



ЗНАЧЕННЯ ДОВГОЛАНЦЮГОВИХ ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ТА РОЗВИТКУ НЕМОВЛЯТ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ



Д.О. ДОБРЯНСЬКИЙ

д. мед. н., професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України
ORCID: 0000-0002-4114-8701

Т.К. ЗНАМЕНСЬКА

д. мед. н., професор, завідувачка відділенням неонатології, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України»
ORCID: 0000-0001-5402-1622

О.В. ВОРОБІЙОВА

д. мед. н., доцент, провідний науковий співробітник з неонатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»
ORCID: 0000-0001-5199-0217

І.І. ВОРОБІЙОВА

д. мед. н., завідувачка відділенням наукових проблем невиношування вагітності ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»
ORCID: 0000-0002-6836-5845

Контакти:

Добрянський
Дмитро Олександрович
Львівський НМУ ім. Данила Галицького, кафедра педіатрії №2
79010, Львів, Пекарська, 69
Тел.: +38 (067) 253 57 57
Email: dmytro_d@hotmail.com

ВСТУП

Забезпечення незамінними поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК), в яких перший подвійний зв'язок знаходиться після третього або шостого вуглецевого залишку (відповідно омега-3 (ω -3) або (n-3) та ω -6 (n-6)), має критичне значення у фетальний період і протягом перших років життя дитини, оскільки є важливим для її росту і розвитку. Вважається, що рівень споживання цих кислот вагітними, новонародженими і дітьми раннього віку впливає на якість росту, стан серцево-судинної системи, а також неврологічні й імунні функції в дитинстві та подальшому житті [1]. Дитина отримує ПНЖК через плаценту і з молоком матері, а отже, особливості харчового раціону матері впливають на забезпечення цими кислотами плода, а також їх вміст у грудному молоці. Людина не може синтезувати жирні кислоти з подвійними зв'язками в положенні ω -3 (n-3) або ω -6 (n-6). Ці кислоти є незамінними, їх надходження потрібно забезпечити за рахунок харчових продуктів. Важливими функціональними похідними незамінних жирних кислот є довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти (ДЛ-ПНЖК), які містять щонайменше 16 вуглецевих залишків.

ДЛ-ПНЖК, насамперед докозагексаєнова (ДГК) й арахідонова (АК) кислоти, є важливими компонентами клітинних мембран, які істотно впливають на структуру і функції клітин [2]. ω -3 (n-3) ДГК має особливе значення для головного мозку і сітківки, де вона швидко накопичується в перші роки життя [3] і відіграє суттєву роль у формуванні когнітивної та зорової функцій [4]. Кількість ω -6 (n-6) АК також швидко накопичується у мозку дитини,

проте ця кислота акумулюється і в інших життєво важливих органах і тканинах організму. На сьогодні відомо, що ДГК й АК є ключовими попередниками численних біологічно активних сполук та месенджерів в різноманітних біологічних процесах, зокрема, пов'язаних із церебральною, серцево-судинною й імунною функціями [5], а також джерелом потужних ліпідних медіаторів, які мають важливе значення для розвитку і профілактики поширених хронічних хвороб [6].

Існують два ключові механізми, які визначають статус ДГК й АК в організмі дитини. Перший – їх ендогенний синтез із незамінних попередників, 18-вуглецевих n-3 і n-6 жирних кислот, α -ліноленової (АЛК) і лінолевої (ЛК) кислоти відповідно. Другий механізм пов'язаний із безпосереднім надходженням ДГК й АК з продуктів харчування. Зокрема, грудне молоко є важливим джерелом ДГК й АК для новонароджених і немовлят. Ендогенний синтез цих кислот відбувається метаболічним шляхом, в якому n-3 та n-6 жирні кислоти конкурують за спільні ферментні системи десатурації й елонгації. Як наслідок, баланс споживання незамінних 18-вуглецевих n-3 та n-6 попередників може впливати на рівні ДГК й АК, що утворюються в результаті ендогенної продукції [7]. Більше того, на сьогодні визнано, що ендогенний синтез ДГК й АК є відносно неефективним, особливо в ранньому віці, коли забезпечення цими кислотами має найбільше значення для формування органів і тканин [8]. Дослідження засвідчили, що ендогенна продукція обох кислот у дітей раннього віку, особливо передчасно народжених, не забезпечує потреб [9], а їх концентрація у крові і тканинах швидко зменшується після

народження, якщо екзогенне надходження є недостатнім [3, 4, 10]. Окрім того, рівні споживання ДГК й АК в країнах, що розвиваються, приблизно вдвічі нижчі порівняно із середніми показниками розвинених країн [6]. У переважній більшості таких країн споживання ДГК й АК вагітними жінками, немовлятами та дітьми раннього віку може бути значно нижчим за рекомендоване [11]. Обмежені дані з країн, що розвиваються, свідчать про те, що додаткове призначення АЛК або ДГК під час лактації та немовлятам можуть бути корисними для росту та розвитку дітей молодше 6–24 міс [12].

Незважаючи на фізіологічний дефіцит панкреатичних ферментів в перші місяці життя, ДЛ-ПНЖК всмоктуються навіть у травному каналі дітей раннього віку, яких годують сумішами. Так, у передчасно народжених дітей, яких характеризує найбільший ступінь незрілості ферментних систем, коефіцієнти ентеральної абсорбції ДГК і АК становили відповідно 74,4% і 75,2% [13], а додаткове ентеральне призначення 50 мг ДГК на добу вірогідно зменшує відповідний дефіцит [14]. Порівняно з дітьми на штучному вигодовуванні у недоношених немовлят, яких годували грудним молоком, відповідні коефіцієнти були достовірно вищими [15], отже, ліпаза, наявна у грудному молоці, сприяє ефективному ентеральному всмоктуванню ДЛ-ПНЖК.

Окрім конкуренції за субстрати, ефективність ендогенного синтезу ДГК й АК також залежить від генотипу двох систем десатурації жирних кислот (FADS 1 і 2), які розташовані на 11 хромосомі і відповідно кодують $\Delta 5$ - і $\Delta 6$ -десатурази [16]. У кількох дослідженнях повідомлялося про зв'язки між одонуклеотидним поліморфізмом у генах FADS і статусом ДЛ-ПНЖК. Носійство мінорних алелів одонуклеотидного поліморфізму у генах FADS асоціювалося з меншим вмістом ДЛ-ПНЖК, особливо АК, в еритроцитах [17, 18]. Більше того, з'являються дані, які підтверджують різну глобальну поширеність мінорних алелів одонуклеотидного поліморфізму у генах FADS, що може визначати певні відмінності населення за статусом ДЛ-ПНЖК і показниками здоров'я.

ДЛ-ПНЖК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Наявність активного (проти градієнту концентрації) материнсько-фетального плацентарного транспорту ДГК свідчить про важливе фізіологічне значення цієї кислоти. Активне надходження ДГК з крові матері у кров плода забезпечують специфічні транспортні білки жирних кислот (FATP-1 і FATP-4) і мембранні білки, які сприяють вибірково плацентарному захопленню саме цієї кислоти [19]. Кількість ДГК, яка потрапляє в кров плода, визначається її вмістом в материнському організмі. Цей показник, у свою чергу, залежить від харчового раціону матері та способу її життя. Саме тому міжнародні рекомендації, розроблені ще у 2001 р., визначали потребу середнього добового споживання ДГК під час вагітності і лактації на рівні 200 мг/доба [20]. Жінки дітородного віку можуть виконати цю рекомендацію, споживаючи одну-дві порції морської риби на тиждень, в тому числі жирних сортів, які є важливим джерелом n-3 ДЛ-ПНЖК. Споживання такої кількості риби звичайно не перевищує допустимих рівнів надходження потенційних забруднювачів навколишнього середовища. Інші джерела

n-3 ДЛ-ПНЖК включають збагачені продукти харчування та харчові добавки. Надходження АЛК, що міститься в продуктах харчування і є попередником ДГК, є менш ефективним в забезпеченні оптимального статусу ДГК, ніж безпосереднє споживання цієї кислоти, і недостатнім для досягнення бажаних рівнів акумуляції ДГК в мозку плода [21].

Деякі дослідження засвідчили, що споживання n-3 ДЛ-ПНЖК з риби, риб'ячого жиру або олії одноклітинних водоростей під час вагітності подовжує тривалість останньої, сприяє народженню дитини з більшою масою і зменшує ризик передчасних пологів. Багатоплідні вагітності і короткий інтервал між вагітностями ще більше підвищують відповідні потреби материнського організму [22].

ВМІСТ ДЛ-ПНЖК У ГРУДНОМУ МОЛОЦІ

До складу грудного молока (ГМ) входить лише 20% ПНЖК, однак ця фракція включає не лише незамінні кислоти (ЛК й АЛК), але і ДЛ-ПНЖК, частка яких є особливо значною у молозиві. Домінуючими ДЛ-ПНЖК у ГМ є ДГК й АК. Вміст АК в молоці є відносно постійним у всіх регіонах світу, тоді як вміст ДГК варіабельний і більше залежить від харчового раціону і способу життя матері. Yuhas et al. [23] визначили вміст жирних кислот у зрілому ГМ (> 4 тиж лактації), а також склад харчового раціону в близько 50 жінок у кожній з дев'яти країн (Австралія, Канада, Чилі, Китай, Японія, Мексика, Філіппіни, Великобританія і США). Рівні ДГК у ГМ коливались від 0,17% в Канаді та США до 0,99% в Японії і були пов'язані зі споживанням риби. Концентрації АК визначалися в діапазоні від 0,36% у Великобританії до 0,49% у Китаї і не залежали від особливостей харчового раціону матері. В усіх країнах, окрім Філіппін та Японії, рівні АК були еквівалентними або більшими за концентрацію ДГК.

Аналіз даних 65 досліджень (2 474 жінки) засвідчив, що середній вміст ДГК у ГМ жінок світу становив $0,32 \pm 0,22\%$ (середнє значення \pm стандартне відхилення), а АК – $0,47 \pm 0,13\%$ [24]. В одному з останніх досліджень [25] було встановлено незначно вищі рівні ДГК ($0,37 \pm 0,11\%$) й АК ($0,55 \pm 0,14\%$) у ГМ. Збагачення ДГК дієти матері-годувальниці істотно підвищує вміст ДГК у ГМ [26]; натомість відповідний ефект додаткового призначення АК може бути не постійним і варіабельним [27]. Більше того, якщо в харчовому раціоні матері мало жиру, переважна кількість АК, що міститься в ГМ, надходить із жирових депо матері, а не забезпечується за рахунок продуктів харчування або де-ново синтезу з харчової ЛК [28]. Водночас, рівень ДГК у ГМ, вищий за 0,8% від загальної кількості жирних кислот, мало впливав на збільшення вмісту ДГК у плазмі або еритроцитах немовлят [29]. Міжнародне епідеміологічне дослідження продемонструвало, що з вищими концентраціями ДГК в молоці матері та вищим рівнем споживання морепродуктів була пов'язана менша поширеність післяпологової депресії (24,5% в Південній Африці проти 2% в Японії) [30].

Отже, ГМ є важливим джерелом ДЛ-ПНЖК для дітей раннього віку, однак їх вміст є індивідуальним, залежачи від зовнішнього надходження (особливо для ДГК) й інших чинників.

ВНУТРІШНЬОУТРОБНЕ І ПОСТНАТАЛЬНЕ НАКОПИЧЕННЯ ДЛ-ПНЖК В ОРГАНІЗМІ ДИТИНИ

Накопичення ДГК у тканині мозку розпочинається внутрішньоутробно, і в другій половині вагітності його можна визначити кількісними методами [31]. Цей процес триває після народження, забезпечуючи досягнення пікової концентрації ДГК (близько 4 г) у віці від 2 до 4 років [31]. ДГК є також важливим структурним компонентом ліпідів сітківки. Її частка серед усіх жирних кислот зовнішніх сегментів паличок і колбочок перевищує 50% [32]. На відміну від ДГК, інші n-3 ДЛ-ПНЖК в цей період не акумулюються в тканинах мозку й очей. У внутрішньоутробний і післяпологовий періоди в тканинах мозку також збільшується кількість АК.

Ферменти елонгації і десатурації для перетворення ПНЖК наявні у печінці плода на ранніх термінах вагітності, але до народження їхня активність є низькою [33]. Таким чином, внутрішньоутробно відбувається накопичення n-6 і n-3 ДЛ-ПНЖК, отриманих переважно трансплацентарно, а їхня концентрація в пуповинній крові залежить від харчового раціону матері [34]. Новонароджені немовлята здатні синтезувати ДГК й АК незалежно від терміну гестації [35], однак швидкість перетворення АЛК в АК й АЛК у ДГК залежить від генетичних чинників, статі та кількості жирних кислот-попередників, наявних у харчовому раціоні [36]. Водночас ендогенний синтез цих жирних кислот може не забезпечувати потреби новонароджених і, насамперед, недоношених дітей, які не встигають отримати достатньої кількості ДЛ-ПНЖК трансплацентарно.

Після народження немовлята отримують АК і ДГК з ГМ, що забезпечує переважання вмісту ДГК у тканині мозку порівняно з дітьми на вигодовуванні сумішами, які не містять ДЛ-ПНЖК. У дітей, яких годують сумішами, не збагаченими ДЛ-ПНЖК, темпи синтезу власних ДЛ-ПНЖК із попередників є недостатніми для того, щоб підтримати їх стійкі концентрації в плазмі й еритроцитах [37].

КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОДАТКОВОГО ПРИЗНАЧЕННЯ n-3 ПНЖК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ, ЛАКТАЦІЇ ТА ПІСЛЯ НАРОДЖЕННЯ ДОНОШЕНИМ ДІТЯМ

Клінічна ефективність додаткового споживання n-3 ПНЖК під час вагітності та починаючи не пізніше перших 2 тиж після народження в доношених дітей нещодавно була проаналізована в систематичному огляді рандомізованих та квазірандомізованих контрольованих досліджень (РКД) [38]. До мета-аналізу були включені 37 досліджень, в яких матері додатково приймали n-3 ПНЖК під час вагітності та/або лактації, і 32 дослідження, в яких використовували молочні суміші, що містили n-3 ПНЖК, або ж безпосередньо призначали n-3 ПНЖК новонародженим. Відповідно мета-аналіз об'єднав дані 4 553 доношених дітей, матері яких додатково отримували n-3 ПНЖК під час вагітності та/або лактації, і 2443 доношених немовлят, яких годували збагаченими молочними сумішами або яким додатково призначали n-3 ПНЖК. Дослідження виконувались у розвинених країнах і в країнах з обмеженими ресурсами.

Вплив додаткового споживання n-3 ПНЖК на формування зорової функції немовлят

Порівняно з контрольними дітьми додаткове споживання n-3 ПНЖК не покращувало гостроту зору ані в немовлят, яких годували ГМ (стандартизована відмінність середніх показників (СВСП), які характеризували гостроту зору, визначену різними методами, становила 0,011; 95% довірчий інтервал (ДІ): -0,11–0,13; 7 досліджень), ані в дітей, яких годували збагаченими сумішами, або які безпосередньо отримували препарати n-3 ПНЖК (СВСП -0,041; 95% ДІ: -0,498–0,42; 4 дослідження). Всупереч теоретично обґрунтованій гіпотезі більшість досліджень продемонстрували відсутність істотних відмінностей гостроти зору в дітей, які додатково отримували n-3 ПНЖК, незалежно від виду харчування і варіантів збагачення. У дослідженнях, в яких були встановлені значущі відмінності, останні були непостійними і змінювались з віком. Додаткове призначення АК також не покращувало функції зору [38].

Вплив додаткового споживання n-3 ПНЖК на формування моторних функцій в ранньому дитячому віці

Руховий розвиток немовлят на грудному вигодовуванні, які додатково отримували n-3 ПНЖК, також переважно не відрізнявся від контрольних показників (СВСП: 0,098, 95% ДІ: -0,024–0,220; 7 досліджень). Однак показники, які характеризували лінійну моторику таких дітей, визначені на підставі оцінювання ранньої і пізньої жестикуляції, загальної рухової активності, а також застосування неонатальної неврологічної класифікації, були значно гіршими (коефіцієнт співвідношення шансів (КСШ) становив 0,72; 95% ДІ: 0,54–0,95; 1 дослідження). Водночас індекс психомоторного розвитку за Бейлі у віці 30 місяців і компонент координації рухів рук та очей за шкалою ментального розвитку Гріффітц у віці 2,5 років були вірогідно кращими в експериментальній групі. Додаткове призначення АК нівелювало вплив ДГК на загальний моторний розвиток немовлят (КСШ: 0,95; 95% ДІ: 0,701–1,27; 1 дослідження). Руховий розвиток немовлят, яких годували збагаченими сумішами, не відрізнявся від контрольного з додатковим призначенням АК (СВСП: -0,16; 95% ДІ: -0,41–0,091; 3 дослідження) і без такого призначення (СВСП: 0,055; 95% ДІ: -0,086–0,196; 8 досліджень). Діти, які додатково отримували n-3 ПНЖК, в деяких аспектах таки розвивалися швидше, оскільки порівняно з контрольними немовлятами вони в більш ранньому віці могли торкатися об'єкта, брати іграшку до рота, починали сидіти без підтримки і самостійно ходити [38].

Вплив додаткового споживання n-3 ПНЖК на розвиток мовлення

Порівняно з контрольними дітьми додаткове споживання n-3 ПНЖК не покращувало розвиток мовлення ані в дітей, яких годували ГМ (СВСП: -0,076; 95% ДІ: -0,17–0,015; 5 досліджень), ані в дітей, яких годували збагаченими сумішами, або які безпосередньо отримували препарати n-3 ПНЖК (СВСП: 0,012; 95% ДІ: -0,17–0,19; 5 досліджень). Серед дітей, які перебували на штучному вигодовуванні, в експериментальній групі були вищими показники, що характеризують пізню і

загальну жестикуляцію у віці 12 і 18 міс. Так само порівняно з контрольною групою діти, які додатково отримували n-3 ПНЖК, в більш ранньому віці могли вимовити перше зрозуміле слово і характеризувалися вищими оцінками мовленнєвого компоненту шкали Бейлі у віці 18 міс. Водночас діти в контрольній групі мали кращий словарний запас і вимовляли більше слів у віці 14 міс. Крім того, контрольна група демонструвала кращі результати за словарним тестом Пібоді в картинках (PPVT-III) у віці 2 і 3,5 років. Загалом результати мета-аналізу засвідчили, що додаткове призначення n-3 ПНЖК матерям або немовлятам, із сумішшю або безпосередньо, не впливає на розвиток мовлення [38].

Вплив додаткового споживання n-3 ПНЖК на поведінку дітей раннього віку

Поведінка немовлят також не залежала від додаткового призначення n-3 ПНЖК матерям-годувальницям (СВСП: 0,07; 95% ДІ: -0,016–0,16; 3 дослідження), споживання збагачених сумішей або окремо n-3 ПНЖК (СВСП: 0,02; 95% ДІ: -0,061–0,1; 3 дослідження). Однак додаткове призначення АК немовлятам, яких годували сумішами, збагаченими n-3 ПНЖК, у підсумку негативно впливало на поведінку (СВСП: -0,12; 95% ДІ від -0,19 до -0,039; 1 дослідження), оскільки діти контрольної групи більше посміхалися і сміялися в річному віці [38].

Вплив додаткового споживання n-3 ПНЖК на розумовий розвиток

Розумовий розвиток немовлят переважно не залежав від додаткового призначення n-3 ПНЖК матерям-годувальницям (СВСП: -0,001; 95% ДІ: -0,07–0,069; 8 досліджень) або від споживання збагачених сумішей (СВСП: 0,012; 95% ДІ: -0,092–0,12; 9 досліджень). Хоча результати 6-ти тестів, які оцінювали розумовий розвиток, не відрізнялись у немовлят на грудному і штучному вигодовуванні в усі досліджувані вікові періоди, результати кількох інших обстежень вказували на переваги додаткового споживання n-3 ПНЖК незалежно від виду вигодовування. В дітей, яких годували ГМ в експериментальних групах, були вищими оцінки у 2-кроковому тесті вирішення проблем у віці 9 міс. Ці діти краще підтримували увагу за результатами тесту Лейтера у 5-річному віці й ефективніше обробляли інформацію за підсумками К-АВС тесту у віці 4 років. Так само немовлята на штучному вигодовуванні, яких годували збагаченими сумішами, отримували вищі бали у 2-кроковому тесті вирішення проблем і демонстрували кращу здатність підтримувати увагу у віці 9 міс. Їхній когнітивний розвиток був кращим за результатами оцінювання у тесті Бейлі у 18 міс; ці діти також ефективніше обробляли інформацію у 6-річному віці за підсумками тесту порівняння схожих малюнків (МФФТ). Однак наведені відмінності були випадковими в певні вікові періоди, оскільки вони були непостійними навіть у межах одного дослідження. Наприклад, у немовлят, яких годували сумішами, не було виявлено жодних істотних відмінностей залежно від додаткового споживання n-3 ПНЖК за підсумками 2-крокового тесту вирішення проблем у віці 1 року, за здатністю підтримувати увагу в 4 або 6 міс або за результатами тесту Бейлі в 6, 12 міс чи 2 роки. Загалом мета-аналіз

не продемонстрував значних відмінностей у розумовому розвитку дітей раннього віку залежно від додаткового споживання n-3 ПНЖК [38]. Однак вміст ДГК у молозиві позитивно корелював з коефіцієнтом інтелекту (IQ) 5–6-річних дітей у французькій популяційній когорті EDEN [39].

Вплив додаткового споживання n-3 ПНЖК на фізичний розвиток

Додаткове споживання n-3 ПНЖК істотно не впливало на ранній фізичний розвиток дітей, яких годували ГМ (СВСП: 0,038; 95% ДІ: -0,019–0,094; 15 досліджень) або сумішами (СВСП: -0,060; 95% ДІ: -0,14–0,018, 6 досліджень). Проте сумарний ефект вказує на те, що додаткове до n-3 ПНЖК призначення АК із сумішшю або безпосередньо немовляти негативно впливало на z-коефіцієнти обводу голови (СВСП: -0,19; 95% ДІ: від -0,36 до -0,026; 1 дослідження) і позитивно – на z-коефіцієнти довжини тіла (СВСП: 0,103; 95% ДІ: 0,001–0,21; 2 дослідження). Незалежно від виду вигодовування немовлята в контрольній групі мали більшу масу тіла у віці 21–24 міс, зі значною відмінністю за цим показником у віці 2,5 років у дітей, яких годували ГМ. Однак цих відмінностей не було у віці 6–7 років. Контрольні немовлята на грудному вигодовуванні у віці 1 року були значно вищими за дітей, які додатково споживали n-3 ПНЖК, проте з віком ця відмінність зникала. У дітей, яких годували сумішами, відмінностей за довжиною тіла не було. Цікаво, що прийом n-3 ПНЖК по-різному впливав на обвід голови залежно від виду вигодовування. У дітей на грудному вигодовуванні в дослідній групі обвід голови був більшим у віці 9 міс і 2 років, а в немовлят на штучному вигодовуванні цей показник був більшим у контрольній групі в 3-місячному віці. Незважаючи на наявність відмінностей за окремими показниками, які характеризують фізичний розвиток дітей у різному віці залежно від виду вигодовування і додаткового споживання n-3 ПНЖК й АК, загальні результати мета-аналізу проведених досліджень не доводять вірогідного впливу раннього додаткового споживання n-3 ПНЖК на фізичний розвиток дітей [38].

Вплив додаткового споживання n-3 ПНЖК на функцію серцево-судинної системи

Функціональні показники серцево-судинної системи, включаючи діастолічний і середній артеріальний тиск, не змінювались на фоні додаткового призначення n-3 ПНЖК у немовлят на грудному (СВСП: -0,089; 95% ДІ: -0,224–0,047; 1 дослідження) і штучному (СВСП: 0,083; 95% ДІ: -0,076–0,243; 1 дослідження) вигодовуванні. Однак було встановлено, що в дітей, які перебували на грудному вигодовуванні і додатково отримували ДГК, у віці 7 років виявляли значно вищі показники діастолічного і середнього артеріального тиску, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Ці дані свідчать про те, що призначення ДГК матерям може негативно впливати на серцево-судинну систему їхніх дітей у довгостроковій перспективі. Водночас в одному дослідженні споживання молочних сумішей, збагачених ДГК й АК, протягом перших 4 міс життя асоціювалось із нижчим артеріальним тиском у віці 6 років [40]. Таким чином, вплив додаткового споживання ПНЖК на функцію серцево-судинної системи дітей раннього віку потребує подальшого вивчення.

Вплив додаткового споживання n-3 ПНЖК на імунні реакції

На відміну від більшості попередньо представлених результатів, які не довели впливу додаткового споживання n-3 ПНЖК на показники, що вивчалися, імунний статус немовлят істотно відрізнявся залежно від додаткового прийому n-3 ПНЖК на фоні і грудного (СВСП: -0,207; 95% ДІ: від -0,36 до -0,059; 1 дослідження; КСШ: 1,14; 95% ДІ: 1,083–1,198; 5 досліджень), і штучного (СВСП: -0,22; 95% ДІ: від -0,38 до -0,065; 1 дослідження) вигодовування. У дітей на грудному вигодовуванні з контрольної групи виявлялось значно більше CD8+, CD4+γ-інтерферон і CD8+γ-інтерферон Т-лімфоцитів, тоді як CD45RO+, CD8+ Т-лімфоцити (клітини пам'яті/активовані Т-супресори), CD45RA+, CD8+ Т-лімфоцити (наївні Т-супресори) і CD45RA+, CD4+ Т-лімфоцити (наївні Т-хелпери) переважали в немовлят, матері яких отримували n-3 ПНЖК під час вагітності та/або лактації. В дітей, яких годували сумішшю, отримані аналогічні результати, згідно з якими в експериментальній групі було більше CD8+ Т-лімфоцитів-супресорів, CD45RA+, CD8+ і CD8+CD28+ Т-лімфоцитів у віці 2 тиж, а також більше CD4+CD28+, CD3+CD44+ і CD3+ Т-лімфоцитів у віці 6 тиж зі зменшенням кількості CD20+ В-лімфоцитів і стимульованих фітогемаглютиніном концентрацій фактора некрозу пухлин α у віці 6 тиж. У контрольних дітей на грудному вигодовуванні виявлялась більша кількість γ-інтерферон-позитивних до овальбуміну мононуклеарних клітин у пуповинній крові. Крім того, позитивні результати шкірного тесту на яєчний білок і відповідна сенсibilізація, харчова алергія, підвищення системних концентрацій імуноглобуліну (Ig) E на фоні екземи, будь-який позитивний результат шкірного алерготесту, екзема із сенсibilізацією та сенсibilізація з наявним або відсутнім алергічним захворюванням у віці одного року частіше виявлялись в контрольній групі, що відповідало також більшій кількості IgE-пов'язаних захворювань у дітей із цієї групи у віці 2 років. Крім того, у віці 1 міс у дітей із контрольної групи на грудному вигодовуванні були гіршими показники за шкалою atopічного дерматиту SCORAD (Severity scoring of atopіc dermatitis) і більше випадків респіраторних вірусних інфекцій, ніж у дітей, матері яких отримували ДГК. Таких закономірностей не було в дітей на штучному вигодовуванні, оскільки відмінності між групами за результатами шкірного тесту щодо алергенів домашнього пилового кліща, котячої шерсті, яєчного білка або арахісу у віці 1 року не виявлялись. Загалом результати проведених досліджень свідчать, що додаткове споживання n-3 ПНЖК стимулює протизапальні реакції в дітей раннього віку.

Таким чином, додаткове споживання n-3 ПНЖК дітьми на грудному або штучному вигодовуванні не покращує гостроти зору, фізичного розвитку або розвитку мови. Проте додатковий прийом n-3 ПНЖК може по-різному впливати на деякі аспекти моторного розвитку, серцево-судинного здоров'я, поведінки й імунітету з більш позитивним ефектом у дітей на грудному вигодовуванні порівняно з дітьми, яких годували сумішами.

КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОДАТКОВОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ДЛ-ПНЖК НЕДОНОШЕНИМ ДІТЬМ

Результати досліджень за участі недоношених немовлят вказують на можливі переваги додаткового споживання ДГК для формування сітківки та когнітивного розвитку, що відображається більшою чутливістю сітківки до фотостимуляції, вищою гостротою зору та позитивним короткостроковим впливом на загальний розвиток у віці 6–18 міс у групі дітей, яких годували збагаченими ДГК молочними сумішами в контрольованих клінічних дослідженнях [41].

Доказів позитивного впливу додаткового споживання ДЛ-ПНЖК на неврологічний розвиток передчасно народжених дітей менше [42]. Серед численних можливих пояснень труднощів демонстрації клінічних переваг застосування збагачених ДЛ-ПНЖК спеціальних сумішей є численні відмінності в дизайні досліджень, а також залучення відносно зрілих і здорових недоношених дітей, в яких, ймовірно, дефіцит ДГК є меншим, ніж у значно недоношених немовлят. Більше того, проведені мета-аналізи не включають досліджень, які порівнювали різні дози ДЛ-ПНЖК. В ранніх дослідженнях у сумішах використовувалися такі ж концентрації АК і ДГК, як і в зрілому ГМ (тобто 0,2–0,4% жирних кислот). Однак ця кількість не забезпечує потреб значно недоношених дітей, оскільки є меншою за показник внутрішньоутробного споживання цих кислот [43].

Три дослідження представили результати споживання недоношеними немовлятами більшої кількості ДГК (0,5–1,7% жирних кислот) [44–46]. Загалом ці дослідження продемонстрували, що призначення більших доз ДГК пов'язано з кращими результатами неврологічного розвитку у віці від 18 міс до 2 років. Одне дослідження засвідчило, що найменші діти є найуразливішими до дефіциту ДГК і, ймовірно, отримуватимуть найбільшу користь від застосування вищих доз цієї жирної кислоти [46]. Спостереження, що статистично незначна відмінність між середніми індексами розумового розвитку залежно від дози ДГК асоціюється з меншою кількістю немовлят із низьким індексом розумового розвитку, свідчить про те, що вища доза ДГК є ефективнішою або ефективною лише в деяких підгрупах немовлят, імовірно, з високим ризиком дефіциту ДГК.

Водночас мета-аналіз 11 РКД, в яких загалом взяли участь 2 272 недоношених дітей, продемонстрував вірогідний вплив додаткового призначення ДЛ-ПНЖК матерям протягом першого місяця лактації на неврологічний розвиток їхніх дітей, який оцінювали за індексом розумового розвитку Бейлі у віці від 1 до 3 років [47].

Вплив додаткового споживання ДЛ-ПНЖК на імунну систему недоношених дітей

Перинатальні інфекції або запальні процеси відіграють важливу роль в патогенезі низки захворювань, які є характерними насамперед для передчасно народжених дітей [48, 49]. До таких захворювань відносять бронхолегеневу дисплазію (БЛД), ретинопатію недоношених (РП), некротизуючий ентероколіт (НЕК), ушкодження білої речовини (УБР) головного мозку, відкриту артеріальну протоку, септицемію тощо. Недавні дослідження продемонстрували, що протягом неонатального періоду в незрілих немовлят

виявляються підвищені рівні запальних цитокінів, і що підвищена експресія цих біологічно активних речовин корелює із захворюваністю на БЛД, РП, УБР і порушеннями неврологічного розвитку [49–51]. Підсилена імунна відповідь у таких дітей може бути пов'язана з тривалою активацією (екзогенний вплив, що триває) та/або порушенням розриву запалення [50].

Існує все більше доказів того, що на додаток до структурних впливів на ріст і розвиток органів n-3 ДЛ-ПНЖК, зокрема ДГК й ейкозапентаєнова кислота (ЕПК), можуть зменшувати частоту або важкість БЛД, РН, НЕК і УБР, модулюючи різні стадії імунної відповіді [52, 53]. ДЛ-ПНЖК мають здатність впливати на імунну відповідь кількома шляхами. Деякі ДЛ-ПНЖК є попередниками для синтезу ейкозаноїдів (наприклад, АК й ЕПК) і докозаноїдів (наприклад, ДГК). АК, в свою чергу, є попередником прозапальних медіаторів (таких як лейкотрієни серії n-4), а також простагландинів і тромбоксанів серії n-2, які підвищують тонус судин і сприяють агрегації тромбоцитів. АК також є попередником ліпоксинів, які є медіаторами, що зменшують запалення. Натомість простагландини і тромбоксани серії n-3, так само, як і лейкотрієни серії n-5, утворені з ЕПК, мають багато антагоністичних ефектів, як-от зниження агрегації тромбоцитів і тонусу судин, а також менше прозапальних ефектів. Метаболіти ЕПК можуть модулювати запалення шляхом зменшення продукції прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін типу 1 β і типу 6) через пероксисомальні проліфератор-активовані рецепторні шляхи, які, в свою чергу, пригнічують транскрипційний ядерний фактор (NF) κ B і підвищення продукції та секреції протизапальних ейкозаноїдів, як інтерлейкін-10 [52]. Із ліпідними медіаторами (резолвінами, протектинами і маресинами), утвореними з n-3 ДЛ-ПНЖК, пов'язані протизапальні і загоювальні механізми, а також підвищення мікробного кліренсу [53].

Бронхолегенева дисплазія

Наявні дані свідчать про поліпшення розвитку легень і зниження захворюваності на БЛД у передчасно народжених дітей, які додатково отримували риб'ячий жир [54]. Найкращі докази значення n-3 ПНЖК у профілактиці БЛД отримано в масштабному рандомізованому дослідженні, яке оцінювало ефект призначення 60 мг/кг/доба ДГК порівняно зі стандартною дозою 20 мг/кг/доба на неврологічний розвиток 657 недоношених дітей [46]. У дослідженні не планувалось вивчати вплив призначення ДГК на частоту БЛД, однак за підсумками додаткового аналізу в підгрупі дітей із гестаційним віком менше 29 тиж спостерігалось значне зменшення кількості немовлят, які потребували призначення додаткового кисню у віці 36 тиж (відносний ризик (ВР) 0,76; 95% ДІ: 0,58–1,00; $p = 0,05$). Мета-аналіз досліджень, які вивчали ефективність додаткового споживання ДЛ-ПНЖК у недоношених дітей, народжених до 33 тиж вагітності, виявив потенційний захисний ефект n-3 ПНЖК щодо БЛД [55]. Відповідні ефекти були встановлені для всіх втручань (ВР 0,88, 95% ДІ: 0,74–1,05) і в підгрупі РКД, де немовлята отримували виключно n-3 ДЛ-ПНЖК (ВР 0,84; 95% ДІ: 0,66–1,13).

Ретинопатія недоношених

Так само, як і у випадку хронічної хвороби легень, незрілість, харчові та запальні чинники є важливими медіаторами розвитку цього захворювання. Результати 2 досліджень засвідчили зниження потреби в лазерній терапії РН у значно недоношених дітей на фоні внутрішньовенного застосування жирової емульсії на основі риб'ячого жиру [56, 57]. Ще в одному дослідженні за участі дітей з гестаційним віком 28–31 тиж було менше випадків РН у немовлят, які отримували таку жирову емульсію, проте не було відмінностей за потребою лікувати проліферативну хворобу [58]. У двох інших РКД не було встановлено жодного впливу застосування жирової емульсії на основі риб'ячого жиру на захворюваність або особливості лікування РН [59, 60].

Хоча більшість досліджень зосереджували увагу на ДГК та її важливості для формування функції зору та когнітивного розвитку, лише деякі з них вивчали роль АК у фетальний та неонатальний періоди життя, а також після передчасних пологів. АК є важливим попередником біологічно активних сполук, які виявляються істотними для ангиогенезу і можуть відігравати значну роль у патогенезі РН [61].

Ураження білої речовини мозку

n-3 ДЛ-ПНЖК, особливо ДГК, є важливими нутрієнтами для розвитку мозку. Крім того, що вона є важливим «будівельним блоком», ДГК також є субстратом для нейропротектину D1, який пригнічує продукцію прозапальних цитокінів у гліальних клітинах людини. Експериментальні дослідження продемонстрували, що призначення ДГК може запобігати УБР мозку новонароджених, пригнічуючи оксидантний стрес та апоптоз нейронів [62]. Оскільки більшість надзвичайно недоношених дітей отримують недостатню кількість ДГК під час первинної госпіталізації, забезпечення адекватною кількістю незамінних жирних кислот, включаючи ДГК й ЕПК, цієї категорії немовлят після народження може поліпшити їх неврологічний розвиток завдяки зменшенню інтенсивності запальних процесів у незрілому мозку.

Некротизуючий ентероколіт

Незважаючи на багатообіцяючі результати експериментальних досліджень на тваринах, клінічні дослідження із залученням недоношених дітей поки що не продемонстрували достовірного впливу призначення ПНЖК на частоту або важкість перебігу НЕК. Частково це може бути пов'язано з відносно малою кількістю пацієнтів, різним віком на момент призначення, різними дозами ДГК, а також іншими чинниками. В одному РКД у недоношених дітей, яких годували сумішшю, збагаченою ДГК, спостерігалась нижча захворюваність на НЕК порівняно з немовлятами, які отримували суміш без ДЛ-ПНЖК [63]. Систематичний огляд досліджень, які вивчали ефективність додаткового споживання ДЛ-ПНЖК в недоношених дітей, народжених до 33 тиж вагітності, виявив тенденцію до зниження ризику НЕК (ВР 0,50; 95% ДІ 0,23–1,10) [55].

Таким чином, зростає кількість доказів того, що додаткове призначення n-3 ДЛ-ПНЖК, зокрема ДГК й ЕПК, може зменшувати частоту або важкість перебігу найпоширеніших захворювань, специфічних для передчасно народжених немовлят.

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ СПОЖИВАННЯ ДЛ-ПНЖК ДЛЯ МАТЕРІВ І ДІТЕЙ

Численні дослідження оцінювали ефекти і безпеку збагачення ДЛ-ПНЖК харчового раціону вагітних і жінок-годувальниць. У цих дослідженнях використовували тільки ДГК або риб'ячий жир з різним вмістом ДГК й ЕПК. Споживання риби може піддавати організм матері й плода впливу забруднюючих речовин, таких як метил-ртуть, діоксини і поліхлоровані біфеніли, а також збільшувати вміст цих забруднювачів у материнському молоці. В цьому контексті для жінок дітородного віку вважається безпечним споживати рибні страви двічі на тиждень [22]. Декілька когортних досліджень засвідчили позитивний взаємозв'язок між високим споживанням морської риби вагітними жінками і поліпшенням когнітивних функцій, вербального інтелекту, тонкої моторної координації і просоціальної поведінки в дітей. Це вказує на те, що позитивні ефекти більшого споживання n-3 ДЛ-ПНЖК з морською рибою на розвиток дитини переважають потенційний ризик дії токсичних речовин [64].

Можливі джерела ДЛ-ПНЖК для дітей першого року життя включають ГМ, молочні суміші, збагачені ДЛ-ПНЖК, і такі продукти прикорму, як яйця, жирна риба та м'ясо. Безпека харчування має першочергове значення. Олія високого ступеня очищення, отримана з одноклітинних організмів (специфічні види водоростей і грибів), яйця або риба як джерела ДГК та/або АК є прийнятними для використання в молочних сумішах для немовлят і харчових продуктах прикорму, якщо була встановлена чистота й безпека використаної олії. Систематичний огляд впливу збагачення молочних сумішей ДЛ-ПНЖК на фізичний розвиток засвідчив, що збагачення ДГК і АК зумовлює такий самий ріст немовлят, як і під час годування незбагаченими продуктами [65]. Декілька досліджень з молочними сумішами, збагаченими лише ДГК, також продемонстрували адекватне збільшення маси в доношених новонароджених, проте наявних даних недостатньо для остаточних висновків.

Якщо ДЛ-ПНЖК додають до молочних сумішей, поєднане використання ДГК і АК є доцільним. Відносна сталість забезпечення немовлят АК під час грудного вигодовування свідчить про необхідність споживання обох кислот. АК є переважачою жирною кислотою-попередником ейкозаноїдів, оскільки у високих концентраціях міститься в мембранних фосфоліпідах. АК може бути окисненою за участі трьох різних ферментативних систем: циклооксигеназ (утворюються простагландини і тромбосани), ліпооксигеназ (утворюються лейкотрієни) і цитохром Р450 монооксигеназ (утворюються 19- і 20-гідроксиейкозатетраєнові кислоти). Ейкозаноїди є надзвичайно важливими біологічно активними сполуками. Наприклад, лише один простагландин впливає на судини, дихальні шляхи, шлунок, нирки, нейтрофіли, лімфоцити і відчуття болю. На сьогодні існує база даних не тільки щодо безпеки, але й щодо ефективності молочних сумішей, які містять АК і ДГК. Усі викладені вище факти разом підтримують необхідність додавання обох кислот, АК і ДГК, якщо суміш збагачується ДЛ-ПНЖК.

Розвиток мозку триває протягом раннього дитинства, що визначає необхідність споживання адекватної кількості ДГК і АК. Із введенням прикорму діти отримують менше груд-

ного молока або суміші, і загальне харчове надходження ДЛ-ПНЖК може зменшитись, якщо введені продукти їх не містять. Доцільними є регулярні споживання яєчного жовтка, риби, печінки або інших продуктів харчування, збагачених ДЛ-ПНЖК.

СУЧАСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ СПОЖИВАННЯ ДЛ-ПНЖК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА В ПОСТНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД

До 2010 р. наукові експерти і товариства рекомендували вагітним жінкам і матерям-годувальницям споживати у середньому щонайменше 200 мг ДГК на добу, включаючи до харчового раціону дві порції жирної риби на тиждень [22]. Альтернативним варіантом задоволення відповідних потреб міг бути прийом спеціальних харчових добавок ДЛ-ПНЖК. Існував також широкий консенсус щодо того, що грудне вигодовування, забезпечуючи споживання сформованих ДЛ-ПНЖК, є оптимальним варіантом вигодовування немовлят [66]. Рекомендувалось також, щоб суміші для доношених новонароджених містили від 0,2 до 0,5 вагових відсотків ДГК від загальної кількості жиру, а мінімальна кількість АК була щонайменше еквівалентною вмісту ДГК. Збагачувати харчовий раціон ДЛ-ПНЖК також рекомендувалось і пізніше перших 6 міс життя, проте для кількісних рекомендацій на той час не було достатньої інформації.

У 2010 р. Європейська агенція з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority, EFSA) рекомендувала дорослим щодоби споживати 250 мг ЕПК і ДГК, щоб підтримати нормальне функціонування серцево-судинної системи, і додатково – 100–200 мг ДГК під час вагітності та лактації для компенсації окисних втрат і накопичення цієї кислоти у жировій тканині плода та немовляти [67]. Немовлятам віком 0–6 міс для підтримки оптимального росту і розвитку EFSA рекомендувала споживати приблизно 20–50 мг ДГК на добу, а у віці 6–24 міс – 100 мг ДГК на добу.

У 2013 р. EFSA вважала адекватними такі добові рівні споживання ДЛ-ПНЖК для більшості немовлят і дітей раннього віку: 100 мг ДГК і 140 мг АК від народження до 6 міс, 100 мг ДГК – від 6 до 24 міс і 250 мг ЕПК + ДГК пізніше 24-місячного віку [68].

У 2010 р. Продовольча та сільськогосподарська організація ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) дійшла висновку, що для вагітних та матерів-годувальниць мінімальне добове споживання ДЛ-ПНЖК, яке забезпечує оптимальну підтримку їхнього здоров'я, а також нормальний внутрішньоутробний і постнатальний розвиток дітей, становить 0,3 г ЕПК + ДГК, з яких щонайменше 0,2 г має припадати на ДГК [69]. З урахуванням складу ГМ немовлятам віком від 0 до 6 міс FAO рекомендувала споживати ДГК у кількості, що відповідає 0,1–0,18%, а АК – 0,2–0,3% від загальної кількості спожитої енергії. Немовлятам старше 6 міс рекомендувалось отримувати 10–12 мг/кг/доба ДГК без уточнення вимог до споживання АК [69].

Недоношеним новонародженим Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) у 2010 р. рекомендувало щоденне споживання 12–30 мг ДГК і 18–42 мг АК на кілограм маси тіла або 11–27 мг ДГК і 16–39 мг АК на 100 ккал [70], проте ці

рекомендації були розроблені до того, як стала доступною повна інформація про результати досліджень можливості застосування і безпеки вищих доз ДЛ-ПНЖК у цій групі немовлят [46, 71, 72]. Також рекомендувалось, щоб співвідношення між спожитою кількістю АК і ДГК знаходилось у діапазоні 1–2:1, а надходження ЕПК не перевищувало 30% від рівня споживання ДГК [70].

У 2013 р. міжнародна експертна група, до складу якої входили представники всіх 5 континентів, проаналізува-

ла харчові потреби немовлят з дуже малою масою тіла при народженні (< 1500 г). Експерти дійшли висновку, що новонародженим з дуже малою масою потрібно отримувати 385–1,540 мг/кг/доба ЛК і > 55 мг/кг/доба АЛК. Споживання ДГК було рекомендовано в діапазоні від 18 до 60 мг/кг/доба (оптимально – 55–60 мг/кг/доба), АК – в межах від 18 до 45 мг/кг/доба (оптимально – 35–45 мг/кг/доба), тоді як споживання ЕПК не повинно перевищувати 20 мг/кг/доба [73].

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Koletzko, B., Boey, C.C., Campoy, C., et al. "Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: systematic review and practice recommendations from an Early Nutrition Academy Workshop." *Ann Nutr Metab* 65 (2014): 49–80.
- Abedi, E., Sahari, M.A. "Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties." *Food Sci Nutr* 2 (2014): 443–63.
- Makrides, M., Neumann, M.A., Byard, R.W., et al. "Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants." *Am J Clin Nutr* 60 (1994): 189–94.
- Birch, E.E., Castaneda, Y.S., Wheaton, D.H., et al. "Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acid supplemented or control formula for 12 mo." *Am J Clin Nutr* 81 (2005): 871–9.
- Calder, P.C. "Functional roles of fatty acids and their effects on human health." *J Parenter Enteral Nutr* 39 (2015): 185–325.
- Forsyth, S., Gautier, S., Salem, N. Jr. "Global estimates of dietary intake of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in developing and developed countries." *Ann Nutr Metab* 68 (2016): 258–67.
- Добрянський, Д.О. Роль довголанцюгових поліненасичених жирних кислот у харчуванні немовлят / Д.О. Добрянський // *Здоров'я дитини.* – 2015. – № 4(64). – С. 21–30.
- Dobrianskyi, D.O. "The role of long chain polyunsaturated fatty acids in the nutrition of infants." *Child health* 4.64 (2015): 21–30.
- Forsyth, S., Gautier, S., Salem, N. Jr. "Estimated dietary intakes of arachidonic acid and docosahexaenoic acid in infants and young children living in developing countries." *Ann Nutr Metab* 69 (2016): 64–74.
- Salem, N. Jr, Wegher, B., Uauy, R. "Arachidonic and docosahexaenoic acids are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants." *Proc Natl Acad Sci USA* 93 (1996): 49–54.
- Carnielli, V.P., Simonato, M., Verlatto, G., et al. "Synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm newborns fed formula with long-chain polyunsaturated fatty acids." *Am J Clin Nutr* 86 (2007): 1323–30.
- Agostoni, C., Mazzocchi, A. "Essential fatty acid needs during pregnancy and lactation." *Sight and Life* 30.2 (2016): 82–6.
- Huffman, S.L., Harika, R.K., Eilander, A., Osendarp, S.J.M. "Essential fats: how do they affect growth and development of infants and young children in developing countries? A literature review." *Maternal and Child Nutrition* 7 Suppl 3 (2011): 44–65.
- Moya, M., Cortes, E., Juste, M., et al. "Fatty acid absorption in preterms on formulas with and without long-chain polyunsaturated fatty acids and in terms on formulas without these added." *Eur J Clin Nutr* 55 (2001): 755–62.
- Baack, M.L., Puumala, S.E., Messier, S.E., et al. "Daily enteral DHA supplementation alleviates deficiency in premature infants." *Lipids* 51.4 (2016): 423–33.
- Martin, C.R., Cheesman, A., Brown, J., et al. "Factors determining optimal fatty acid absorption in preterm infants." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 62.1 (2016): 130–6.
- Mathias, R.A., Pani, V., Chilton, F.H. "Genetic variants in the FADS gene: implications for dietary recommendations for fatty acid intake." *Curr Nutr Rep* 3 (2014): 139–48.
- Koletzko, B., Lattka, E., Zeilinger, S., et al. "Genetic variants of the fatty acid desaturase gene cluster predict amounts of red blood cell docosahexaenoic and other polyunsaturated fatty acids in pregnant women: findings from the Avon longitudinal study of parents and children." *Am J Clin Nutr* 93 (2011): 211–9.
- Harslof, L.B., Larsen, L.H., Ritz, C., et al. "FADS genotype and diet are important determinants of DHA status: a cross-sectional study in Danish infants." *Am J Clin Nutr* 97 (2013): 1403–10.
- Koletzko, B., Larque, E., Demmelmair, H. "Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA)." *J Perinat Med* 35 (2007): 55–11.
- Koletzko, B., Cetin, I., Brenna, J. "Dietary fat intakes for pregnant and lactating women." *Br J Nutr* 98 (2007): 873–7.
- Brenna, J.T. "Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5 (2002): 127–32.
- Koletzko, B., Lien, E., Agostoni, C., et al. "The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations." *J Perinat Med* 36 (2008): 5–14.
- Yuhas, R., Pramuk, K., Lien, E.L. "Human milk fatty acid composition from nine countries varies most in DHA." *Lipids* 41 (2006): 851–8.
- Brenna, J.T., Varamini, B., Jensen, R.G., et al. "Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide." *Am J Clin Nutr* 85 (2007): 1457–64.
- Fu, Y., Liu, X., Zhou, B., et al. "An updated review of worldwide levels of docosahexaenoic and arachidonic acid in human breast milk by region." *Public Health Nutr* 19 (2016): 2675–87.
- Hurtado, J.A., Izaola, C., Pena, M., et al. "Effects of maternal omega-3 supplementation on fatty acids and on visual and cognitive development: a randomized trial." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 61.4 (2015): 472–80.
- Smit, E.N., Koopmann, M., Boersma, E.R., Muskiet, F.A. "Effect of supplementation of arachidonic acid (AA) or a combination of AA plus docosahexaenoic acid on breastmilk fatty acid composition." *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 62 (2000): 335–40.
- Del Prado, M., Villalpando, S., Elizondo, A., et al. "Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low-fat diet." *Am J Clin Nutr* 74 (2001): 242–7.
- Gibson, R.A., Neumann, M.A., Makrides, M. "Effect of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast fed infants." *Eur J Clin Nutr* 51 (1997): S78–84.
- Hibbeln, J.R. "Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis." *J Affect Disord* 69 (2002): 15–29.
- Martinez, M. "Polyunsaturated fatty acids in the developing human brain, red cells and plasma: influence of nutrition and peroxisomal disease." *J World Rev Nutr Diet* 75 (1994): 70–7.
- Stillwell, W., Wassall, S.R. "Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid." *Chem and Phys of Lipids* 126 (2003): 1–7.
- Uauy, R., Mena, P., Wegher, B., et al. "Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates: effect of gestational age and intrauterine growth." *Pediatr Res* 47 (2000): 127–33.
- Krauss-Etschmann, S., Shadid, R., Campoy, C., et al. "Fish oil and folate supplementation of pregnant women and maternal and fetal DHA and EPA plasma levels – a randomized European multicenter trial." *Am J Clin Nutr* 85 (2007): 1392–400.
- Carnielli, V.P., Wattimena, D.J., Luijendijk, I.H., et al. "The very low birth weight premature infant is capable of synthesizing arachidonic and docosahexaenoic acids from linoleic and linolenic acids." *Pediatr Res* 40 (1996): 169–74.
- Hoffman, D.R., Birch, E.E., Birch, D.G., et al. "Impact of early dietary intake and blood lipid composition of long-chain polyunsaturated fatty acids on later visual development." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31 (2000): 540–53.
- Agostoni, C., Galli, C., Riva, E., et al. "Reduced docosahexaenoic acid synthesis may contribute to growth restriction in infants born to mothers who smoke." *J Pediatr* 147 (2005): 854–6.
- Quin, C., Erland, B.M., Loeppky, J.L., Gibson, D.L. "Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation during the pre and post-natal period: A meta-analysis and systematic review of randomized and semi-randomized controlled trials." *JNIM* 5 (2016): 34–54.
- Bernard, J.Y., Armand, M., Peyre, H., et al. "Breastfeeding, polyunsaturated fatty acid levels in colostrum and child intelligence quotient at age 5-6 years." *J Pediatr* 183 (2017): 43–50.
- Forsyth, J.S., Willatts, P., Agostoni, C., et al. "Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomized controlled trial." *Br Med J* 326 (2003): 953–8.
- Molloy, C., Doyle, L.W., Makrides, M., Anderson, P.J. "Docosahexaenoic acid and visual functioning in preterm infants: a review." *Neuropsychol Rev* 22 (2012): 425–37.
- Moon, K., Rao, S.C., Schulzke, S.M., et al. "Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants." *Cochrane Database Sys Rev* 12 (2016): CD000375.
- Lapillonne, A., Eleni Dit Troili, S., Kemorvant-Duchemin, E. "Postnatal docosahexaenoic acid deficiency is an inevitable consequence of current recommendations and practice in preterm infants." *Neonatology* 98 (2010): 397–403.
- Fewtrell, M.S., Abbott, R.A., Kennedy, K., et al. "Randomized, double-blind trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation with fish oil and borage oil in preterm infants." *J Pediatr* 144 (2004): 471–9.
- Henriksen, C., Hougholt, K., Lindgren, M., et al. "Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid." *Pediatrics* 121 (2008): 1137–45.
- Makrides, M., Gibson, R.A., McPhee, A.J., et al. "Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial." *JAMA* 301 (2009): 175–82.
- Wang, Q., Cui, Q., Yan, C. "The effect of supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids during lactation on neurodevelopmental outcomes of preterm infant from infancy to school age: a systematic review and meta-analysis." *Pediatr Neurol* 59 (2016): 54–61.
- Dammann, O., Leviton, A. "Inflammation, brain damage and visual dysfunction in preterm infants." *Semin Fetal Neonatal Med* 11 (2006): 363–8.
- Strunk, T., Inder, T., Wang, X., et al. "Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants." *Lancet Infect Dis* 14 (2014): 751–62.
- Marchant, E.A., Kan, B., Sharma, A.A., et al. "Attenuated innate immune defenses in very premature neonates during the neonatal period." *Pediatr Res* 78 (2015): 492–7.
- Paananen, R., Husa, A.K., Vuolteenaho, R., et al. "Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia." *J Pediatr* 154 (2009): 39–43.
- Waitzberg, D.L., Torrinhas, R.S. "Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know." *Nutr Clin Pract* 24 (2009): 487–99.
- Serhan, C.N., Chiang, N., Van Dyke, T.E. "Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators." *Nat Rev Immunol* 8 (2008): 349–61.
- Poindexter, B.B., Feng, R., Schmidt, B., et al. "Comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program." *Ann Am Thorac Soc* 12 (2015): 1822–30.
- Zhang, P., Lavoie, P.M., Lacaze-Masmonteil, T., et al. "Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids for extremely preterm infants: a systematic review." *Pediatrics* 134 (2014): 120–34.
- Pawlik, D., Lauterbach, R., Turyk, E. "Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants." *Pediatrics* 127 (2011): 223–8.
- Pawlik, D., Lauterbach, R., Walczak, M., et al. "Fish-oil fat emulsion supplementation reduces the risk of retinopathy in very low birth weight infants: a prospective, randomized study." *JPN* 38 (2014): 711–6.
- Beken, S., Dilli, D., Fettah, N.D., et al. "The influence of fish-oil lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a randomized controlled trial." *Early Hum Dev* 90 (2014): 27–31.

59. D'Ascenzo, R., Savini, S., Biagetti, C., et al. "Higher docosahexaenoic acid, lower arachidonic acid and reduced lipid tolerance with high doses of a lipid emulsion containing 15% fish oil: a randomized clinical trial." *Clin Nutr* 33 (2014): 1002–9.
60. Vlaardingerbroek, H., Vermeulen, M.J., Carnielli, V.P., et al. "Growth and fatty acid profiles of VLBW infants receiving a multicomponent lipid emulsion from birth." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 58 (2014): 417–27.
61. Hadley, K.B., Ryan, A.S., Forsyth, S., et al. "The essentiality of arachidonic acid in infant development." *Nutrients* 8.4 (2016): 216.
62. Suganuma, H., Arai, Y., Kitamura, Y., et al. "Maternal docosahexaenoic acid-enriched diet prevents neonatal brain injury." *Neuropathology* 30 (2010): 597–605.
63. Carlson, S.E., Montalto, M.B., Ponder, D.L., et al. "Lower incidence of necrotizing enterocolitis in infants fed a preterm formula with egg phospholipids." *Pediatr Res* 44 (1998): 491–8.
64. Koletzko, B., Cetin, I., Brenna, J. "Dietary fat intakes for pregnant and lactating women." *Br J Nutr* 98 (2007): 873–7.
65. Lien, E.L., Richard, C., Hoffman, D.R. "DHA and ARA addition to infant formula: current status and future research directions." *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 128 (2018): 26–40.
66. Agostoni, C., Braegger, C., Decsi, T., et al. "Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49 (2009): 112–25.
67. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies. "Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol." *EFSA J* 8 (2010): 1461–8.
68. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies. "Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union." *EFSA J* 11 (2013): 3408.
69. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Fats and Fatty Acids in Human Nutrition: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation*. Rome (2010).
70. Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V.P., et al. "Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50 (2010): 85–91.
71. Manley, B.J., Makrides, M., Collins, C.T., et al. "High-dose docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants: respiratory and allergy outcomes." *Pediatrics* 128 (2011): e71–e77.
72. Collins, C.T., Makrides, M., Gibson, R.A., et al. "Pre- and post-term growth in pre-term infants supplemented with higher-dose DHA: a randomised controlled trial." *Br J Nutr* 105 (2011): 1635–43.
73. Koletzko, B., Poindexter, B., Uauy, R. "Recommended nutrient intake levels for stable, fully enterally fed very low birthweight infants." In: *Nutritional Care of Preterm Infants*. Ed. by B. Koletzko, B. Poindexter, R. Uauy. Basel: Karger (2014): 300–5.

ЗНАЧЕННЯ ДОВГОЛАНЦЮГОВИХ ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ТА РОЗВИТКУ НЕМОВЛЯТ

Огляд літератури

- Д.О. Добрянський**, д. мед. н., професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України
Т.К. Знаменська, д. мед. н., професор, завідувачка відділенням неонатології, заступник директора за перинатальної медицини ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України»
О.В. Воробіова, д. мед. н., доцент, провідний науковий співробітник з неонатології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»
І.І. Воробіова, д. мед. н., завідувачка відділенням наукових проблем невинювання вагітності ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

Рівень споживання незамінних поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) вагітними, новонародженими і дітьми раннього віку впливає на якість росту, стан серцево-судинної системи, а також неврологічні й імунні функції в дитинстві та подальшому житті. Дитина отримує ПНЖК через плаценту і з молоком матері, а отже, особливості харчового раціону матері впливають на забезпечення цими кислотами плода, а також їх вміст у грудному молоці. У переважній більшості країн з обмеженими ресурсами споживання докозагексаєнової й арахідонової кислот вагітними, немовлятами та дітьми раннього віку може бути значно нижчим за рекомендоване.

Численні рандомізовані контрольовані дослідження вивчали вплив додаткового споживання ПНЖК під час вагітності, лактації та в постнатальний період на фізичний, психомоторний, мовленнєвий і розумовий розвиток дітей, їхню поведінку, гостроту зору, функцію серцево-судинної системи й імунні реакції. Наявні дані свідчать, що додаткове споживання довголанцюгових ПНЖК дітьми на грудному або штучному вигодовуванні не покращує гостроту зору, фізичного розвитку або розвитку мовлення. Проте додатковий прийом n-3 ПНЖК може по-різному впливати на деякі аспекти моторного розвитку, серцево-судинного здоров'я, поведінки й імунітету з більш позитивним ефектом у дітей на грудному вигодовуванні порівняно з дітьми, яких годували сумішами. Зростає також кількість доказів того, що додаткове призначення n-3 довланцюгових ПНЖК, зокрема докозагексаєнової й ейкозапентаєнової кислоти, може зменшувати частоту або важкість перебігу найпоширеніших захворювань, специфічних для передчасно народжених немовлят.

У 2013 р. Європейська агенція з безпеки харчових продуктів вважала адекватними такі добові рівні споживання довланцюгових ПНЖК для більшості немовлят і дітей раннього віку: 100 мг докозагексаєнової кислоти і 140 мг арахідонової кислоти від народження до 6 міс, 100 мг докозагексаєнової кислоти від 6 до 24 міс і 250 мг ейкозапентаєнової + докозагексаєнової кислоти пізніше 24-місячного віку.

Ключові слова: довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти, докозагексаєнова кислота, арахідонова кислота, ейкозапентаєнова кислота, діти раннього віку.

ЗНАЧЕНИЕ ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫХ ПОЛИЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И РАЗВИТИЯ МЛАДЕНЦЕВ

Обзор литературы

- Д.А. Добрянский**, д. мед. н., профессор кафедры педиатрии №2 Львовского НМУ им. Данила Галицкого МЗ Украины
Т.К. Знаменская, д. мед. н., профессор, заведующая отделением неонатологии, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», президент Украинской общественной организации «Ассоциация неонатологов Украины»
О.В. Воробьева, д. мед. н., доцент, ведущий научный сотрудник по неонатологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»
И.И. Воробьева, д. мед. н., заведующая отделением научных проблем невынашивания беременности ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Уровень потребления незаменимых полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) беременными, новорожденными и детьми раннего возраста влияет на качество роста, состояние сердечно-сосудистой системы, а также неврологические и иммунные функции в детстве и дальнейшей жизни. Ребенок получает ПНЖК через плаценту и с молоком матери, а значит, особенности пищевого рациона матери влияют на обеспечение этими кислотами плода, а также их содержание в грудном молоке. В подавляющем большинстве стран с ограниченными ресурсами потребление докозагексаєнової й арахідонової кислот беременними, младенцями і дітьми раннього віку може бути значально нижче рекомендованого. Численні рандомізовані контрольовані дослідження вивчали вплив додаткового споживання ПНЖК во время беременности, лактации и в постнатальный период на физическое, психомоторное, речевое и умственное развитие детей, их поведение, остроту зрения, функцию сердечно-сосудистой системы и иммунные реакции. Имеющиеся данные свидетельствуют, что дополнительное потребление длинноцепочечных ПНЖК детьми на грудном или искусственном вскармливании не улучшает остроту зрения, физическое развитие или развитие речи. Однако дополнительный прием n-3 ПНЖК может по-разному влиять на некоторые аспекты моторного развития, сердечно-сосудистого здоровья, поведение и иммунитет более положительным эффектом у детей на грудном вскармливании по сравнению с детьми, которых кормили смесями. Растет также количество доказательств того, что дополнительное назначение n-3 двухцепочечных ПНЖК, в частности докозагексаєнової й ейкозапентаєнової кислоти, может уменьшать частоту или тяжесть течения наиболее распространенных заболеваний, специфических для недоношенных младенцев. В 2013 году Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов считало адекватными такие суточные уровни потребления двухцепочечных ПНЖК для большинства младенцев и детей раннего возраста: 100 мг докозагексаєнової кислоти и 140 мг арахідонової кислоти от рождения до 6 мес, 100 мг докозагексаєнової кислоти от 6 до 24 мес и 250 мг ейкозапентаєнової + докозагексаєнової кислоти позднее 24-месячного возраста.

Ключевые слова: длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, докозагексаєнової кислота, арахідонової кислота, ейкозапентаєнової кислота, дети раннего возраста.

VALUE OF LONG-CHAIN POLYUNSATURATED FATTY ACIDS FOR INFANTS' HEALTH AND DEVELOPMENT

Literature review

- D.A. Dobryanskyi**, MD, professor at Pediatrics Department №2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the MoH of Ukraine
T.K. Znamenska, MD, professor, head of the Neonatology Department, deputy director of perinatal medicine, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", president of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine"
O.V. Vorobiova, MD, sassociate professor, leading researcher of neonatology, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine"
I.I. Vorobiova, MD, head of the Scientific Problems of Pregnancy Failure Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine"

The level of intake of essential polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in pregnant, newborns and young children affects the quality of growth, state of the cardiovascular system, neurological and immune functions in childhood and later life. Child receives PUFAs through the placenta and with the mother's milk, and therefore the peculiarities of the mother's diet affect the supply of these fetal acids, as well as their content in breast milk. In the vast majority of countries with limited resources the use of docosahexaenoic and arachidonic acids in pregnant women, infants and young children may be significantly lower than recommended. Numerous randomized, controlled studies examined the effect of additional PUFAs consumption during pregnancy, lactation and postnatal period on physical, psychomotor, speech and mental development of children, their behavior, visual acuity, cardiovascular function and immune responses. Available data suggests that the additional consumption of long-chain PUFAs for children on breast or artificial feeding does not improve visual acuity, physical development or speech development. Additional n-3 PUFA may also affect some aspects of motor development, cardiovascular health, behavior and immunity with a more positive effect on breast-feeding children than children fed with milk nutrition. There is also evidence that an additional use of n-3 long-chain PUFA, in particular docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid may reduce the incidence or severity of the most commonly occurring diseases specific to premature infants.

In 2013, the European Food Safety Authority considered adequate daily intake levels of double-stranded PUFAs for most infants and young children to be adequate: 100 mg of docosahexaenoic acid and 140 mg of arachidonic acid from birth to 6 months, 100 mg of docosahexaenoic acid from 6 to 24 months and 250 mg eicosapentaenoic + docosahexaenoic acid later than 24 months of age.

Keywords: long-chain polyunsaturated fatty acids, docosahexaenoic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, infants and toddlers.