

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616- 053.3:616 – 008.9

Щербак В.А., Попова Н.Г.

ОСТЕОПЕНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. В последнее десятилетие увеличилось количество выживших детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела. У таких детей фосфорно-кальциевый обмен имеет свои особенности, приводящие к реализации остеопении. Это обусловлено как недостаточным внутриутробным накоплением, так и ограниченным поступлением электролитов после рождения. У незрелых детей необходимо мониторировать параметры электролитного обмена и адекватно корректировать питание, поступление кальция, фосфатов, назначение метаболических препаратов и витамина D.

Ключевые слова: недоношенные дети, остеопения недоношенных, фосфор, кальций, витамин D.

Shcherbak V.A., Popova N.G.

OSTEOPENIA IN PRETERM INFANTS

Summary. In the past decade has increased the number of surviving children born with low and extremely low birth weight. These children are calcium and phosphorus metabolism is different, leading to the implementation of the metabolic bone disease of immature children. This is due to inadequate prenatal accumulation and limited supply of electrolytes after birth. In immature children should be monitored parameters electrolyte metabolism and adequately corrected food intake of calcium phosphates, destination metabolic drugs and vitamin D.

Keywords: premature infants, osteopenia premature newborn, phosphorus, calcium, vitamin D.

В условиях увеличения популяции детей, родившихся крайне незрелыми, большое значение приобретает накопление опыта как по сохранению их здоровья, так и по обязательной профилактике типичных для незрелости заболеваний [10]. Известно, что дети, родившиеся с экстремально низкой массой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), имеют «особые» заболевания, которые не встречаются у детей, родившихся доношенными. Одним из таких заболеваний является метаболическая болезнь костей недоношенных или «костная болезнь глубоко недоношенных детей» от англоязычного термина «bone disease of very low birth weight infants» [13]. В литературе чаще встречается определение данного состояния как остеопения, реже – рахит недоношенных [15, 30]. В то же время все большее количество авторов считают, что термин «osteopenia» в отличие от термина «рахит недоношенных» используется, чтобы выделять группу детей с рождения с дефицитом кальция (Ca) и фосфора (P), поскольку такие дети нуждаются в специфической профилактике данного заболевания с первых дней жизни и специальной схеме обследования в динамике. Рахит же недоношенных в большой степени связан с дефицитом витамина D у незрелых детей и является следующей ступенью нарушения минерализации костей. Таким образом, по мнению большинства исследователей, метаболическая болезнь костей недоношенных включает:

- задержку роста;
- остеопению недоношенных;
- неонатальный рахит [5, 23].

Статистических данных по частоте остеопении не существует, в связи с отсутствием единых критериев установления диагноза и наличия целого ряда факторов, сочетание которых увеличивает вероятность развития метаболической болезни костей недоношенных. Доказано, что осложненное течение беременности неблагоприятно отражается на функционировании системы мать-плацента-плод, тонко регулирующей минеральный обмен. Так, при угрозе прерывания беременности, начиная со II триместра, уровень Ca и P в крови женщины снижается, что влечет за собой дефицит этих микроэлементов у детей [6, 22].

При осложненном течении беременности на фоне экстрагенитальных заболеваний матери ([ревматизм](#), хронические воспалительные заболевания печени, почек, преэклампсии) обнаружено выраженное уменьшение синтеза витамин-D-транспортных белков вследствие эстрогенной недостаточности, повышенной потери витамина D и Ca-связывающих белков при протеинурии, а также функциональных [нарушений] печени, почек, плаценты – органов мишеней для витамина D, где происходят его основные превращения. У детей, рожденных такими женщинами, частота развития остеопении достигает 98% [20].

Выявлено значительное увеличение отложения солей фосфорнокислого Ca в различных структурах плаценты в виде обширных конгломератов, прежде всего на фоне плацентарной инфекции. У 45% беременных с плацентарной инфекцией и рожденных ими в срок детей отмечаются клинические симптомы кальциевой недостаточности, в то время как при неотягощенной беременности – около 2% [9]. При развитии инфекционного процесса у курящей женщины частота нарушений обмена Ca-P у ее ребенка увеличивается в 3 раза [27].

Среди материнских факторов доказанным фактором риска развития остеопении у ребенка является дефицит витамина D у беременной. Уровень 25ОН-витамина D пуповинной крови тесно коррелирует с уровнем 25ОН-витамина D сыворотки матери, составляя в среднем около 60-70% [32].

В 90-х гг., до внедрения современных протоколов нутритивной поддержки, в США остеопения наблюдалась примерно у 60-65% новорожденных с весом <1000 г и у 22-32% детей с весом <1500 г [18]. В нашей стране за последние десять лет значительно увеличилось количество выживших детей с указанными параметрами массы. Так, в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных Санкт-Петербурга их количество составляет 80-85% от числа поступивших, однако диагностика, профилактика и лечение остеопении недоношенных еще остаются на неудовлетворительном уровне [7]. По данным S. Viswanathan и соавт. (2013), рентгенографические признаки метаболической болезни костей определены у 31% недоношенных детей с массой тела менее 1000 г, при этом частота переломов составила 10% [33].

Ведущим в этиологии метаболической болезни костей недоношенных является дефицит Ca и P, дефицит этих микроэлементов особенно выражен у детей с высокой степенью недоношенности, что обусловлено необычными закономерностями накопления данных минеральных элементов в организме плода во внутриутробном периоде.

К моменту рождения у ребенка имеется определенный показатель минеральной плотности костной ткани, величина которого, возможно, является отправной точкой дальнейшего развития костной массы в процессе жизни человека и риска развития остеопороза. В процессе внутриутробного развития формирование костной массы происходит при воздействии совокупности факторов, что отражается на уровне минеральной плотности к рождению.

Как правило, накопление всех питательных веществ в организме плода во время беременности происходит равномерно, по линейной зависимости, т.е. чем больше гестационный возраст (ГВ) ребенка, тем выше запасы любого нутриента. Таким образом идет накопление протеина. В отличие от этого, накопление Ca и P до 33-34 недель беременности крайне низкое. Лишь после 34-й недели их поступление идет усиленно (по экспоненциальной зависимости). В III триместре плод накапливает около 80% Ca и P. Согласно некоторым исследованиям, Ca в III триместре накапливается со скоростью 90-150 мг/кг/сут с максимальным поступлением (150 мг/кг/сут) в период 36-38 нед беременности [12], по другим данным – со скоростью 100-130 мг/кг/сут с максимальным накоплением между 32-й и 36-й неделями [16]. Таким образом, чем меньше срок гестации, на котором произошли роды, тем выше риск и степень последующего развития дефицита Ca и P, так как обеспечить высокую скорость поступления Ca и P, соответствующую внутриутробной, в неонатальном периоде у недоношенных детей практически невозможно.

Во внутриутробном периоде минерализация костной ткани доминирует по сравнению с ростом костей. В результате к 38-40 неделе гестации костная ткань имеет достаточно высокую плотность. В неонатальном периоде доминирует рост костей.

Таким образом, у детей, родившихся преждевременно, имеют место два неблагоприятных фактора, ведущих к развитию остеопении:

- а) недостаточное накопление Р и Са к моменту родов,
- б) дефицит поступления Р и Са за счет сниженного всасывания и ретенции минералов [1].

С первых дней жизни у недоношенных детей начинаются процессы деминерализации костей, которые продолжаются, по меньшей мере, в течение первых 2 месяцев жизни [31].

Многие биологически активные вещества являются регуляторами обмена Са и Р: 1,25-(ОН)₂D, паратгормон, кальцитонин, паратиреоидный гормон, связанный пептид, гормон роста, инсулиноподобные факторы роста, тиреоидные гормоны, эстрогены, андрогены, кортикостероиды, витамины А и С, цитокины и др. [11].

Всасывание Р и Са в кишечнике определяется двумя механизмами: пассивным и активным (с участием 1,25-(ОН)₂D). 1,25-(ОН)₂D – физиологически активная форма витамина D, которая является гормоном, действующим на уровне рецепторов и генетического аппарата клетки. Как показано в настоящее время, эффекты витамина D для здоровья более многогранны, так как он влияет не только на строение костного скелета, но и на работу иммунной системы и дифференцировку клеток [17].

Гидроксирование витамина D уже сформировано на 24-й неделе гестации [15], но, несмотря на это, у недоношенных новорожденных превалирует пассивный путь всасывания Р и Са в кишечнике, а активная абсорбция начинается позже. Таким образом, по мнению ряда авторов, ранняя дотация витамина D недоношенным детям малоэффективна [21].

Необходимо учитывать, что пассивная абсорбция нарушается при любой патологии желудочно-кишечного тракта недоношенных (синдром мальабсорбции, синдром короткой кишки), которые приводят к нарушению всасывания Са, Р и витамина D [5].

Поступивший в желудочно-кишечный тракт или синтезированный в коже витамин D по циркуляторному руслу переносится в печень, где превращается в транспортную форму 25ОН-витамин D. Однако для недоношенных детей характерна гипербилирубинемия, что приводит к торможению перехода витамина D в транспортную форму. По данным ряда исследований [12, 19], частота развития остеопении у недоношенных прямо пропорциональна длительности гипербилирубинемии. Кроме этого, у новорожденных снижено образование солей желчных кислот, что приводит к снижению всасывания жиров. Свободные жирные кислоты связывают Са в кишечнике, образуются нерастворимые мыла и нарушается абсорбция Са, что усугубляет недостаточность Р и Са [15].

Транспортная форма 25ОН-витамин D в почках конвертируется в 1,25-(ОН)₂D, однако функциональная незрелость почечной ткани у недоношенных детей приводит к снижению клубочковой фильтрации, реабсорбции воды, фосфатов, Са, аминокислот и значительно повышенному их выведению с мочой [18], что способствует развитию остеопении. Кроме этого, рядом авторов было доказано, что при ишемическом поражении почек, столь характерном для преждевременно рожденных малышей, частота остеопении возрастает кратно [12].

Еще одна проблема – деминерализации костей в результате неонатального гиперпаратиреоидизма недоношенных [3].

Генетические факторы безусловно влияют на частоту и тяжесть остеопении недоношенных. Выявлен ряд полиморфизмов определенных генов, ассоциированных с развитием метаболической болезни костей (ERa) или протектирующих ее (VDR, COLIA1) [6].

В этиологии и развитии этого заболевания кроме патофизиологических механизмов, характерных для крайней незрелости организма, большое значение имеют ятрогенные влияния сложившейся практики лечения и питания недоношенных детей в отечественной неонатологии [17].

Полное парентеральное питание (ППП), проводимое в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей, является зачастую «полным» только по технике проведения. Отсутствует практика коррекции фосфатов, которые, наряду с цинком, имеют особое значение для профилактики остеопении [26]. Дефицит Р крайне неблагоприятен в условиях достаточного поступления Са. Известно, что в организме соотношение Са и Р посто-

янно (около 2:1), таким образом, при низком содержании Р развивается гиперкальциурия. В этой связи введение одного электролита – Са – не только недостаточно, а, скорее, опасно для здоровья недоношенных детей [28].

Кроме того, растворы парентерального питания содержат алюминий. В классическом исследовании А.В. Sedman и соавт. (1985) показано, что содержание алюминия в костях у детей, получавших парентеральное питание более 3 недель, в 10 раз выше, чем в группе контроля [29]. Повышение концентрации алюминия оказывает неблагоприятное влияние на формирование костей и когнитивное развитие [15].

Еще одной причиной недостатка Са и Р у недоношенных детей является чрезмерное увлечение на ранних этапах энтерального питания сывороточными гидролизатами, неоправданно длительное их применение до перехода на специализированные смеси для недоношенных детей, а также вскармливание грудным молоком без обогатителей. Вскармливание небогащенным грудным молоком недоношенных детей с массой тела менее 1800 г ведет к недостаточному поступлению большинства необходимых веществ, при этом дефицит поступления Са и Р составляет более 60%, а витамина D – более 97-99% от физиологической потребности недоношенного ребенка [15].

Таким образом, важно помнить, что без обогащения минералами ни грудное молоко, ни стандартная смесь не могут удовлетворить потребности в Р и Са недоношенных детей, рожденных ранее 34-й недели беременности.

Недостаточное поступление прежде всего Са и Р после рождения ребенка имеет наибольшее негативное влияние на минерализацию и рост костей, в меньшей степени в патогенезе участвует дефицит витамина D [28].

Снижение минерализации костной ткани нередко диагностируется на фоне приема некоторых медикаментов. Доказано, что противосудорожные [средства](#) (фенобарбитал, дифенин и др.) индуцируют выведение Са из депо [15]. На фоне лечения диуретическими препаратами ([фуросемид](#), диакарб и др.) увеличивается экскреция с мочой Са, Р, магния и других элементов, дефицит которых приводит к развитию остеопороза и нефрокальциноза [1].

Периостальная реакция кости была описана у новорожденных, получающих лечение простагландином. Кальций содержащие растворы и препараты не должны вводиться в течение 48 часов после последнего введения цефтриаксона, иначе это чревато формированием комплексов цефтриаксон-кальций в легких и почках с дальнейшим снижением уровня Са крови [24].

В последние годы считается, что ряд соматических болезней у детей могут сопровождаться развитием остеопении. В связи с этим за рубежом нередко остеопения при соматических болезнях называют симптоматической, поскольку она имеет мультифакториальную природу. Состояние ацидоза, который сопровождает многие заболевания у детей этой группы, может быть причиной резорбции кости, а, следовательно, и «неонатальной» остеопении.

Негативное влияние соматических болезней на кость усиливается неполноценным питанием, снижением двигательной активности, применением большого количества медикаментов [3].

В клинко-экспериментальных работах на фоне бронхолегочной дисплазии (БЛД) было показано, что остеопения недоношенных тесно связана с патогенезом основного заболевания. Есть данные, что повышенная продукция цитокинов, в первую очередь TNF-а, при БЛД может подавлять синтез коллагена и стимулировать резорбцию костной ткани, опосредованную остеокластами. Отмечается, что в патогенезе нарушений системных и локальных механизмов регуляции костного метаболизма самостоятельное значение могут иметь артериальная гипоксемия, тканевая гипоксия и, индуцированные ими, патобиохимические и иммунологические сдвиги. В ответ на гипоксию у больных нарушается синтез цитокинов и факторов роста, непосредственно связанных с ремоделированием костной ткани. В условиях гипоксии активируются ИЛ-1, TNF-а и ИЛ-6, что способствует остеокластопосредованной резорбции костной ткани. Кроме того, к нарушению процессов ремоделирования костной тка-

ни при БЛД может вести преждевременная апоптотическая гибель остеобластов, стимуляторами которой, по-видимому, являются ИЛ-1 и TNF- α [6].

К деминерализации кости через активацию функции остеокластов и повышенное выведение Ca с мочой ведет и длительная иммобилизация ребенка. Получено много убедительных фактов, свидетельствующих о том, что гиподинамия способствует уменьшению костной массы, снижает темпы минерализации скелета [3].

Заболевание при недостаточном поступлении P и Ca («вымывание», или недостаточная минерализация новой или ремоделированной костной ткани) начинает развиваться с первых недель постнатальной жизни. Однако клинические данные, рентгенологические проявления и изменения биохимических показателей появляются с 6-8-й недели жизни или к откорригированным 38-40 неделям постконцептуального возраста.

Клинические проявления остеопении неспецифичны и связаны с электролитными расстройствами. Наиболее типично развитие гипофосфатемии, которая включает мышечную слабость, дыхательную и сердечную недостаточность, сердечные аритмии, дисфагию, дисфункцию лейкоцитов, инфекции, отеки, изменения со стороны ЦНС – от раздражительности до судорог и комы; внезапную смерть. В очень тяжелых случаях развиваются гемолиз, рабдомиолиз и острая почечная недостаточность. Это обусловлено тем, что около 20% P участвует в обмене углеводов, белков, находится в составе веществ – аккумуляторов энергии, фосфолипидов, фосфопротеинов, нуклеиновых кислот, нуклеотидов. Наиболее опасно снижение концентрации P < 0,3 ммоль/л, которое ведет к нарушению энергообмена клетки, глобальному расстройству метаболизма и мультиорганной дисфункции [9].

Такая клиническая симптоматика сходна с рефидинг-синдромом (refeeding - возобновленное питание), который характеризуется развитием электролитных расстройств на фоне возобновления (увеличения) питания у пациента с предшествующим нутритивным дефицитом, поскольку для усвоения 1 г белка требуется 10 мг P. Рефидинг-синдром относится к потенциально летальным состояниям в случае развития тяжелых электролитных расстройств [20]. Для остеопении характерны нарушение усвоения энтерального питания, низкая прибавка массы тела.

Переломы в области ребер могут возникать уже на первом месяце жизни, внешне они протекают бессимптомно и диагностируются как случайные находки на рентгенограммах легких в виде свежего перелома или на стадии образования мозоли.

При переломах длинных костей отмечают локальную припухлость, болезненность, снижение спонтанной двигательной активности, гипотония мышц конечности. В практической работе данную клиническую картину нередко принимают за остеомиелит.

В дальнейшем в клинической картине выявляется снижение линейного роста ребенка с сохранными параметрами роста головы, отмечают округлую выпуклую лобную область, увеличенный большой родничок и расширенные черепные швы, краниотабес, «рахитические четки», гаррисонова борозда и увеличенные запястья, голени и лодыжки, миопия недоношенных из-за нарушений формы черепа. В раннем детстве дети отстают от сверстников в весе и росте при снижении общего минерального состава кости и плотности, у них повышена экскреция Ca₂₊ с мочой и риск метаболических нарушений (дисметаболическая нефропатия, уролитиаз) [11].

В последние годы все больше внимания уделяется лабораторным методам исследования, позволяющим быстро и точно оценить костный метаболизм [7].

Щелочная фосфатаза в крови недоношенных детей почти вся представлена ее костным изоферментом. Повышенная активность костного изофермента щелочной фосфатазы (>400-500) свидетельствует о дезорганизации костной ткани, угнетении процессов остеогенеза, однако даже при уровне щелочной фосфатазы более 1000 МЕ/л дети могут иметь «молчаливую» остеопению [6].

Исследование Ca₂₊ не является полезным скрининг-тестом, так как новорожденные могут длительно поддерживать нормальный уровень Ca₂₊ за счет его мобилизации из костей. Уровень Ca₂₊ в сыворотке на фоне остеопении обычно повышен или нормальный, а в моче

может быть повышен ($> 1,5-3$ мг) вследствие низкого содержания P в крови или передозировки витамина D. В норме Ca_{2+} составляет 1,8-2,6 ммоль/л.

Возможен низкий уровень P в сыворотке крови и в моче. Нижней границей сывороточного P у недоношенных детей чаще принимается величина 1,3 ммоль/л [7], хотя можно встретить и показатели 1,6-1,8 ммоль/л [9].

Среди других биохимических маркеров остеопении описывают повышение концентрации остеокальцина и 1,25ОН-витамина D [15].

Рентгенологические признаки остеопении появляются, когда минерализация уже снижена на 20-40% и характеризуются разрежением кости, утолщением диафизов, субпериостальными разрастаниями и переломами [16]

Для количественной диагностики костной плотности во взрослой практике применяются различные методы денситометрии. Стандартом денситометрии во взрослой практике является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). В неонатологии этот метод пока применяется только для научных исследований, так как радиационная нагрузка, необходимость транспортировки ребенка, отсутствие программ и стандартов обследования новорожденных ограничивают его применение в клинической практике. По тем же причинам не используется на практике и количественная компьютерная томография. Для недоношенных и детей первого года жизни в настоящее время разрабатывается метод количественной ультразвуковой денситометрии (QUS или SOS) [2,14].

Профилактика остеопении недоношенных начинается с обеспечения адекватного содержания витамина D в организме беременной. В настоящее время определено, что дефицит витамина D широко распространен у беременных. Потребность в витамине D при беременности, по одним данным, варьирует от 150 до 1000 МЕ/сут [32], по другим – составляет как минимум 600 с возможным повышением до 1500-2000 МЕ/сут [22].

Недоношенным детям, которые получают ППП, введение Ca, P и витамина D должно обеспечиваться парентерально. За рубежом парентерально недоношенному ребенку, в зависимости от скорости роста и клинического состояния, рекомендуется от 40 до 120 мг/кг/сут Ca и 31-71 мг/кг/сут P с сохранением весового соотношения Ca к P в пределах 1,3-1,7:1. Однако, обычно обеспечивается поступление 60-90 мг/кг/сут Ca и 47-70 мг/кг/сут P [26]. Парентеральное введение высоких доз минералов ограничено порогом выпадения солей в осадок, которое возможно при концентрации Ca выше 60 мг/100 мл, P – выше 45 мг/100 мл [1]. Было показано, что применение 75 мг/кг/сут Ca и 44,1 мг/кг/сут P (соотношение 1,7:1) в составе ППП с первых суток жизни приводит к лучшей минерализации костей у недоношенных детей, чем назначение меньших доз: 45 мг/кг в сутки Ca и 26,5 мг/кг/сут P [27].

В России использование зарубежных схем парентерального назначения Ca и P затруднительно, в связи с отсутствием в настоящее время в нашей стране препаратов P для парентерального введения. Среди препаратов парентерально наиболее часто используется 10% раствор кальция глюконата, в 1 мл которого содержится 9,3 мг (0,23 ммоль) Ca. Между тем, введение одного только Ca, особенно в высоких дозах, опасно в связи с высоким риском развития гиперкальциемии, гиперкальциурии и гипофосфатемии.

В ряде исследований рекомендовано назначение витамина D в составе парентерального питания с первых суток жизни в дозе 40-160 МЕ/кг/сут [15]. Однако есть и противоположное мнение. Было показано, что является весьма опасным назначением препаратов витамина D незрелым новорожденным в связи с несовпадением календарного и биологического возраста у детей, рожденных ранее срока. Так, постконцептуальный возраст недоношенного ребенка с ГВ 32 недели в 2 месяца еще соответствует раннему неонатальному периоду. Остеопения – это проявление незрелости костной ткани, недостаточной ее минерализации и быстрых темпов роста, что требует дотации белка, кальция, фосфатов, метаболических препаратов, а не лечебных доз витамина D [30].

Без сомнения, недоношенные дети должны получать адекватное количество витамина D. Попытки лечить остеопению недоношенных большими дозами витамина D при отсутствии адекватного поступления P и Ca малоэффективны. Кроме того, указывается, что необхо-

димо уточнить «порог безопасных доз» витамина D [23]. В одной из работ (2011) португальские ученые представили следующую практику назначения энтеральной дотации витамина D: недоношенным детям со сроком гестации 33 нед и менее при достижении энтерального питания 50% от суточной потребности в жидкости назначался витамин D внутрь в дозе 660 ЕД/сут [26]. В то же время, американские коллеги считают, что недоношенным детям достаточно 400 ЕД/сут витамина D, и повышение этой дозы до 960 ЕД/сут и выше не имеет доказанного преимущества [16]. Также ирландские ученые показали, что суточная доза витамина D 400 МЕ позволяет обеспечить уровень 25ОН-витамина D в крови более 50 нмоль/л у 87% глубоко недоношенных детей к 1,5-3 мес жизни [18]. В то же время Эндокринологическое общество США считает безопасной и рекомендует для младенцев дозу не менее 400 МЕ/сут и до 1000 МЕ/сут для поддержания уровня 25ОН-витамина D в крови более 75 нмоль/л, что важно для обеспечения не только костного здоровья [17].

Практика уменьшения длительности парентерального питания, ранний перевод ребенка на энтеральное питание также является важнейшей мерой профилактики остеопении. Раннее энтеральное питание при интенсивной терапии после рождения заметно способствует более быстрому накоплению P и Ca и снижению выраженности остеопении [4].

Желудочно-кишечный тракт является первым этапом, регулирующим баланс P и Ca, следовательно, образование и минерализация костной ткани зависят от их адекватного поступления в организм [3].

Обогащение грудного молока и/или вскармливание только специализированной смесью для недоношенных является адекватным диетическим питанием для детей до достижения постконцептуального возраста не менее 40—44 нед (при высоком уровне щелочной фосфатазы и рентгенологических признаках остеопении – до их нормализации). Использование такого питания с достаточной энергетической поддержкой (120—140 ккал/кг в сутки) может, как предотвратить заболевание, так и оказать лечебное действие [25].

Дети, не соответствующие по параметрам своему гестационному возрасту, также развиваются лучше при вскармливании обогащенным грудным молоком и/или специализированной смесью для недоношенных. Недостаток фортификации, особенно длительной, заключается в том, что фортификатор может быть источником избыточного поступления белка и калорий, ведущих к развитию метаболического синдрома [8, 23].

Назначение дополнительной энтеральной дотации P и Ca в России ограничено применением таблетированной формы кальция глицерофосфата (в 1 г кальция глицерофосфата содержится 190 мг Ca и 146 мг P). Недостатком препарата является таблетированная форма, плохая растворимость, оседание на соске и в бутылочке, снижение pH желудка, что усугубляет проявления синдрома рвоты и срыгиваний у недоношенных детей [7].

Следует избегать применения соевых смесей (фитаты связывают кальций), а также длительного использования элементных смесей, так как это увеличивает риск остеопении [30].

Фуросемидиндуцированные почечные потери Ca могут быть уменьшены переходом на тиазидовые диуретики.

Физическая активность и упражнения укрепляют кости и стимулируют рост. Недостаточная двигательная активность у тяжелобольных детей на фоне длительной седации, неврологических расстройств вносит свой вклад в нарушение роста костей. Результаты ряда исследований показали благоприятный эффект кратковременных (5-10 мин в день) пассивных физических упражнений на развитие костей у недоношенных детей [3]. Тем не менее, убедительных доказательных данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать рутинное использование дополнительных программ физической активности при выхаживании недоношенных детей [30].

После выписки из неонатального стационара недоношенные дети, находящиеся на искусственном вскармливании, должны получать последующую смесь для недоношенных, в которой содержание Ca и P больше, чем в стандартной смеси для доношенных детей.

Отдаленные последствия метаболической болезни костей у недоношенных детей мало изучены. Установлено, что у глубоко недоношенных детей переломы возникают на протяжении всего первого года жизни. Во взрослом возрасте у них чаще развивается остеопороз [7].

Таким образом, проблема остеопении недоношенных в настоящее время остается актуальной и требует пристального внимания.

Литература.

1. Иванов Д.О. Водно-электролитные и эндокринные нарушения у детей раннего возраста / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, Т.К. Мавропула – ИнформНавигатор, Санкт-Петербург, 2013 – С. 300-329
2. Крутикова Н.Ю. Роль количественной ультрасонометрии в оценке возрастных показателей костной прочности у детей / Н.Ю. Крутикова // Вопр. практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 11-16.
3. Мальцев С.В. Витамин Д, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии / С.В. Мальцев, Н.Н. Архипова, Э.М. Шакирова. – Казань, 2012. – 120 с
4. Нароган М.В. Базовые принципы энтерального питания недоношенных детей / М.В. Нароган, И.И. Рюмина, Е.В. Грошева // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2014. – № 3. – С. 120-128.
5. Нароган М.В. Остеопения (метаболическая болезнь костей) у недоношенных: возможности диагностики, лечения и профилактики / М.В. Нароган, И.И. Рюмина, А.В. Степанов // Неонатология. – 2014. – № 3. – С. 47-54.
6. Рооз Р. Неонатология. Практические рекомендации / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичеши, Г. Прокитте. – М. : Медицинская литература, 2011. – 568 с.
7. Софронова Л.Н. Современный корректный скрининг остеопении недоношенных и лечебно-профилактическое питание / Л.Н. Софронова, Н.А. Ворончихина, П.С. Шелопухо // Вопр. практ. пед. – 2013. – №6. – С.46-54.
8. Фогельман А.Д. Влияние кальциевых, фосфорных добавок и молочных смесей на уровень абсорбции кальция и фосфора из донорского человеческого молока у недоношенных детей / А.Д. Фогельман, Р.С. Коэн, П. Сакамото, Дж. С. Аллен // Неонатология. – 2013. – № 1. – С. 44-53.
9. Хейтц У. Водно-электролитный и основной баланс: краткое руководство. Пер. с англ. В. А. Горбоносова / У. Хейтц, Мимагорн. – М. : Бином Лаборатория знаний, 2014. – С. 147-159.
10. Щербак В.А. Клинико-иммунологические особенности недоношенных детей различного гестационного возраста, инфицированных цитомегаловирусом / В.А. Щербак, Н.Г. Попова, Н.Н. Степанова // Заб. мед. вест. – 2013. – №2. – С.110-116. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> .
11. Щербак В.А. Диагностика и лечение рахита у детей / В. А.Щербак В.А., Петрухина И.И., Щербак Н.М. // Учебное пособие: Чита: ИИЦ ЧГМА, 2012. – 69 с.
12. Abrams S.A., the Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants / S.A. Abrams // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131. – P. 1676-1683.
13. Agostoni C., ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition / C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – Vol. 50, № 1. – P. 85-91.
14. Chen H.L. Assisted exercise improves bone strength in very low birth weight infants by bone quantitative ultrasound / H.L. Chen, C.L. Lee, H.I. Tseng // J. Paediatr. Child. Health. – 2010. – Vol. 46. – P. 653-659.
15. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On Call Problems, Diseases, and Drugs. 25th ed. / T.L. Gomella. – McGraw-Hill, 2013. – 1113 p.

16. Greer F.R. Controversies in neonatal nutrition: macronutrients and micronutrients / F.R. Greer // *Gastroenterology and Nutrition: Neonatology Question and Controversies*. 2nd ed. / Ed. J. Neu. – Philadelphia: Elsevier; Saunders, 2012. – P. 129-155.
17. Holick M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911-1930.
18. McCarthy R.A. Vitamin D nutritional status in preterm infants and response to supplementation / R.A. McCarthy, M.J. McKenna, O. Oyefeso // *Br. J. Nutr.* – 2013. – Vol. 110. – P. 156-163.
19. Mimouni F.B. Vitamin D in the newborn, part I: Assessment of status and deficiency risk factors / F.B. Mimouni // *NeoReviews*. – 2014. – Vol. 15, № 5 May. – P. 187-192.
20. Moltu S.J. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia - a randomized, controlled trial / S.J. Moltu, K. Strømme, E.W. Blakstad // *Clin. Nutr.* – 2013 Apr. – Vol. 32, № 2. – P. 207-212.
21. Monangi N. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay / N. Monangi, J.L. Slaughter, A. Dawodu // *Arch. Dis. Child. FetalNeonatalEd.* – 2014. – Vol. 99. – P. F166-F168.
22. Nassar N. Systematic review of first trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy / N. Nassar, G.H. Halligan, C.L. Roberts // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – 205, № 3. – P. 208 -217.
23. Nehra D. Clinical guidelines: nutritional support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease / D. Nehra, S.J. Carlson // *JPEN.* – 2013. – Vol. 37, № 5. – P.570-598.
24. Ning Li. Ceftriaxone and Acute Renal Failure in Children / Li Ning, Zhou Xuefeng // *Pediatrics* – 2014. – №16 (1). – P.31-35.
25. Patole S. Nutrition for the Preterm Neonate. A Clinical Perspective / S. Patole. – Springer, 2013. – 450p.
26. Pereira-da-Silva L. Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants / L. Pereira-da-Silva, A.B. Costa, L. Pereira L. // *JPGN.* – 2011. – Vol. 52. – P. 203-209.
27. Ross A.C. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know / A.C. Ross A.C., J.E. Manson, S.A. Abrams // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 1. – P. 53-58.
28. Schulzke S. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants / S.M. Schulzke, S. Kaempfen, D. Trachsel, S.K. Patole // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Issue 4. Art. No.: CD005387. DOI: 10.1002/14651858.CD005387.pub3.
29. Sedman A.B. Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy / A.B. Sedman, G.L. Klein, R.J. Merritt // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312, № 21. – P. 1337-1343.
30. Sinha S. Neonatal Medicine. 5th ed. / S. Sinha, L. Miall, L. Jardine. – Willey; Blackwell, 2012. – 388 p.
31. Streym S. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life - a cohort study/ S. Streym, U.K. Moller, L. Rejnmark // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 67. – P. 1022-1028.
32. Viljakainen H.T. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn / H.T. Viljakainen, E. Saarnio, T. Hytinen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 4. – P. 1749-1757.
33. Viswanathan S. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants / S. Viswanathan, W. Khasawneh, K. McNelis // *J. Parenter. Enteral Nutr.* – 2013. – Vol. 94, № 2. – P. 98-104.