвитку малюків групи фортифікації молока. Наше дослідження є одним із небагатьох, що оцінюють склад тіла у доношених новонароджених, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії.

Останніми роками багато дослідників вивчають гіпотезу, згідно якої підвищене споживання білка хворими та здоровими дітьми різних вікових груп сприятиме кращому фізичному розвитку, котрий буде супроводжуватись формуванням структури тіла переважно без жирової маси. В основному, дослідження проводилися у передчасно народжених дітей, яким більш притаманна затримка фізичного розвитку. Ames E. M. висунув гіпотезу, що формули, збагачені енергією та протеїном, зі збільшеним співвідношенням білка до енергії, покращує приріст «сухої» маси у передчасно народжених малюків [27]. Авторами проведено рандомізоване контрольоване дослідження, в якому годували недоношених дітей збагаченим молоком або формулою, до досягнення терміну 40 тижнів, після чого їх рандомізували на групу, яка отриму-

вала формулу для передчасно народжених, збагачену протеїном, або формулу для народжених у термін. Годування продовжували до 6 місяців, з подальшою оцінкою антропометричних показників та вивченням складу тіла шляхом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA). Діти, які отримували формулу з меншим вмістом протеїну, мали меншу кількість жирової маси, особливо хлопчики, без суттєвих відмінностей. Це робить результати даного дослідження схожими до нашого.

Нещодавно вивчено відмінності складу тіла у здорових доношених новонароджених, які протягом року отримували дієту, збагачену білками, з метою вивчення впливу на формування складу тіла в майбутньому [12]. В цьому багатоцентровому дослідженні порівнювали групи дітей, які протягом перших місяців життя отримували годування грудним молоком або формулою, яка містила підвищену (відносно еталону) кількість білків та збалансовану формулу для доношених дітей. Індекс маси тіла та антропометричні показники оцінювали у віці 1 рік, 2 роки та 6 років. Виявилось, що підвищене споживання протеїнів призводило до збільшення індексу маси тіла у віці 2 та 6 років у дітей, які отримували більше білка, та підвищувало скориговані шанси на ожиріння в 2,6 рази. Як відомо, це впливає на розвиток так званого «метаболічного синдрому» та має негативні наслідки [28]. Основною метою нашого дослідження було покращити результати перебування у стаціонарі шляхом зменшення часу перебування на ліжках, зменшення потреби в ШВЛ, що і було продемонстровано, але краще фізичне зростання з формуванням більшого відсотку жиру може бути обмеженням для впровадження цієї практики. Останнім часом багато досліджень, проведених у недоношених дітей довели, що підвищене споживання білка дозволяє досягти кращого зростання у цій групі, яке все ж таки відрізняється від розвитку доношених народжених без захворювань [4]. В катамнезі виявлено, що передчасно народжені мають менший зріст та масу, більше жирової тканини та відповідно більший індекс маси тіла. Але дослідження в когортах доношених дітей майже не проводилися, хоча певні субпопуляції доношених дітей з порушеною толерантністю до засвоєння харчування можуть продемонструвати додаткові харчові потреби [29, 30]. В той самий час опубліковано результати досліджень, які продемонстрували переваги підвищеного споживання протеїну на тлі фортифікації грудного молока. Magiani E. та співавт. довели, що більший вміст білка для харчування недоношених дітей сприяє кращому фізичному розвитку та кращим результатам неврологічного розвитку у майбутньому, але формування складу тіла у дітей не вивчалось в цій роботі [31].

Дослідження складу тіла у здорових народжених у термін дітей за допомогою DEXA є майже еталонним способом визначення складу тіла, але останнім часом з'явилося багато публікацій, які вказують на можливість біоелектричного імпедансу [23]. Порівняння BIA та DEXA проведено N. Q. Dung та співавт. В рандомізоване дослідження залучено 118 дітей (51 хлопчик, 67 дівчат), всі народилися передчасно в середній термін

30,1 ± 3,1 тижнів та масою тіла при народженні 1,26 ± 0,47 кг. Склад тіла виміряно при досягненні постменструального віку 38,6 ± 3,8 тижнів і при фактичній масі тіла 2,6 ± 0,54 кг за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії [24, 29]. Маса та зріст були зібрані разом із вимірюванням біоелектричного опору, для подальшого математичного розрахунку FFM. Для вивчення проведено множинний регресійний аналіз для оцінки прогнозування FFM при використанні індексу імпедансу (Ht^2/I , cm^2/Ω) та маси тіла. Більш потужні кореляційні зв'язки довели, що вага є більш ефективним предиктором FFM, ніж індекс імпедансу. Але у якості приліжкового моніторингу FFM запропоновано більше спиратися на варіабельність маси, ніж BIA, але взагалі точність розрахунку сухої маси майже дорівнювала еталону (DEXA), що і спонукало нас обрати цю методику. До того ж, інші автори з успіхом використовували цей простий та дешевий метод визначення складу тіла у своїх роботах [19, 23].

Як підсумок, ми хочемо зазначити, що харчування доношених дітей у відділеннях інтенсивної терапії грудним молоком із штучно підвищеним вмістом білка сприяє кращим показникам перебування в стаціонарі, що може мати певний економічний ефект, та кращим показникам фізичного розвитку, але така практика сприяє підвищенню вмісту жиру у малюків, за рахунок осіб жіночої статі, що впливає на загальний показник групи. Отримані результати можуть вплинути на майбутнє метаболічне програмування. Можливо, це пов'язано з певними обмеженнями нашого дослідження: малий розмір вибірки, використання біоімпедансного аналізу замість двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії, відсутність катамнестичного спостереження за дітьми.

Висновки

1. Споживання більшої кількості протеїну відносно еталонних потреб та дотація карнітину у доношених новонароджених, які перебували у відділенні інтенсивної терапії, сприяє кращому зростанню та супроводжується меншою тривалістю лікування в стаціонарі.

2. Збільшення маси тіла у дітей, які отримували дотацію протеїну більше відносно стандартного споживання, супроводжувалося збільшенням вмісту жирової тканини серед осіб жіночої статі відносно групи, яка харчувалася грудним молоком без фортифікації, що може мати вплив на метаболічне програмування в майбутньому.

3. Біоімпедансний аналіз є простим, неінвазивним методом визначення безжирової маси у доношених дітей, що повинно стати корисним інструментом для оцінки зміни складу тіла у відділенні по догляду за новонародженими.

4. Потрібні дослідження з більшою кількістю спостережень та катамнестичним обстеженням малюків. Наразі ми не можемо рекомендувати збільшувати кількість споживання протеїну доношеними новонародженими у відділеннях інтенсивної терапії.

Перспективи подальших досліджень: Для вивчення всіх наслідків доцільно провести дослідження, яке б передбачало катамнестичний аналіз фізичного

розвитку дітей, неврологічного розвитку, вивчення складу тіла та загальної захворюваності у грудному віці. Дослідження повинні визначити, чи є зміни складу тіла результатом лише харчування, або мають вплив генетичні фактори та інші фактори середовища.

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

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література:

1. Amisshah EA, Brown J, Harding JE. Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018[cited 2023 Oct 25];6(6): CD000433. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000433.pub2/full#0> doi: 10.1002/14651858.CD000433.pub2
2. Koletzko B, Godfrey KM, Poston L, Szajewska H, van Goudoever JB, de Waard M, et al. Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(2):93-106. doi: 10.1159/000496471
3. Hoogewerf M, Ter Horst HJ, Groen H, Nieuwenhuis T, Bos AF, van Dijk MWG. The prevalence of feeding problems in children formerly treated in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2017 May;37(5):578-584. doi: 10.1038/jp.2016.256.
4. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, Gerasimidis K, Indrio F, Köglmeier J, et al. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;73(2):274-89. doi: 10.1097/MPG.0000000000003076
5. Yalçın N, Kaşıkçı M, Çelik HT, Demirkan K, Yiğit Ş, Yurdakök M. Development and validation of machine learning-based clinical decision support tool for identifying malnutrition in NICU patients. *Sci Rep* [Internet]. 2023[cited 2023 Oct 25];13(1):5227. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-32570-z> doi: 10.1038/s41598-023-32570-z
6. Canadian Neonatal Network. Annual Report 2021 [Internet]. 2022[cited 2023 Oct 25]. 148 p. Available from: http://www.canadianneonatalnetwork.org/portal/Portals/0/Annual%20Reports/2021%20CNN%20annual%20report%20final_amended.pdf
7. van Puffelen E, Vanhorebeek I, Joosten KFM, Wouters PJ, Van den Berghe G, Verbruggen SCAT. Early versus late parenteral nutrition in critically ill, term neonates: a preplanned secondary subgroup analysis of the PEPaNIC multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(7):505-15. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30131-7
8. Manninen S, Silvennoinen S, Bendel P, Lankinen M, Schwab US, Sankilampi U. Carnitine Intake and Serum Levels Associate Positively with Postnatal Growth and Brain Size at Term in Very Preterm Infants. *Nutrients* [Internet]. 2022[cited 2023 Oct 25];14(22):4725. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/22/4725> doi: 10.3390/nu14224725
9. Kiserud T, Benachi A, Hecher K, Perez RG, Carvalho J, Piaggio G, et al. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S): S619-29. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.010
10. Fenton TR, Premji SS, Al-Wassia H, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014[cited 2023 Oct 25];2014(4): CD003959. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003959.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD003959.pub3
11. Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3):726-30. doi: 10.1093/ajcn/77.3.726
12. Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, Totzauer M. Optimized protein intakes in term infants support physiological growth and promote long-term health. *Semin Perinatol* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 25];43(7):151153. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000519300795?via%3Dihub> doi: 10.1053/j.semperi.2019.06.001
13. Rice MS, Valentine CJ. Neonatal Body Composition: Measuring Lean Mass as a Tool to Guide Nutrition Management in the Neonate. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(5):625-32. doi: 10.1177/0884533615578917
14. Ellis KJ, Yao M, Shypailo RJ, Orlando A, Wong WW, Heird WC. Body-composition assessment in infancy: air-displacement plethysmography compared with a reference 4-compartment model. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):90-5. doi: 10.1093/ajcn/85.1.90
15. Harrington TA, Thomas EL, Modi N, Frost G, Coutts GA, Bell JD. Fast and reproducible method for the direct quantitation of adipose tissue in newborn infants. *Lipids*. 2002;37(1):95-100. doi: 10.1007/s11745-002-0868-4
16. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):612-7. doi: 10.1136/adc.2005.085522
17. Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Gerard P, Pieltain C, De Curtis M. Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27(2):184-90. doi: 10.1097/00005176-199808000-00011
18. Olhager E, Thuomas KA, Wigström L, Forsum E. Description and evaluation of a method based on magnetic resonance imaging to estimate adipose tissue volume and total body fat in infants. *Pediatr Res*. 1998;44(4):572-7. doi: 10.1203/00006450-199810000-00017
19. Mól N, Zasada M, Kwinta P. Does type of feeding affect body composition in very low birth weight infants? – A prospective cohort study. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(2):135-40. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.04.010
20. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr* [Internet]. 2013[cited 2023 Oct 25];13:92. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/1471-2431-13-92.pdf> doi: 10.1186/1471-2431-13-92
21. Richter M, Baerlocher K, Bauer JM, Elmadfa I, Heseker H, Leschik-Bonnet E, et al. Revised Reference Values for the Intake of Protein. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(3):242-50. doi: 10.1159/000499374
22. de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martinez J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull*. 2004;25(1): S15-26. doi: 10.1177/15648265040251S103
23. Tortorella CCDS, Kuhl AM, Coradine AVP, Rabito EI, Sarquis AL. Application of bioelectrical impedance in newborns: an integrative review. *Nutr Hosp*. 2023;40(2):436-43. doi: 10.20960/nh.04365
24. Dung NQ, Fusch G, Armbrust S, Jochum F, Fusch C. Body composition of preterm infants measured during the first months of life: bioelectrical impedance provides insignificant additional information compared to anthropometry alone. *Eur J Pediatr*. 2007;166(3):215-22. doi: 10.1007/s00431-006-0232-y
25. Chace DH, Pons R, Chiriboga CA, McMahon DJ, Tein I, Naylor EW, et al. Neonatal blood carnitine concentrations: normative data by electrospray tandem mass spectrometry. *Pediatr Res*. 2003;53(5):823-9. doi: 10.1203/01.PDR.0000059220.39578.3D

26. Cam H, Yildirim B, Aydin A, Say A. Carnitine levels in neonatal hypoxia. *J Trop Pediatr.* 2005;51(2):106-8. doi: 10.1093/tropej/fmh089
27. Amesz EM, Schaafsma A, Cranendonk A, Lafeber HN. Optimal growth and lower fat mass in preterm infants fed a protein-enriched postdischarge formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(2):200-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a8150d
28. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr.* 2013;162(3):S7-16. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.048
29. Alja'nini Z, McNelis KM, Viswanathan S, Goddard GR, Merlino-Barr S, Collin M, et al. Infant body composition assessment in the neonatal intensive care unit (NICU) using air displacement plethysmography: Strategies for implementation into clinical workflow. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;43:212-22. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.04.014
30. Hamatschek C, Yousuf EI, Möllers LS, So HY, Morrison KM, Fusch C, et al. Fat and Fat-Free Mass of Preterm and Term Infants from Birth to Six Months: A Review of Current Evidence. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 25];12(2):288. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/288> doi: 10.3390/nu12020288
31. Mariani E, Biasini A, Marvulli L, Martini S, Aceti A, Faldella G, et al. Strategies of Increased Protein Intake in ELBW Infants Fed by Human Milk Lead to Long Term Benefits. *Front Public Health* [Internet]. 2018[cited 2023 Oct 25];6:272. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2018.00272/full> doi: 10.3389/fpubh.2018.00272

BODY COMPOSITION OF FULL-TERM NEWBORNS AGAINST THE BACKGROUND OF INCREASED PROTEIN INTAKE IN THE INTENSIVE CARE UNIT

I. O. Anikin, L. S. Stryzhak

**Zaporizhzhia State University of Medicine and Pharmacy
(Zaporizhzhia, Ukraine)**

Summary.

To evaluate the effects of increased protein and L-carnitine supplementation in the feeding program of term infants with perinatal conditions on improving physical development outcomes, changes in body composition and hospital outcomes.

The aim is to evaluate the effect of short-term increased protein intake in term infants and L-carnitine supplementation on body composition and key indicators of physical development in children.

Material and methods. To test the proposed hypothesis of neonatal nutrition, we studied the vital signs of 59 term infants randomized into two groups. The first group (n = 30) received standard breastmilk (BM) or formula feeding, and the second group (n = 29) received a protein-fortified (PF) formula and L-carnitine supplementation during the hospital stay. At the beginning and end of treatment, the children's physical development and body composition were assessed using bioelectrical impedance.

The study protocol was agreed and approved by the Regional Bioethics Committee of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The study was conducted in accordance with the moral and ethical standards of the IGH/GCP, the Declaration of Helsinki (1964 with amendments of 1975, 1983, 1989, 1996, 2000), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, and the legislation of Ukraine. Written informed consent was obtained from the parents of the patients before the start of the study.

All statistical analyses were performed using the software Statistica 13.0, TIBCO Software Inc (licence number JPZ804I382130ARCN10-J) and Microsoft Excel 2013 (licence number 00331-10000-00001-AA404). The probability of the difference in the absolute values of the means was determined using non-parametric methods of statistical analysis: the Mann-Whitney test (U) for unrelated groups and the Wilcoxon signed rank test (T) for related groups. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

The study was conducted within the framework of the research work of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine – «Optimization of diagnosis and intensive care of multi etiological lesions of the brain, gastrointestinal tract, kidneys in newborns and older children», state registration number 0118U007142.

Results. Infants in both groups had similar characteristics of weight, length and head circumference at baseline. The proportions of infants of both sexes were within the 50 % percentile. In general, the proposed feeding strategy contributed to better indicators of infant physical development and a statistically significant, faster recovery of body weight in the fortified group. Thus, the generalised indicator of body weight of children in the GZ group was 3966.90 ± 439.08 g, compared to 3554.62 ± 452.28 g in the SC group, $p = 0.0033$. In general, the children who consumed more protein were transferred out of intensive care sooner – 10.00 (8.00, 12.00) days vs. 12.00 (11.00, 16.00) days, $U = 235.00$; $p = 0.0024$; discharged from hospital sooner – 21.00 (19.00, 27.00) days vs. 26.50 (22.00, 31.00) days, $U = 267.00$, $p = 0.0109$. This strategy proved to be safe, as evidenced by normal phenylalanine and urea levels at all stages of the children's examination. Percentage analysis of body composition showed an increase in the formation of more dry mass in children on the standard diet, without protein fortification and without carnitine supplementation. Thus, the percentage of FFM in the children on the standard diet was 84.71 (83.27; 85.47) % at the end of the study, compared with 83.09 (81.93; 83.96) % in the GZ group, $U = 117.00$; $p = 0.0020$. The total cohort indicator was influenced by the changes in body composition found in the women: in the GZ group, the percentage was 82.21 (81.55; 83.10) % versus 84.71 (83.65; 85.30) % in the SC group, $U = 8.0$; $p = 0.0051$. Thus, increased protein supplementation in term girls was associated with greater accumulation of fat mass, even with short-term supplementation.

Conclusions. Consumption of more protein and carnitine supplementation in term neonates in the intensive care unit promotes better growth against a background of body composition with higher fat content in females, a fact that limits the use of this strategy without further studies.

Key words: Body composition; Hypoxic-ischemic Encephalopathy; Neonates; Children; Physical Development; Bioelectrical Impedance; Breast Milk.

Контактна інформація:

Анікін Іван Олександрович – кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (м. Запоріжжя, Україна).

e-mail: anikin1974@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1125-0123>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABZ-8446-2022>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191345751>

Стрижак Лілія Сергіївна – асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (м. Запоріжжя, Україна).

e-mail: liliia_stryzhak@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4204-2159>

Contact Information:

Ivan Anikin – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine).

e-mail: anikin1974@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1125-0123>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABZ-8446-2022>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191345751>

Liliya Stryzhak – Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine).

e-mail: liliia_stryzhak@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4204-2159>

Надійшло до редакції 12.08.2023 р.

Підписано до друку 10.10.2023 р.

