

Ерпулева Ю.В., Чубарова А.И., Вайнштейн Н.П., Британишская Е.А., Митина Ю.Ю.

ОСЛОЖНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова;
Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, г. Москва

Erpuleva Yu.V., Chubarova A.I., Weinstein N.P., Britanishskaya E.A., Mitina Yu.Yu.

COMPLICATIONS OF LONG-TERM PARENTAL NUTRITION AND CHILDREN OF BREAST AGE

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University;
State Budgetary Healthcare Institution G. N. Speransky Children's Municipal Hospital No. 9

Резюме

В статье авторы отметили возможность появления осложнений, наблюдаемых при проведении длительного парентерального питания. Врачи нередко уделяют внимание срокам и дозировкам назначения жировых эмульсий, часто забывая, особенно у детей раннего возраста, о таких важных компонентах парентерального питания, как микроэлементы, особенно кальций и фосфор. В статье авторами подробно рассматриваются сроки назначения и дозировки жировых эмульсий, витаминов и микроэлементов у новорожденных и детей раннего возраста.

Ключевые слова: парентеральное питание; аминокислоты (аминовен-инфант), жировые эмульсии (СМОФ-липид), раствор глюкозы, витамины, микроэлементы, дети раннего возраста

Abstract

The article states possible complications in long-term nutritional support. Doctors rarely think of schedules and dosages of fatty emulsions especially in infants. They frequently forget about such important components of nutritional support as microelements especially calcium and phosphorus. The article clarifies schedules and dosages of fatty emulsions, vitamins and microelements in newborns and infants.

Key words: nutritional support, fatty emulsions, vitamins, microelements, newborn

Современный уровень неонатологии и неонатальной хирургии позволяют выхаживать детей с тяжелой патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такой как пороки развития ЖКТ, некротизирующий энтероколит (НЭК). НЭК является тяжелой жизнеугрожающей патологией новорожденных, чаще недоношенных, клинически проявляется ухудшением общего состояния, нарушением усвоения энтерального питания (ЭП), симптомами поражения ЖКТ с развитием пареза и геморрагического синдрома, лабораторно выявляется нарастающие маркеры системной воспалительной реакции (СВР), в тяжелых случаях нередко возможно развитие сепсиса, некроза и перфорации участка кишки [1]. Основными методами лечения являются:

полная энтеральная пауза (NPO nil per os, ничего через рот), достаточно длительная и необходимая для стихания патологического процесса, антибактериальная и посиндромная терапия. При развитии осложнений возможно хирургическое вмешательство, длительное полное парентеральное питание (ПП) в соответствии с возрастными потребностями. Доступные современные растворы аминокислот и жировых эмульсий позволяют проводить длительные курсы ПП пациентам с вышеуказанной патологией.

На наш взгляд, наиболее тяжелыми и сложными для терапии являются такие осложнения длительного ПП, как холестаза и остеопения у новорожденных. Проблема холестаза при ПП не является

экслюзивной для неонатологии, однако у новорожденных холестаза развивается довольно стремительно и имеет тяжелое течение. Остеопения (называемая также метаболической болезнью костей) может развиваться у недоношенных, получающих перорально недостаточное или несбалансированное количество кальция, фосфора и витамина Д, но особенно тяжелая остеопения развивается у новорожденных на длительном ПП, так как дотация парентеральных форм фосфора для новорожденных в России не включена в соответствующие протоколы.

Холестаза при парентеральном питании новорожденных.

Холестаза – нарушение образования и/или экскреции желчи по желчевыводящей системе, характеризующееся повышением компонентов желчи в крови и недостаточным их поступлением в кишечник. Клинико-лабораторными проявлениями являются: желтуха, постоянная или периодическая ахолия стула, темный цвет мочи, увеличение размеров печени, кожный зуд, повышение уровня прямой фракции билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ), холестерина, бета-липопротеидов (b-ЛПД) и желчных кислот (ЖК). Наиболее ранним признаком холестаза у новорожденных детей является желтушное окрашивание кожи с зеленоватым/сероватым оттенком, гепатомегалия и повышение прямой фракции билирубина более чем на 15–20% от уровня общего.

Холестаза как осложнение ПП развивается у значительной части недоношенных новорожденных детей, получающих его длительно (более двух-трех недель и более). Частота неонатального холестаза на ПП тем выше, чем меньше масса тела при рождении и чем длительнее курс ПП. Риск неонатального холестаза на ПП возрастает при полном энтеральном голодании, при сепсисе, синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке, при кишечной недостаточности в результате НЭК, гастрошизиса, атрезии кишки.

Предварительные результаты показывают хороший эффект стратегии минимизации липидов при развитии неонатального холестаза на ПП. Новорожденные с холестазом, получавшие внутривенно липиды в дозе 3 г/кг/сут или более, были включены в протокол минимизации липидов, т. е. получали 1 г/кг липидов два раза в неделю. В груп-

пе «минимизации липидов» наблюдалась тенденция к значительному снижению уровня билирубина по сравнению с аналогичной контрольной группой. У одной четверти (8 из 31) из этих новорожденных развился биохимически доказанный умеренный дефицит незаменимых жирных кислот, компенсированный небольшим увеличением дозы жировой эмульсии при сохранении стратегии минимизации липидов. В случае развития холестаза на ПП существуют рекомендации по изменению режима введения внутривенной жировой эмульсии до 1–1,5 г/кг в два-три раза в неделю (называемый циклический прием). Поступление такого количества жиров предотвращает существенный дефицит жирных кислот. Назначение жировой эмульсии на основе рыбьего жира в дозе 1,5 г/кг в сутки может способствовать разрешению холестаза.

Для новорожденных, длительно получающих ПП, важно как можно раньше начать ЭП, хотя бы в минимальном объеме. Даже незначительное поступление ЭП («трофическое питание» – до 20–24 мл/кг/сут) стимулирует желчеотделение, сокращение желчного пузыря и перистальтику кишечника. Детям с неонатальным холестазом на ПП необходима достаточная дотация жирорастворимых витаминов.

При синдроме холестаза уменьшается количество поступающей в кишечник желчи, что приводит к нарушению процессов всасывания жиров и жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К). Дети с холестазом нуждаются в дотации жирорастворимых витаминов, особенно если длительность холестаза составляет более 10–14 дней (таблица 1).

Наиболее часто и клинически значимо проявляется дефицит витамина К, запасы которого в организме минимальны. Около четверти детей с хроническими заболеваниями печени имеют коагулопатию, связанную с дефицитом витамина К. В случае изменений в коагулограмме (удлинение протромбинового времени, активированного парциального тромбопластинового времени) необходима парентеральная дотация витамина К. Более предпочтительно назначение витамина К1 (филлохинона), доступного лишь в комплексе с остальными жирорастворимыми витаминами для внутривенного введения в дозе 20 мкл/мл (виталипид). Использование викасола – водорастворимой формы менадиона – провитамина К3 менее эффективно. Прием жирорастворимых витаминов следует

Таблица 1. Потребность в жирорастворимых витаминах при неонатальном холестазах

Источники	Витамин А	Витамин Д	Витамин К	Витамин Е
McKiernan 2002 [2]	2500–5000 МЕ/сут	альфакальцидол 30–50 нг/кг/сут	1–2 мг К ₁	100 мг
Andres, Haafiz 2012 [3]	5000–25000 МЕ/сут	25 (ОН) D 3–5 мкг/кг/сут	2,5–5 мг К ₁ каждый день или через день.	50 МЕ / кг в сутки
Feldman, Sokol 2013 [4]	3000–10000 МЕ/сут	Холекальциферол 800–5000 МЕ/сут; 1,25 (ОН) 2 холекальциферол (кальцитриол): 0.05–0.2 мкг/кг/сут	Фитонадион: 2.5–5 мг дважды в неделю	Водорастворимый D-α-токоферол полиэтилен гликоль 1000 сукцинат 15–25 МЕ/кг/сут; D-α Токоферол до 100 МЕ/кг/сут
Gotze, Blessing 2015 [5]	1500МЕ/кг/сут	Холекальциферол 500 МЕ/кг/сут	1 мг/сут К ₁	50МЕ/кг/сут
Контроль уровня	Соотношение ретинола к уровню ретинол-связывающего белка <0.8 mol/mol	Концентрация в крови 25 (ОН) D <14 нг/мл дефицит; <30 нг/мл недостаточность	Протромбиновое время Анализ PIVKA-II более чувствителен	Соотношение витамина Е к уровню общих липидов сыворотки <0.6 мг/г; Соотношение токоферол/холестерин (< 2.22 mmol/mmol при дефиците)

продолжать в течение не менее 3 месяцев после разрешения желтухи, в течение которых могут сохраняться нарушения желчеотделения.

После восстановления ЭП в соответствии с общими принципами терапии холестаза новорожденных и детей раннего возраста следует провести оптимизацию питания, продолжить дополнительное назначение жирорастворимых витаминов, возможно добавление желчегонных препаратов.

Для нормального роста детям с холестазом требуется увеличение белковой и калорийной нагрузки по сравнению со здоровыми детьми [6]. Диетические потребности при холестазе увеличены до 120–140% от возрастной нормы. Это может быть достигнуто путем использования в рационе специальной лечебной диеты. Если это не приводит к желаемому эффекту, питание проводится через назогастральный зонд или осуществляется частичное ПП. Мониторинг уровня глюкозы натощак в крови необходим для диагностики гипогликемии у новорожденных и младенцев.

Существуют рекомендации добавлять в смесь или грудное молоко дополнительно углеводы, жиры или повышать концентрацию смеси. При этом следует соблюдать особую осторожность,

так как увеличение концентрации смеси (разведение меньшим количеством воды) и добавление углеводов (как правило, в виде полимера глюкозы) может увеличить осмолярность смеси и привести к диарее. Добавление жиров возможно в форме среднецепочечных триглицеридов (СЦТ), которые подвергаются всасыванию в кишечнике без участия желчных кислот и транспортируются из энтероцита по системе воротной вены в неизменном виде. Доступны специализированные смеси, обогащенные СЦТ, которые также могут быть разведены в большей концентрации или обогащены при необходимости. Возможно введение пероральных форм СЦТ во время кормления или их добавление в грудное молоко или смесь. С помощью этих мер калорийность грудного молока может быть увеличена с 67 ккал/100 мл до 100 ккал/100 мл.

Если нет возможности использовать грудное молоко, при выборе лечебного питания у новорожденных детей необходимо учитывать следующие составляющие: степень выраженности и длительность холестаза, потребности для гестационного и постнатального возраста ребенка, сопутствующие нарушения расщепления и всасывания нутриентов в кишечнике. У детей с тяжелой перинатальной па-

тологией возможно нарушение процессов всасывания белков и углеводов, что наряду с синдромом мальабсорбции жиров вследствие холестаза, является показанием к использованию смесей на основе белковых гидролизатов, содержащих от трети до половины СЦТ в составе жиров, и сниженным уровнем или полной заменой на другие углеводы лактозы (альфаре, пептикейт и др.). У недоношенных детей при умеренной выраженности холестаза можно использовать смеси для недоношенных детей, содержащие 20–30% СЦТ и большое количество белка (пренутрилон, пренан и др.). У младенцев с затяжным холестазом, дефицитом веса оптимально использование смеси, содержащей обычный белок и пониженное содержание лактозы и жиров, из которых 50% СЦТ (хумана ЛП+СЦТ).

С целью снижения мальабсорбции жиров возможно назначение ферментных препаратов (креон из расчета от 1000 ЕД липазы/кг/сут до 1000 ЕД на 1 грамм жира в диете) под контролем копрограммы или липидограммы кала.

Урсодезоксихолевая кислота – желчная кислота, присутствующая в составе желчи млекопитающих, обладает гепатопротекторным действием, увеличивает выделение желчи и уменьшает холестаз. При холестазе на парентеральном питании урсодезоксихолевая кислота теоретически может быть полезна, стимулируя выделение желчи, однако нет никаких доказательств ее эффективности. Пероральное назначение урсофалька возможно только пациентам, получающим и усваивающим ЭП. При синдроме холестаза при уверенном усвоении ЭП показано проведение желчегонной терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк) из расчета 20 мг/кг/сут в 2 приема (в случае недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 30 мг/кг/сут).

Метаболическая болезнь костей (остеопения) недоношенных

Основные запасы Са и Р плод получает в последние 6 недель, следовательно, все недоношенные младенцы имеют высокие потребности в этих минералах, которые не всегда возможно восполнить.

Остеопения недоношенных, определяемая как снижение минеральной костной плотности по отношению к ожидаемому уровню минерализации для плода или грудного ребенка сопоставимых массо-ростовых показателей или гестационного воз-

раста в сочетании с биохимическими и/или рентгенологическими изменениями. Эти изменения обычно включают гипофосфатемию, увеличение ЩФ и вторичный гиперпаратиреоз, которые могут сопровождаться рахитическими изменениями и/или спонтанными переломами.

Метаболическая болезнь костей (МБК) развивается у 16–40% недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ, чаще при длительном парентеральном питании, и проявляется в 6–16 недель после рождения снижением массы и изменением архитектуры кости, при остеомалации за счет снижения минерализации кости становятся «мягкими». Характерные изменения на рентгенограмме появляются после значительной потери костной минерализации. МБК может проявляться в виде нетравматических переломов и в дальнейшем приводить к нарушениям роста и формирования костей [7, 8].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) физиологически увеличивается в течение первых нескольких недель и имеет плато около 5–6 недель, дальнейшая тенденция к росту и повышению (> 800 МЕ/л) свидетельствует о риске остеопении. Уровень ЩФ не коррелирует со степенью деминерализации. Рахитические изменения можно видеть и на более низких уровнях (< 600 МЕ / л). Уровень ЩФ может быть обманчиво низким в условиях дефицита цинка или при воздействии глюкокортикоидов и не должен быть единственным показателем для скрининга остеопении. Специфичность улучшается, когда ЩФ используется в сочетании с уровнем фосфора. $ЩФ > 900$ МЕ / л и снижение фосфора в сыворотке крови $< 5,6$ мг / дл ($< 1,8$ ммоль / л) имеет 100% чувствительность и 70% специфичность. Алгоритм диагностики и лечения остеопении недоношенных представлен в таблице 2.

У недоношенных детей при длительной терапии фуросемидом (например, с хроническими заболеваниями легких) в патогенезе МБК играют роль дефицит кальция и метаболические изменения, связанные с вторичным гиперпаратиреозом. У этих новорожденных повышение паратгормона (ПТГ) приводит к потере фосфата с мочой и гипофосфатемии. Повышенный уровень ПТГ вызовет повышение уровня кальция в плазме за счет увеличения костной резорбции и увеличения почечной и кишечной абсорбции кальция. Таким образом, изолированный уровень кальция в плазме не может быть маркером риска МБК, необходимо контролировать

Таблица 2. Алгоритм диагностики и лечения остеопении недоношенных

Скрининг в 4–6 недель (Са, Р, ЩФ, экскреция фосфора с мочой или КРФ) масса при рождении <1500 ГВ<28 недель ППП>4 недель Невозможно достичь полного энтерального питания с добавлением фортификатора ГМ Применение нарушающих минерализацию кости препаратов (кортикостероиды, фуросемид, метилксантины, гепарин, фенобарбитал, фенитоин)
Возможны дообследования (рентгенография, паратгормон, 25 (ОН) витД)
Лечение – максимально переносимая энтеральная или парентеральная дотация. При непереносимости, ППП и повышении ПТГ>100пг/мл назначение кальцитриола, стартовая доза 0.05 мкг/кг/сут, максимальная 0.2 мкг/кг/сут
Мониторинг каждые 1–2 недели (Са, Р, ЩФ, экскреция фосфора с мочой или КРФ, ПТГ) Мониторинг экскреции Са с мочой (Са/креатинин) при терапии Са или кальцитриолом

Таблица 3. Рекомендованное потребление Са, Р и витамина Д

Источники	Кальций + (мг/кг/сут)	Фосфор ++ (мг/кг/сут)	Витамин Д +++ (МЕ/день)
Энтеральные потребности			
Atkinson and Tsang 2005 [9]	150–200	70–120	200–1000
Rigo and Senterre 2007 [10]	100–160	60–90	800–1000
ESPGAN 2010 [11]	120–140	60–90	800–1000
Abrams 2013 [12]	150–220	75–140	200–400
Парентеральные потребности			
Pereira-da-Silva 2011 [13]	75	44	–
ASPEN 2004 [14]	40–80 (1–2 ммоль/кг)	31–62 (1–2 ммоль/кг)	–
ESPGHAN 2005 [15]	52–100 (1,3–3 ммоль/кг)	31–71 (1–2,3 ммоль/кг)	0,8 мг/кг (32 МЕ/кг)

+ для пересчета в ммоль разделить на 40

++ для пересчета в ммоль разделить на 32

+++ для пересчета в мг разделить на 40

уровень фосфора. В дополнение к сывороточным уровням кальция, фосфора и ЩФ полезным может быть также измерение суточной экскреции фосфора и кальция или оценка канальцевой реабсорбции фосфата (КРФ), которая вычисляется из соотношения фосфора и креатинина в сыворотке и моче, полученных в одно и то же время. $\text{КРФ} = \text{фосфор мочи/фосфор сыворотки} \times \text{креатинин сыворотки/креатинин мочи}$.

При дотации препаратов Са и Р индивидуальная реакция может быть разной в зависимости от состояния, основной патологии, рН содержимого кишечника, абсорбции и толерантности добавки. Фосфат

калия для внутривенного введения при введении энтерально в виде раствора может быть оптимальной формой пищевых добавок фосфора вследствие непереносимости других доступных фосфатных солей. У детей, получающих калийсберегающие диуретики, необходимо тщательно следить за изменениями электролитного баланса при дополнительной нагрузке натрием и калием в растворах. Препараты кальция могут быть назначены при вторичном гиперпаратиреозе и низкой канальцевой реабсорбции фосфора.

Младенцы, достигшие полного объема ЭП смесью для недоношенных или грудным молоком, обо-

гащенным фортификатором, достигают оптимального уровня потребления – примерно 180–220 мг/кг/день кальция и 100–130 мг/кг/день фосфора, из которых 60% кальция и 80% фосфора подвергаются всасыванию и усваиваются. Несмотря на такое хорошее усвоение, некоторые дети могут развивать МБК, особенно при тяжелой основной патологии, и могут нуждаться в минеральных добавках кальция и / или фосфора (таблица 3).

После начала курса минеральных добавок или другого лечения необходим индивидуализированный мониторинг с учетом терапевтических целей, основного дефицита и специфического лечения. Для детей с гипофосфатемией дотация фосфора регулируется до достижения целевого значения фосфора в сыворотке $> 5,5$ мг / дл (1,8 ммоль/л). Для детей, получающих кальций или кальцитриол, цель в нормализации уровня ПТГ, мониторинг гиперкальциемии, нормализация уровня фосфора в крови, снижение экскреции фосфора с мочой.

Клинический пример

Девочка А от матери 23 лет, от 1-й беременности двойней, протекавшей с угрозой на всем протяжении, роды 1 на 31 неделе. 1 из двойни, 1540/40 см 5/6 по Апгар, состояние тяжелое, крик слабый, СРАР 2 сут. 2-й ребенок из двойни умер в неонатальном периоде (причина НЭК, сепсис). Клиника НЭК, частичной кишечной непроходимости с рождения – по зонду примесь желчи и слизи. В возрасте 11 суток ухудшение состояния в связи с апноэ – переведена на НСРАР до 15 суток, по зонду желчь, затем энтеральное кормление в объеме 2–20 мл усваивала. В 26 суток – ухудшение – рецидив НЭК, падение сердечной деятельности – ИВЛ до 29 суток. Затем экстубирована, начато «трофическое питание» (по 1,5–2 мл/1 кормление). В возрасте 49 суток рецидив НЭК, отеки. Рентгеноконтрастное исследование брюшной полости – пассаж контраста отсроченно получен, данных за аномалии ЖКТ не выявлено. С 55 сут начато ЭП с расширением нагрузки до 15 мл, на 61 суток – рецидив НЭК, кровь в стуле, тромбоциты $78 \cdot 10^3$ /мкл. По ОАК определялся лейкоцитоз со сдвигом влево, снижение гемоглобина, коррекция гемотрансфузией №3. С 13 суток определялся синдром холестаза с нарастанием (до 108 общ, 55 прямой), к 1 месяцу жизни повышение уровня трансаминаз с нарастанием до 6–8 норм. С 62 суток изменен режим введения

жировой эмульсии и снижена доза – 1–1,5 г/кг/суток в прерывистом режиме через день, замена интралипида на СМОФлипид, увеличена доза жирорастворимых витаминов до 10 мл виталипида. ПЦР крови на ВПГ 1,2, ЦМВ, токсоплазма отрицательно. В посеве крови в 64 суток рост *Candida parapsilosis*. Рентгенологическая картина пневмонии с 11 суток по 36 суток по УЗИ без выраженной патологии. Проводилась антибактериальная терапия ванкомицином, меронемом, метронидазолом, зивоксом, тиенамом, амикацином, тазоцином, нетилмицином, эритромицином, амоксициклавом, гентамицином, сульперазоном. Противомикотическая терапия дифлюканом. Прочая терапия: лазикс, церукал, но-шпа, контрикал, зантак, цитофлавин, ЭМОЛТ №3, пентаглобин №6, виталипид, солувит, элькар, ППП, урсофальк, эспумизан, линекс, панкреатин, бифидум, мотилиум, фламин, колистин. На 2 месяце жизни ребенка был взят анализ мочи на органические кислоты – повышена концентрация 2-гидроксиизобутирата, 2-гидроксиизовалериановой кислоты, 3-гидроксибутирата, 4-гидроксифениллактата, 4-гидроксифенилпирувата, N-ацетилтирозина, фумаровой кислоты, лактата, метилмалоновой кислоты, что было расценено как вероятная митохондриальная патология. При исследовании ТМС крови данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено.

На 72 сутки жизни состояние ребенка осталось тяжелым за счет инфекционного токсикоза, интолерантности ЭП, дефицита М тела – вес 2520 (+980 от рождения), синдрома угнетения, синдрома холестаза. Аппетит снижен. Кормился из соски по 5 мл нутрилон пепти гастро. Ребенок среднего физического развития, недостаточного питания, правильного телосложения. Кожные покровы иктеричные с серо-зеленым оттенком, выражен периоральный и периорбитальный цианоз, акроцианоз, мраморность. Отеков нет. ПЖК развита недостаточно, распределена равномерно. Тургор не снижен. Кости черепа мягкие. Живот вздут, доступен пальпации во всех отделах, мягкий, безболезненный. Перистальтика активная. Печень +2 см выступает из-под реберной дуги. Селезенка +1,5 см. Стул темно-желто-зеленый со слизью, зловонный, однократно за сутки со стимуляцией. Мочится свободно, самостоятельно, моча насыщенная желтая. Динамика биохимических показателей представлена в таблице 4.

Таблица 4. Динамика биохимических показателей крови у больной А

Показатель	Время взятия анализа (сутки от начала лечения)						Норма
	29	73	78	91	99	115	
АЛТ	133	140	118	122	60	89	0–40 ед/л
АСТ	533	262	132	154	105	63	0–40 ед/л
ГГТ	–	496	257		154	113	0–64 ед/л
Общий белок	38,6	49,6	37,3	46	48	51,3	64–86 г/л
Альбумин	–	–	23	29	31,3	–	35–50 г/л
Преальбумин	–	–	0,05		0,08	0,13	0,08–0,4 г/л
Билируб общ	108	119,2	112,6	71,1	53,9	42,7	1,3–20,5 мкмоль/л
Прямой	55	84,5	77,2	61,5	38,8	26,3	1,5–7 мкмоль/л
С-РБ	-	45,1	3,5	59,7	17	0,7	0,1–8,2 мг/л

Таблица 5. Динамика биохимических показателей крови у больной А (продолжение)

Показатель	73 сут	78 сут	91 сут	99 сут	115 сут	Норма
ЩФ	881	642		1471	1475	Ед/л
Фосфор	0,99		1,02	0,8	1,71	0,74–1,52 ммоль/л
Кальций общий	2,24	1,97	1,93	2,37	2,25	2,0–2,7 ммоль/л

По УЗИ брюшной полости признаки спленомегалии без изменений экоструктуры паренхимы, реактивный панкреатит, утолщения стенок желчного пузыря, холестаза.

Девочка получала питание в трофическом объеме смесью альфаре с постепенным расширением объема. Получала терапию: противомикробную: вилимиксин в/в, селективная деконтаминация кишечника – метронидазол per os, противомикробная терапия – микамин в/в, инфузионную: мексидол, карнитин, витамин В₆, С, ККБ, парентеральное питание (аминовен-инфант, СМФлипид, виталипид), гепатопротекторную: урсофальк, ингаляционную: беродуал, буденит. Была получена положительная динамика за счет расширения энтеральной нагрузки. Контрольные посевы крови – отрицательные, ПЦР герпес-группа, бактериальные и грибковые АГ – отрицательные. На 81 сутки жизни нарастающая отечность правой нижней конечности,

воспалительные явления. По данным Rg, у ребенка имели место рахитоподобные изменения трубчатых костей, нельзя было исключить гематогенный остеомиелит, поднадкостничный перелом правой бедренной кости, рентгенологическая картина не позволяла исключить тяжелого рахитоподобного заболевания, после дообследования изменения расценены как тяжелая остеопения недоношенных на фоне рахита и дефицита фосфора. Динамика биохимических показателей представлена в таблице 5.

Проведена частичная смена а/б терапии (зивокс + меронем). Увеличена инфузия электролитов, парентеральная дотация – витаминотерапия, начат прием альфакальцидола. На 89 сутки было отмечено резкое ухудшение состояния за счет болевого синдрома (тахипноэ, парез кишечника), отека левого бедра, рентгенологически – патологический перелом левой бедренной кости в средней трети

без смещения. Хирургом было наложено лейкопласторное вытяжение по Шеде. Анальгетики, ВВЛ PS/CPAP через назотрахеальную трубку с 89–91 суток в связи с клиникой болевого шока продолжена терапия: противомикробная (меронем, зивокс, флуконазол в/в, ванкомицин per os), противогеморрагическая (викасол 1%, трансфузия СЗП), парентеральное питание (аминовен-инфант, СМОФлипид с виталипидом), симптоматическая терапия. К 93 суткам отмечена стабилизация состояния. Продолжено вскармливание смесью альфаре с наращиванием объема.

Альфаре была выбрана как смесь с достаточным (2,1 г/100мл) содержанием гидролизованного сывороточного белка, что снижает время нахождения смеси в желудке, ускоряет пассаж по ЖКТ. Жировой компонент альфаре представлен на 50% СЦТ, которые подвергаются всасыванию в кишечнике без участия желчных кислот и транспортируются из энтероцита по системе воротной вены в неизменном виде. Смесь альфаре безлактозная, углеводный компонент представлен в основном мальтодекстрином, переносился хорошо. В качестве дотации фосфора ребенок получал перорально глицерофосфат кальция, продолжен прием альфакальцидола. Интактный паратгормон 58,6 пг/мл, ТТГ 1,26 мкМЕ/мл (0,55–6,70), Т4 св 17,6 пМоль/л (9,4–30,0).

В дальнейшем после расширения объема ЭП поведена постепенная замена смеси на жидкий симилак особая забота, который содержит максимальное количество белка (2,67 г на 100 мл), фосфора (70 мг/100мл) и кальция (130 мг/100 мл) в единице объема. По данным копрологии, у ребенка отмечалась умеренная стеаторея (жир нейтральный единичный, соли жирных кислот, эпителий цилиндрический, плоский единичные в п/з, жирные кислоты в большом количестве, слизь в небольшом количестве, лейкоциты в п/зр 0-1-3). Был назначен креон из расчета 1000 ед/кг/сут. Углеводный компонент (50% лактозы) хорошо усваивался, клиники лактазной недостаточности не было.

Проведено лечение: Противомикробная терапия: вилимиксин в/в, метронидазол per os, микамин, флуконазол в/в, зивокс+меронем, сульперазон, ванкомицин per os. Инфузионная терапия: мексидол, карнитин, витамин В₆, С, ККБ, парентеральное питание (аминовен-инфант, солувит, СМОФлипид, виталипид), гепарин, эпокрин, СЗП. Ингаляцион-

ная: беродуал, буденит. Солукортеф 3 мг/кг, кортеф, альфакальцидол, глицерофосфат кальция, примадофилус.

К 4 месяцам жизни ребенка на фоне проводимого лечения инфекционный процесс купирован. Аппетит хороший, кормится в объеме 60–70 мл × 8 р/д, в весе прибавлял. После купирования проявлений НЭК, начала энтерального питания, значения урсодезоксихолевой кислоты холестаза разрешился, нормализовались уровни билирубина, АЛТ, АСТ. Купирована анемия (нарастание уровня гемоглобина с 75 до 112 г/л на фоне терапии препаратами железа, эпокрином, достаточной дотации белка). Произошла консолидация перелома, повышение уровня фосфора, сохраняется высокий уровень ЩФ. Двигательная активность достаточная, на осмотр реагирует двигательным и эмоциональным беспокойством. Ребёнок астенического телосложения, недостаточного питания. Кожные покровы бледно-розовые на смуглом фоне, периорбитальный цианоз. ПЖК развита недостаточно, распределена равномерно. Живот подвздут, доступен пальпации во всех отделах, мягкий, безболезненный. Перистальтика активная. Печень +3 см выступает из-под реберной дуги. Селезёнка +0,5 см. Стул серо-желтый или желтый с комочками, за сутки 1 раз самостоятельный. Моча светлая, диурез достаточный. Выписана в возрасте 4 месяца 3 дня с весом 3150 (+630 за 1,5 месяца).

Клинический диагноз: Основной: Некротизирующий энтероколит 2Б.

Осложнения: Синдром холестаза, цитолиз. Холестит. Белково-энергетическая недостаточность.

Сопутствующий: Инвазивный кандидоз (кандидемия *Candida parapsilosis*). Остеопения смешанного генеза. Патологический перелом левой бедренной кости. Гематогенный остеомиелит диафиза правой бедренной кости. Транзиторная надпочечниковая недостаточность. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, синдром вегетативных нарушений. Недоношенность 31 неделя. 1 из двойни.

Рекомендации: Кормить смесь Семилак Нешур (белок 1,9 г/100 мл, фосфор 46 мг/100мл, кальций 78 мг/100 мл) по 70–80 мл × 8 раз. Добавлять фортификатор ГМ ФМ85 (0,2 г белок / 15 мг кальций / 9 мг фосфор) по 1 саше в каждое кормление 6–8 раз/сутки (белок – 3,5–4 г/кг/сут, фосфор –

100–108 мг/кг/сут, кальций – 170–183 мг/кг/сут). Урсофальк, фолиевая кислота, витамин Е, кортеф со снижением и последующей отменой, левокарнитин, креон, альфакальцидол, примидофилус. Контроль УЗИ брюшной полости и желчного пузыря, контроль клинического и биохимического анализа крови.

Обсуждение. Длительное упорное течение НЭК с ранним/внутриутробным началом, гибель одного ребенка из двойни от НЭК, сепсиса свидетельствует о тяжелом течении некротизирующего энтероколита в неонатальном периоде. Возможно, в таком случае требовалась более длительная энтеральная пауза на начальных этапах. Необходимо помнить о том, что при энтеральной паузе невозможно назначение любых пероральных препаратов. Назначение антисекреторных препаратов недоношенным новорожденным является дискуссионным вопросом, при подавлении желудочной секреции возможно повышение риска НЭК.

Холестаз у ребенка развился как осложнение НЭК, полного парентерального питания. После развития холестаза был изменен режим назначения жировых эмульсий (снижение дозы до 1–2 г/кг через день), (рекомендуется увеличить дотацию внутривенных жирорастворимых витаминов (виталипид), целесообразно провести замену традиционной жировой эмульсии на содержащую рыбий жир (СМОФлипид), в соответствии с рекомендациями для профилактики и улучшения течения холестаза при ПП).

Свидетельством вторичного характера холестаза является его разрешение по мере выздоровления ребенка от НЭК и возобновления энтерального питания. В план обследования ребенка с холестазом и цитолизом были включены диагностические методы обнаружения метаболических нарушений с неонатальным холестазом. В ходе обследования выявлено подозрение на митохондриальную патологию, однако анализ взят на высоте холестаза, при полном парентеральном питании и внутривенном введении аминокислот, повторный анализ не подтвердил подозрения.

Недостаточная дотация витамина Д, холестаз, невозможность энтерального усвоения питания, длительное парентеральное питание без добавления фосфора вызвало у девочки развитие остеопении, осложненной спонтанным переломом. Дотация кальция, не сопровождающаяся дотацией

фосфора, представляет опасность избытка кальция, который, в свою очередь, повышает риск камнеобразования в почках и желчном пузыре. Отсутствие парентеральных препаратов фосфора для новорожденных значительно затрудняет задачи неонатологов по выхаживанию недоношенных новорожденных на длительном парентеральном питании. Для энтерального восполнения потребностей фосфора были использованы глицерофосфат кальция, альфакальцидол и фортификатор грудного молока.

Заключение. Таким образом, необходимость длительного ПП у недоношенных новорожденных наиболее часто обусловлено развитием некротического энтероколита. Тяжесть развивающегося холестаза в данной ситуации усугубляется течением септического процесса и невозможностью естественной стимуляции желчеотделения посредством ЭП. Холестаз вызывает повреждения гепатоцитов с нарушением их функции, включая снижение белкосинтетической и снижение уровня фибриногена, изменение аминокислотного состава сыворотки крови и другие нарушения. Однако после излечения от НЭК и восстановления ЭП холестаз полностью разрешается и функции гепатоцитов нормализуются.

Остеопения (метаболическая болезнь костей) недоношенных в виде снижения минерализации костей и иногда спонтанных переломов развивается у детей ОНМТ и ЭНМТ, особенно с трудностями энтерального вскармливания. Для профилактики и лечения требуется дотация кальция, фосфора и витамина Д под контролем уровня кальция, фосфора, ЩФ, ПТГ в сыворотке крови и экскреции кальция и фосфора с мочой.

Наибольшие затруднения при невозможности проведения ЭП возникают из-за отсутствия в Российской Федерации препаратов для парентерального введения фосфора детям 1 года жизни. Глицерофосфат натрия и фосфат калия являются эффективными для дотации фосфора и безопасными, как показывает мировая неонатальная практика. В настоящее время Европейским комитетом по питанию ESPGHAN разрабатывается новый протокол питания недоношенных, который предусматривает парентеральную дотацию 1–2 ммоль/кг/сут кальция и фосфора недоношенным новорожденным с первой недели жизни, что делает проблему дефицита препаратов парентерального фосфора в России особенно острой.

Литература

1. *Thompson A.M., Bizzarro M.J.* Necrotizing Enterocolitis in Newborns. Pathogenesis, Prevention and Management Drugs. 2008; 68 (9): 1227–1238
2. *McKiernan P.G.* Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol.* 2002 Apr;7 (2):153–65 7:153–165 doi:10.1053/siny.2002.
3. *Neu J.* Gastroenterology and nutrition. Elsevier, 2012. Chapter 18. *Andres J.M., Haafiz A.B.* Neonatal cholestasis. p283
4. *Feldman A.G., Sokol R.G.* 2013 Neonatal cholestasis. *Neoreviews.* 2013 Feb 1; 14 (2): 10.1542/neo.14–2–e63.
5. *Götze T., Blessing H., Grillhösl Ch., Gerner P., Hoerning A.* Neonatal Cholestasis – Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. *Front Pediatr.* 2015; 3: 43. Published online 2015 Jun 17. doi:10.3389/fped.2015.00043.
6. *Nightingale S., Ng V.L.* Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease. *Pediatr Clin North Am.* 2009 Oct;56 (5):1161–83. doi: 10.1016/j.pcl.2009.06.005.
7. *Rustico S.E., Calabria A.C., Garber S.J.* Metabolic bone disease of prematurity. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology Elsevier,* 1 (3): 85–91, September 2014.
8. *Wood C.L., Wood A.M., Harker C., Embleton N.D.* Bone Mineral Density and Osteoporosis after Preterm Birth: The Role of Early Life Factors and Nutrition. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 902513. Published online 2013 Apr 10. doi: 10.1155/2013/902513.
9. *Atkinson S., Tsang R.C.* Calcium and phosphorus. In: *Tsang R.C., Uauy R., Koletzko B., Zlotkin S.H., editor.* Nutrition of the preterm infant: scientific basis and practice. 2. Cincinnati: Digital Educational Publishing; 2005. pp. 245–275.
10. *Rigo J., Pieltain C., Salle B., Senterre J.* Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2007:969–974. doi: 10.1111/j.1651–2227.2007.00336.x.
11. Practical Approach to Paediatric Enteral Nutrition: A Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition ESPGHAN Committee on Nutrition: *Braegger Ch., Decsi T., Dias J.A., Hartman C., Kolacek S., Koletzko B., Koletzko S., Mihatsch W., Moreno L., Puntis J., Shamir R., Szajewska H., Turck D., van Goudoever J.*
12. *Abrams S.A.* Calcium and Vitamin D Requirements of Enterally Fed Preterm Infants. From the American Academy of Pediatrics. *Pediatrics,* April 2013.
13. *Pereira-da-Silva L., Costa A., Pereira L., Filipe A., Virella D., Leal E., Moreira A., Rosa M., Mendes L., Serelha M.* Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Feb;52 (2):203–9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181f8b295.
14. *Mirtallo J., Canada T., Johnson D., et al.* Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28: S39–70.
15. *Koletzko B., Goulet O., Hunt J., et al.* Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41 Suppl 2: S1–87.

Рекомендуемая литература

1. *Детские болезни. Учебник. Том 1. Неонатология /под ред. Н.Н. Володина, Ю.Г. Мухиной, А.И. Чубаровой. М.: Династия, 2011.*
2. *Парентеральное и энтеральное питание детей. Практические рекомендации // под ред. Ю.В. Ерпулёвой, А.И. Чубаровой, О.Л. Чугуновой.: ГОЭТАР-Медиа, 2016.*
3. *Софронова Л.Н.* Остеопения недоношенных. Истоки здоровья и болезней недоношенных детей: метод. пособ. М., 2010.

Авторы

ЕРПУЛЁВА Юлия Владимировна	Доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: j_stier@mail.ru
ЧУБАРОВА Антонина Игоревна	Доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина педиатрического факультета российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова д. 1
ВАЙНШТЕЙН Наталья Петровна	Кандидт медицинских наук, доцент кафедры. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина педиатрического факультета, зав 1 инфекционного отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы». 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. ngolubkina@inbox.ru
БРИТАНИШСКАЯ Екатерина Алексеевна	Врач-неонатолог, врач ультразвуковой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы», 1 инфекционное отделение, 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д 29
МИТИНА Юлия Юрьевна	Врач-неонатолог, врач ультразвуковой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы», 1 инфекционное отделение, 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д 29