Остеопения недоношенных

Л.Н. Софронова

Osteopenia in premature infants

L.N. Sofronova

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

За последние 20 лет количество преждевременных родов увеличилось и возросла выживаемость детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Здоровье крайне незрелых детей зависит от накопления и распространения опыта по профилактике и лечению их особых болезней. Остеопения недоношенных — метаболическая болезнь костей незрелых детей — возникает в связи с недостатком и нарушенным балансом фосфора и кальция в организме недоношенных детей. Это обусловлено как недостаточным внутриутробным накоплением, так и ограниченным поступлением электролитов после рождения. В статье приводятся данные накопленного мирового опыта по особенностям метаболизма фосфора и кальция у незрелых детей. Обсуждаются возможности профилактики заболевания при проведении интенсивной терапии с первых дней жизни недоношенных детей и при последующем вскармливании. Подчеркивается необходимость мониторирования параметров электролитного обмена и правильной коррекции его нарушений.

Ключевые слова: остеопения недоношенных, фосфор, кальций, дети с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ).

In the past 20 years, there have been increases in the rates of premature births and survival in extremely and very low-birthweight babies. The health of extremely premature infants depends on the accumulation and popularization of experience in preventing and treating their particular diseases. In premature infants, osteopenia, a bone metabolic disease in immature ones, occurs with deficiency and impaired balance of phosphorus and calcium in them. It is caused by both inadequate intrauterine accumulation and limited electrolyte intake after birth. The paper gives global data on the specific features of phosphorus and calcium metabolism in immature babies. It discusses whether the disease can be prevented when intensive care is delivered to premature infants in the first days of life and during their further feeding. It underlines the need for monitoring electrolyte metabolic parameters and for properly correcting its disturbances.

Key words: osteopenia in premature infants, phosphorus, calcium, extremely low-birthweight babies.

Преждевременные роды по-прежнему занимают лидирующую позицию в перинатальной заболеваемости и смертности в развитых странах [1]. Клинический прогноз улучшается как с увеличением гестационного возраста, так и с повышением массы тела при рождении. Рождение детей до 32-й недели беременности поддерживает высокий уровень заболеваемости и смертности [2].

Недоношенные дети подвержены более высокому риску нарушенного развития нервной и дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, метаболическим расстройствам. Общая заболеваемость отмечается у 60% детей, рожденных на 26-й неделе беременности, и у 30% детей, родившихся на 31-й неделе [3]. Следует отметить, что недоношенность приводит к повышенной заболеваемости не только в детском возрасте, но также имеет долговременные последствия: у женщин и мужчин, рожденных преждевременно, снижен репродуктивный уровень, увеличен риск повторения преждевременных родов по материнской линии и риск неблагополучных исходов у потомства [4].

Несмотря на улучшение знаний о факторах риска, механизмах, связанных с преждевременными родами, и введение медицинских профилактических мер, частота преждевременных родов увеличивается во многих странах. К примеру, в США ее уровень возрос с 9,5% в 1981 г, до 12,7% в 2005 г. [5]. Это обусловлено в основном увеличением случаев плановых преждевременных родов по медицинским показаниям и количества многоплодных беременностей после применения артифициальных способов оплодотворения.

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. Известно,что дети, родившиеся с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела, имеют «особые» заболевания, которые не встречаются у детей, родившихся доношенными. Одним из таких заболеваний

© Л.Н. Софронова, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 5:21–26

Адрес для корреспонденции: Софронова Людмила Николаевна — к.м.н., доц. каф. неонатологии и неонатальной реаниматологии ФПК и ПП Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Детская городская больница № 17, ул. Глинки, 4

Таблица 1. **Частота преждевременных родов в соответствии с гестационным возрастом**

Гестационный возраст	Тип недоношенности	Частота преждевременных родов, %
Менее 28 нед	Экстремальная недоношенность	5
28—31 нед	Тяжелая степень недоношенности	15
32—33 нед	Умеренная степень недоношенности	20
34—36 нед	«Почти» доношенность	60

является остеопения недоношенных. 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 [6].

В связи с вышесказанным особенно актуальны вопросы диагностики, профилактики и лечения у крайне незрелых детей электролитных нарушений, приводящих к остеопении. Среди всех недоношенных детей данному заболеванию чаще (~20%) подвержены новорожденные, родившиеся до 32-й недели беременности. Но и при умеренной степени недоношенности (рождение с 32-й до 34-й недели беременности) при отсутствии профилактики также нередко встречается остеопения. Таким образом, у 40% недоношенных детей может развиться остеопения (табл. 1).

Остеопения недоношенных рассматривается как метаболическая болезнь и обусловлена снижением постнатальной минерализации костей, если ее сравнивать с минерализацией костей плода или здорового ребенка таких же параметров или такого же постконцептуального возраста. Термин «остеопения» в отличие от термина «рахит недоношенных» используется, чтобы выделять эту группу детей с рождения, поскольку такие дети нуждаются в специфической профилактике данного заболевания с первых дней жизни и специальной схеме обследования в динамике.

По данным зарубежных перинатальных центров, до использования в энтеральном и парентеральном питании недоношенных детей высоких концентраций минералов (что является обычной практикой в настоящее время) значительные рентгенологические изменения обнаруживались у половины детей с экстремально низкой массой тела, при том, что у детей, родившихся с массой тела менее 800 г, частота остеопении составляет 73%, а у детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, — 30%. 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.

Ведущим в этиологии данного заболевания является дефицит кальция и фосфора. Особенно он выражен у детей с высокой степенью недоношенности. Это обусловлено необычными закономерностями накопления данных минеральных элементов в организме плода во внутриутробном периоде (рис. 1).

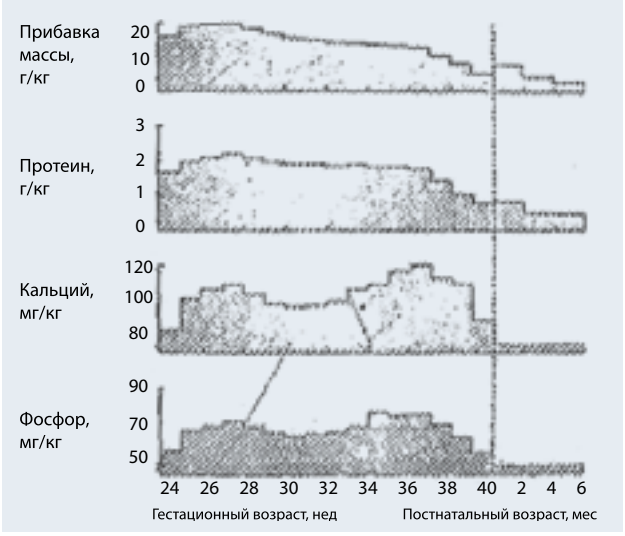

Рис. 1. **Накопление протеина, кальция и фосфора у плода [7].**

Как правило, накопление всех питательных веществ в организме плода во время беременности происходит равномерно, по линейной зависимости, т.е. чем больше гестационный возраст недоношенного ребенка, тем больше запасы любого нутриента. Как видно на рис. 1, таким образом идет накопление протеина. В отличие от этого накопление кальция и фосфора до 33—34 нед беременности крайне низкое. Лишь после 34-й недели поступление кальция и фосфора в организм плода идет усиленно (по экспоненциальной зависимости) [7]. Это необходимо принимать во внимание при назначении питания детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Причем во внутриутробном периоде минерализация костной ткани доминирует по сравнению с ростом костей. В результате к 38—40 нед гестации костная ткань имеет достаточно высокую плотность. В постнатальном периоде доминирует рост костей. Таким образом, у детей, родившихся преждевременно, имеют место два неблагоприятных фактора, ведущих к развитию остеопении: а)недостаточное накопление фосфора и кальция

Таблица 2. **Ретенция минералов (в мг/кг в сутки) у недоношенных детей, находящихся на разном режиме питания (160 мл/кг в сутки) [10—12]**

Условия развития/характер питания	Ретенция кальция	Ретенция фосфора
Внутриутробно	100—120 (140)	70
Грудное молоко	80—60	20—30
Обогащенное грудное молоко	100	70
Стандартная смесь для доношенных	40	40
Специальная смесь для недоношенных	100	90

к моменту родов, б) дефицит поступления фосфора и кальция за счет сниженного всасывания и ретенции минералов.

Полное парентеральное питание, проводимое в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей, является зачастую «полным» только по технике проведения. По ингредиентному составу имеет место недостаточное количество белка (особенно в первые дни жизни), жиров, витаминов и микроэлементов. Отсутствует практика коррекции фосфатов, которые, наряду с цинком, имеют особое значение для профилактики остеопении.

Дефицит фосфора крайне неблагоприятен в условиях достаточного поступления кальция. Известно, что в организме соотношение кальция и фосфора постоянно (около 2:1), таким образом, при низком содержании фосфора развивается гиперкальциурия. В этой связи введение одного электролита — кальция — не только недостаточно, а скорее опасно для здоровья недоношенных детей. Это было продемонстрировано в исследовании, в котором сравнивался эффект разных доз фосфора, добавленного в грудное молоко. При дозе 0,48 ммоль/кг в сутки отмечалось незначительное повышение уровня фосфора в крови, в то время как экскреция кальция оставалась высокой. При добавлении фосфора в дозе 0,80 ммоль/кг в сутки его уровень в крови значительно повышался, а гиперкальциурия прекращалась [8].

Синдром дефицита фосфата нередко имеет место у детей, находящихся на длительном полном парентеральном питании или с добавлением лишь малого объема трофического энтерального. Его клинические проявления неспецифичны: вялость, низкая прибавка массы тела, частое поверхностное дыхание, мышечная гипотония, что нередко принимается за симптомы другой патологии. Последствия синдрома дефицита фосфата — остеопения, нефрокальциноз [9].

Другой ятрогенной причиной недостатка кальция и фосфора у недоношенных детей является чрезмерное увлечение на ранних этапах энтерального питания сывороточными гидролизатами для доношенных детей, неоправданно длительное их применение до перехода на специализированные смеси для недоношенных детей, а также вскармливание грудным молоком без обогатителей. Таким образом, важно помнить, что без обогащения минералами ни грудное молоко, ни стандартная смесь для доношенных не могут удовлетворить потребности в кальции и фосфоре недоношенных детей, рожденных ранее 34-й недели беременности. Ретенция этих минеральных элементов у недоношенных детей представлена в табл. 2.

Клинические проявления остеопении

Заболевание при недостаточном поступлении фосфора и кальция *(«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 нед постконцептуального возраста.

Клинические симптомы включают респираторную недостаточность, одышку или невозможность «уйти» от вентиляции и/или кислородной поддержки. Это обусловлено гипотонией межреберных мышц, переломами ребер, дисторсией грудной клетки — снижением объема легких на вдохе. При переломах длинных костей отмечаются локальная припухлость, болезненность, снижение спонтанной двигательной активности, гипотония мышц конечности. Эти симптомы купируются за 2—4 дня. В практической работе данную клиническую картину нередко принимают за остеомиелит.

Необходимо подчеркнуть, что для диагноза остеопении недоношенных совсем не обязательно присутствие явной клинической симптоматики — респираторных расстройств или переломов костей. Значительно чаще остеопения недоношенных — «молчаливая», большинство случаев — субклинические. Даже при уровне щелочной фосфатазы в крови более 1000 МЕ/л дети могут не иметь явных клинических проявлений.

Учитывая вышесказанное, необходим тщательный анализ анамнеза и выявление факторов риска развития заболевания: рождение детей до 30—32-й недели гестации, масса тела при рождении менее 1500 г, длительное парентеральное питание, ограничение объема энтерального питания, применение фуросемида, системных стероидов, вскармливание грудным молоком без обогатителей или смесью, предназначенной

для доношенных детей.

В дальнейшем в клинической картине выявляется снижение линейного роста ребенка с сохранными параметрами роста головы, отмечаются округлая выпуклая лобная область, увеличенный большой родничок и расширенные черепные швы, краниотабес (уплощения черепа), «рахитические четки» (припухлость костохондральных соединений), гаррисонова борозда (по поверхности ребер в месте прикрепления диафрагмы) и увеличенные запястья, голени и лодыжки.

Лабораторные данные

• *Быстрое нарастание уровня щелочной фосфатазы. Даже при уровне щелочной фосфотаза более 1000 МЕ/л дети могут иметь «молчаливую» остеопению.*

• *Возможен низкий уровень фосфора в сыворотке крови и в моче. Необходимо неоднократное мониторирование этих параметров в динамике. Несмотря на то, что эти биохимические маркеры не строго специфичны, уровень щелочной фосфатазы более 800 МЕ/л и фосфора менее 3,5 мг/дл указывает на значительно выраженную остеопению недоношенных.*

• *Уровень кальция в сыворотке обычно повышен или нормальный, а в моче может быть повышен вследствие низкого содержания фосфора в крови.*

Рентгенологические изменения

• *Снижение костной плотности, «изношенные» эпифизы, переломы длинных костей , переломы ребер. Часто — переломы, замеченные случайно на рентгенограммах, назначенных по другим показаниям.*

• *В литературе предлагается метод фотонной абсорбциометрии для более точной диагностики нарушений минерализации [13].*

Профилактика и лечение остеопении недоношенных

Большинство авторов подчеркивают, что образование и минерализация костной ткани зависят от адекватного поступления в организм кальция и фосфора, обогащение только кальцием не предотвратит остеопению. Введение фосфора парентерально в дозе от 1,4 до 2,0 ммоль/кг в сутки поддерживает нормальный уровень фосфора в плазме у большинства недоношенных, однако необходимо частое мониторирование его содержания [14].

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 [15]. Раннее энтеральное питание при интенсивной терапии после рождения заметно способствует более быстрому накоплению кальция и фосфора и снижению выраженности остеопении [16].

Дети, не соответствующие по параметрам своему гестационному возрасту, также развиваются лучше при вскармливании обогащенным грудным молоком и/или специализированной смесью для недоношенных. Следует избегать применения соевых смесей (фитаты связывают кальций), а также длительного использования элементных смесей, так как это увеличивает риск остеопении.

В особом внимании нуждаются дети, которые родились с массой тела менее 750—800 г, длительно получавшие интенсивную терапию (преимущественно парентеральное питание, ограничение жидкости), страдающие бронхолегочной дисплазией и имеющие рентгенологические признаки остеопении. В таких случаях рекомендуют назначение небольших количеств кальция (обычно 40 мг/кг в сутки в расчете на элементарный кальций) и фосфата натрия или калия (20 мг/кг в сутки по чистому фосфору) [17].

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

Без сомнения, недоношенные дети должны получать адекватное количество витамина D (800—1000 МЕ в сутки). Попытки лечить остеопению недоношенных большими дозами витамина D при отсутствии адекватной минерализации бесполезны и потенциально опасны.

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

Для иллюстрации достаточной сложности выявления и дифференциальной диагностики, а также затруднений при лечении крайне незрелых детей с остеопенией приводим клинические примеры.

Пример 1.

Мальчик Д. родился в срок беременности 27 нед 3 дня. Масса тела при рождении — 830 г, длина — 34 см. Возраст матери 32 года, страдает тяжелым сахарным диабетом с 12 лет, частыми обострениями нейродермита. Во время беременности развился гестоз, диагностирована фетоплацентарная недостаточность. В раннем неонатальном периоде состояние ребенка было достаточно стабильным, имелись умеренно выраженные респираторные расстройства.

На фоне парентерального питания было начато энтеральное питание специализированной смесью для недоношенных детей. Однако с 7—8-го дня жизни отмечено нарушение толерантности к энтеральному вскармливанию и после непродолжительной паузы энтеральное питание возобновлено сывороточным полным гидролизатом для доношенных детей. По состоянию желудочно-кишечного тракта такое питание

продолжалось в течение 2 мес, попытки перевода на специализированную смесь для недоношенных детей были безуспешны. Лабораторные исследования выявили непереносимость белков коровьего молока. Динамическое наблюдение за уровнем щелочной фосфатазы показало быстрое и значительное его увеличение с возраста 8 нед (1670, 2054, 2568 МЕ/л). Уровень фосфора в крови снижен — 1,3 мг/дл.

Диагноз — остеопения недоношенных. После назначения высоких доз кальция и фосфора (220 и 110 мг/кг соответственно) и увеличения дозы витамина D до 4000 МЕ в сутки уровень щелочной фосфатазы постепенно снизился. В настоящее время ребенку 1,5 года. Общее состояние и развитие удовлетворительные, однако линейный рост отстает.

Пример 2.

Девочка Д. родилась в срок беременности 29 нед 2 дня с массой тела 996 г и длиной 37 см. Из родильного дома переведена на 2-е сутки жизни в отделение реанимации неонатального центра с диагнозом: Внутрижелудочковое кровоизлияние? Судорожный синдром. Задержка внутриутробного развития.

При проведении нейросонографии в динамике диагноз внутрижелудочкового кровоизлияния не подтвердился. Лабораторные исследования выявили в день поступления гипокальциемию (уровень ионизированного кальция 0,64 ммоль/л), чем был обусловлен судорожный синдром. После парентерального введения раствора глюконата кальция гипокальциемия была быстро купирована (на следующий день уровень ионизированного кальция составил 1,3 ммоль/л). В дальнейшем лечение и питание ребенка было рутинным (без дополнительного введения минералов: кальция и фосфора).

В возрасте 1,5 мес (девочка находилась в отделении патологии новорожденных) в клинической картине появилась и нарастала при физической нагрузке одышка, точнее — частое поверхностное дыхание, отмечалось втяжение нижнебоковых отделов грудной клетки, более выраженное справа. При аускультации грудной клетки — справа несколько ослаблено дыхание и непостоянные «ателектатические» хрипы.

На рентгенограмме первоначально рентгенологом выявлены два линейных ателектаза в верхнем отделе правого легкого и инфильтрат (?) в нижнем сегменте (рис. 2). Однако повторная рентгенограмма (рис. 3) в динамике и более детальная консультация рентгенолога позволили без сомнения установить переломы ребер справа.

Диагноз остеопении недоношенных был подтвержден высокой активностью щелочной фосфатазы (1264 МЕ/л), низким содержанием фосфора в сыворотке крови (1,5 мг/дл), гиперкальциурией. Патологии со стороны дыхательной системы у девочки не отмечалось ни в стационаре, ни при последующем диспансерном наблюдении.

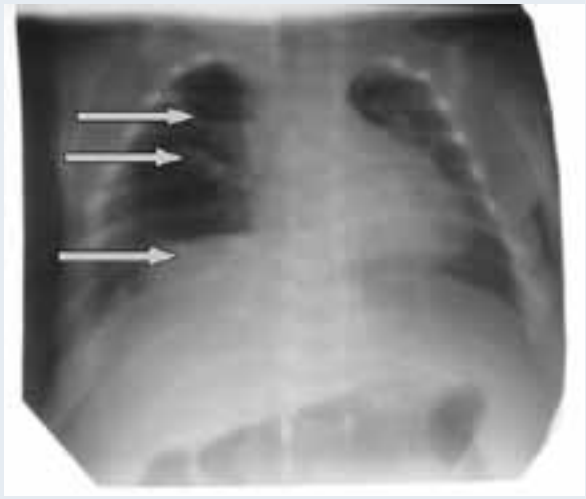

Рис. 2. **Рентгенограмма грудной клетки недоношенной девочки Д. в возрасте 2 мес.**
Остеопения недоношенных: стрелками показаны следы от переломов ребер

Рис. 3. **Повторное рентгенологическое исследование грудной клетки девочки Д. через 2 нед.**
Значительное снижение костной плотности двух ребер на фоне неизмененной легочной ткани верхней доли правого легкого. Исчезновение «инфильтрата» в базальной части правого легкого, где также был перелом ребра и локальное снижение пневматизации

Лечебные мероприятия включали фортификацию грудного молока белково-минерально-витаминным обогатителем, минимизацию фармакотерапии, которая имеет побочные действия на костную минерализацию, назначение глицерофосфата кальция и увеличение дозы витамина D. В динамике для контроля лечения проводился мониторинг необходимого лабораторного обследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R.* Epidemiology and causes of preterm birth // Lancet. 2008. Vol. 371. P. 375—384.
2. *Draper E.S., Manktelow B., Field D.J. et al.* Prediction of survival for pretern births by weight and gestational age: Retrospective population based study // B.M.J. 1999. Vol. 319. P. 1093—109.
3. *Koppe J., Ilsen A.* Long-term outcome. In: Kurjak A, ed. Textbook of Perinatal Medicine. London, England: Parthenon Publishing, 1998. P. 1362—13.4
4. *Swamy G.K., Qstbye T., Skjarven R.* Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth // JAMA 2008. Vol. 299. P. 1429—1436.
5. *Hamilton B.E., Martin J.A., Ventura S.J.* Birth: preliminary data for 2005. Health E-Stats. Hyattsville, 2006. http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/prelimbirths05/prelimbirths05.htm.
6. *Софронова Л.Н., Шабалов Н.П.* Недоношенные дети. В кн.: Неонатология / Н.П. Шабалов (ред.). Т. I. М.: МЕД-пресс-информ, 2009. С. 324—392.
7. *Korones S.B.* High-risk newborn infants. C.V. Mosby Company, 1986. P. 335—350.
8. *Sann L., Loros B., David L. et al.* Effect of phosphate supplementation to breast fed VLBW infants on urinary calcium excretion, serum immunoreactive parathyroid hormone // Acta Pediat. Scand. 1985. Vol. 74. P. 664—668.
9. *Софронова Л.Н.* Остеопения недоношенных. Истоки здоровья и болезней недоношенных детей. Методическое пособие. 2010. 34 с.
10. *Greer F.R., Tsang R.C.* Calcium, phosphorus, magnesium, and vitamin D requirements for the preterm infant / In: R.C. Tsang, ed. Vitamin and mineral requirements in preterm infants. New York: Marcel Dekker, 1985. P. 99—136.
11. *Schanler R.J.* Calcium and phosphorus absorption and retention in preterm infants. In: Wyeth ayerst: nutrition seminar series. New York: Exerpta Medica, 1991. Vol. 4. P. 24—36.
12. *Schanler R.J., Garza C., Smith E.O.* Fortified mothers' milk for very low birth weight infants: results of macromineral balance studies. J Pediat 1985. Vol. 107. P. 767—774.
13. *Steer P.A., Lucas A., Singlair J.C.* Feeding the Low Birthweight Infant. In: Effective care of the newborn infant. J.C. Singlair, M.B. Bracken (eds.), 1992. P. 94—140.
14. Nutritional Needs of the Preterm Infant / Eds. R.C. Tsang, A. Lucas, R. Uauy, S. Zlotkin.1993. P. 232.
15. *James J.R.* Osteopenia of Prematurity // Arch. Dis. Child. 1986. Vol. 61. P. 871.
16. *Fanaroff A.A., Martin R.J.* Neonatal — Perinatal Medicine. Vol. 2. 1998. P. 1473—1476.
17. *Abrams S.A.* Osteopenia(Metabolic Bone Disease) of Prematurity / In: Manual of Neonatal Care. J.P. Cloherty, E.C. Eichenwald, A.R. Stark (eds.). 2008. P. 555—558.

Поступила 24.05.10

ДИТЯ И МАМА
екатеринбург

II Международная выставка-конференция по вопросам акушерства, гинекологии, перинатологии, неонатологии и педиатрии

ДИТЯ И МАМА. ЕКАТЕРИНБУРГ 2010

Итоговая юбилейная научная сессия кафедры акушерства и гинекологии ФПК УГМА и ФГУ НИИ ОММ

«Успешная репродукция: путь от врача к пациенту»

«Современные возможности пре- и неонатальной педиатрии»

7-9 декабря 2010

ЦМТЕ, Екатеринбург, ул. Куйбышева, 44

ОФИЦИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА

Российское общество акушеров-гинекологов

Союз педиатров России

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ СПОНСОР

NUTRICIA

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Свердловской области

ФГУ «Уральский НИИ ОММ Росмедтехнологий»
E-mail: orgomm@mail.ru

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»

RTE Group
Москва
тел. +7 (495) 921 44 07
E-mail: v.dronova@rte-expo.ru

Екатеринбург
тел. +7 (343) 310 32 50
E-mail: o.mokina@rte-ural.ru

WWW.DM-URAL.RU