

Т.В. Белоусова, И.В. Андрюшина

Новосибирский государственный медицинский университет, Российская Федерация

## Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции

### Контактная информация:

Белоусова Тамара Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии НГМУ

Адрес: 630091, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52, тел.: +7 (383) 222-32-04, e-mail: belousova@ngs.ru

Статья поступила: 29.12.2014 г., принята к печати: 06.02.2015 г.

В статье анализируются причины задержки внутриутробного развития (ЗВУР), особенности гомеостаза и метаболизма, клинические проявления и отдаленные последствия для здоровья детей, родившихся со ЗВУР. Обсуждаются вопросы организации питания, особенности выбора продуктов питания для этой категории пациентов, а также дискуссионные вопросы по данной проблеме. Представлены данные исследования по вскармливанию новорожденных и детей раннего возраста (первых 3 месяцев жизни), в т. ч. родившихся со ЗВУР и имеющих умеренный постнатальный дефицит питания, с использованием молочной смеси на основе козьего молока, содержащей пре- и пробиотиков. **Ключевые слова:** дети, задержка внутриутробного развития, вскармливание, гомеостаз, отдаленные последствия, молочная смесь, козье молоко.

(Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1))

### АКТУАЛЬНОСТЬ

С позиции современного состояния перинатальной медицины, педиатрии и нутрициологии более пристального внимания всех специалистов, на наш взгляд, заслуживает категория так называемых маловесных детей. Они по параметрам физического развития на момент своего рождения не соответствуют установленному геста-

ционному возрасту, имеют задержку внутриутробного развития. Диагноз «Задержка внутриутробного развития плода» (патология также известна под аббревиатурой ЗВУР) устанавливается в каждом десятом случае беременности. Врач определяет отклонения, которые характеризуются несоответствием размера плода нормальным показателям на той или иной неделе гестации. В педи-

T.V. Belousova, I.V. Andryushina

Novosibirsk State Medical University, Russian Federation

## Intrauterine Growth Retardation and Its Impact on Children's Health in After-Life. The Possibility of Nutrition Support

The sources of development, homeostasis and metabolism habits, clinical implications and long-term effects on the health of infants delivered with the intrauterine growth retardation (IGR) are considered in the article. Principals and aspects of nutrition choice for these particular infants as well as some controversial aspects on this topic are discussed. Research data represents nutrition of newborns and up to 3 months infants, including those with the IGR and moderate postnatal inanition, fed with goat milk based formula, containing pre- and probiotics.

**Key words:** children, intrauterine growth retardation, feeding, homeostasis, long-term effects, milk formula, goat milk.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (1))

атрии под ЗВУР понимают хроническое расстройство питания плода, приводящее к замедлению его роста и развития, проявляющееся на момент рождения снижением антропометрических показателей (массы тела, длины тела и других параметров) по сравнению с должностными для данного гестационного возраста ребенка. В зарубежных источниках аналогом термина ЗВУР являются «внутриутробная задержка роста» (intrauterine growth retardation, IUGR), «задержка внутриутробного роста» (intrauterine growth restriction), «синдром задержки роста» (growth delay syndrome), «мозг-спарринг» (brain-sparring).

При этом, безусловно, следует помнить, что маленький вес является симптомом, а не диагнозом: до 40% плодов, имеющих массу и длину тела на уровне или ниже 10-го перцентиля, являются здоровыми детьми, имеющими конституциональные особенности роста. Начатая экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) работа по созданию так называемых стандартных карт роста из разнообразных этнических слоев продолжается до сих пор [1]. В стадии разработки также находятся таблицы, отражающие массо-ростовые показатели плода в зависимости от роста родителей. Эти дети, как правило, здоровы и не требуют назначения коррекции и/или лечения, а нуждаются только в контроле темпов роста. Наряду с этим 20% плодов являются маленькими к гестационному возрасту, соответствующему данному сроку беременности, в связи с воздействием генетических факторов, таких, например, как делеция короткого плеча хромосомы 4, длинного плеча хромосомы 13, трисомия 13/18/21, врожденные нарушения обмена веществ (галактоземии, фенилкетонурии и др.), а также в результате цитомегаловирусной инфекции, краснухи и др. Эти причины порой трудно контролировать, и прогноз, соответственно, тесно связан с основным заболеванием. Известно также, что только около 40% детей имеют потенциально предотвратимые причины задержки развития [2].

В структуре причин ЗВУР плода выделяют материнские и плацентарно-пуповинные факторы. К материнским относят такие заболевания, как артериальная гипертензия (включая ассоциированную с беременностью), пороки сердца, сахарный диабет 1-го типа, гемоглобинопатии, аутоиммунные заболевания, тромбофилии, недостаточное питание, курение, употребление алкоголя или наркотических средств, аномалии развития матки. К плацентарным и пуповинным относят фето-фетальный трансфузионный синдром, плацентарные аномалии, предлежание плаценты, частичную отслойку плаценты, аномалии формирования и прикрепления пуповины, многоплодную беременность [3].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ЗВУР в популяции весьма вариабельна и зависит от ряда причин. Так, у относительно здоровых женщин ЗВУР плода регистрируют в 3–5%, при отягощенном акушерско-гинекологическом диагнозе и осложненной беременности — в 10–25%, при тяжелом гестозе — в 31–44% случаев [4]. По данным экспертов ВОЗ, частота ЗВУР в Центральной Азии достигает 31,1%, в США — 10–15%, в России — 2,4–17%, а в популяции детей, родившихся недоношенными, — 5,6% [5]. На основании результатов исследований, проведенных в Новосибирске (работа выполнялась совместно с генетиками), установлено, что частота регистрации ЗВУР

при врожденных пороках развития достигает 14,2%, при наличии множественных пороков развития — 27,5%, при наследственной патологии — 20%, в т.ч. у 50,4% вследствие хромосомных и у 49,6% — генных «поломок». У детей с малыми аномалиями развития ЗВУР встречается в 32,4% случаев [6].

### ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

В понятие «недостаточное питание плода» включают дефицит белка, калорий, отдельных микронутриентов, а также гипоксию и анемию у плода при вынашивании беременности [7]. Задержка развития происходит в результате недостаточного для адекватного роста плода поступления кислорода и нутриентов, в т.ч. по причине изменений сосудов, ведущих к плаценте. ЗВУР может привести к целому спектру перинатальных осложнений, включая внутриутробную гибель плода, асфиксию, аспирацию околоплодных вод, содержащих меконий, повышение частоты операций кесарева сечения. В Швеции в когортном исследовании было установлено десятикратное повышение уровня смертности среди очень маленьких плодов [2]. Точно так же J. Gardosi и соавт. отметили, что почти 40% мертворожденных плодов, которые не имели пороков развития, были маленькими для гестационного возраста, соответствующего данному сроку беременности [8].

### ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАЗА ПЛОДА ПРИ ЗАДЕРЖКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Дети со ЗВУР, родившиеся живыми, находятся в группе повышенного риска развития неонатальных осложнений: гипотермии, гипогликемии, гипокальциемии, высокой вязкости крови, желтухи, некротического энтероколита, тромбоцитопении и почечной недостаточности [2]. У маловесных недоношенных повышен риск формирования тяжелых форм бронхолегочной дисплазии [9]. Около 75% детей со ЗВУР имеют признаки энтеральной недостаточности (так, панкреатическая недостаточность выявляется у 50% пациентов, билиарная недостаточность и колидистальный синдром — у 25%) [10]. Изменение индекса катаболизма белка, рассчитываемого как отношение содержания в крови  $\alpha_1$ -антитрипсина к концентрации трансферрина, выявляемое у детей со ЗВУР, свидетельствует о катаболической направленности белкового обмена на фоне снижения интенсивности синтеза белка [11]. Кроме того, у каждого пятого ребенка имеет место гипокальциемия, которая сочетается с повышением содержания паратормона и снижением концентрации кальцитонина, что коррелирует с тяжестью дефицита питания [12]. Нарушен также метаболизм костной ткани, что проявляется низкими темпами ремоделирования кости [12]. Наряду с этим отмечено уменьшение размеров печени и истощение запасов гликогена [10]. Определяются более низкие значения кортизола и отсутствие кортизолового всплеска в момент рождения, снижен уровень сывороточного альбумина, тироксинсвязывающего преальбумина, трансферрина и ретинолсвязывающего белка (особенно при гипотрофическом варианте ЗВУР) [13]. Нарушен обмен фолиевой кислоты. Это обусловлено полиморфизмом генов фолатного цикла: C677T (62,5%) — гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), G2756G (8,3%) — гена *MTR* (блокирует фермент метионинсинтазу) и A66A

(34,8%) — гена *MTRR* (блокирует фермент редуктазу метионинсинтазы). Выявляется микро- и макроэлементный дисбаланс. В частности, повышено содержание так называемых токсичных (Cu, Zn, Ni, Mn, Cr, Co, Cr) и малотоксичных (Al, Ca, Mg, Zn, Na) элементов, снижен запас железа [13].

Все вышеперечисленные состояния обусловлены особенностями реакций плода со ЗВУР: при ограниченном резерве питания плод перераспределяет кровотоки для поддержания функции и развития жизненно важных органов: головного мозга (феномен щажения головного мозга), сердца, надпочечников с «обкрадыванием» костного мозга, мышц, легких, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек [2]. В связи с этим у детей, родившихся со ЗВУР, меньше число и объем нефронов, что является фактором риска развития почечной недостаточности и гломерулярной гипертензии. Установлено также, что в развитии ЗВУР важную роль играет инсулиноподобный фактор роста 1 (соматомедин), а дефицит макронутриентов и гипоксия приводят к уменьшению числа  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и развитию инсулинорезистентности в дальнейшем [14]. Гипоксия плода и повышенная сопротивляемость в сосудистом русле плаценты вызывают специфические нарушения в сердечно-сосудистой системе, способствуя снижению пролиферации клеток миокарда, что приводит к уменьшению толщины сердечной мышцы, эндотелиальной дисфункции, которая выявляется практически у всех детей со ЗВУР, повышая последующий риск атерогенеза [15]. Установлено также увеличение толщины аорты, что, по некоторым данным, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни [16].

### **ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ В ПЕРИОД ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ**

Изучение последствий ЗВУР стало относительно новым направлением исследований. В частности, проводят изучение связи между ростом и сохранением здоровья в течение жизни, а у животных — между ростом и старением. Это новая область, позволяющая иначе взглянуть на биологию развития, формирование основы для последующего здоровья на ранних стадиях развития организма, а также на первичную профилактику заболеваний [17]. Так, у детей, родившихся со ЗВУР, в раннем возрасте отмечена высокая частота кишечных инфекций [18], у каждого пятого ребенка медленно регрессируют последствия перинатальных поражений центральной нервной системы на первом году жизни [18]. Такие дети в 2,4 раза чаще имеют признаки минимальных мозговых дисфункций, детский церебральный паралич, двигательные нарушения и когнитивные расстройства [19]. Порядка 32% детей с тяжелой формой ЗВУР имеют проблемы при обучении и не могут окончить полный курс общеобразовательной школы [19]. Доля детей с хроническими заболеваниями легких составляет 74% при наличии ЗВУР и 49% — при ее отсутствии [9]. В настоящее время доказано, что недостаточное питание в период беременности и рождение ребенка с низкой массой тела служат факторами риска развития многих болезней в трудоспособном и пожилом возрасте (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инсулинорезистентный диабет, ожирение и др.) [20, 21].

По данным экспертов ВОЗ, среди отдаленных последствий неадекватного питания на ранних этапах развития ребенка отмечается в 4–10 раз больший риск острых заболеваний и смерти от них в любом периоде жизни [22, 23]. Также типично длительное сохранение недостаточности питания, отставание в росте, нарушение памяти, обучаемости, поведения, развитие хронических заболеваний ЖКТ, почек, сердечно-сосудистой системы [22, 23]. Наряду с этим изменения метаболизма и композиции тела у плода (в период внутриутробного развития) в последующем негативным образом влияют на репродуктивную функцию, деторождение и повышают риск рождения маловесного потомства [22, 23].

### **МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА**

Центральной идеей для этой области науки является «программирование» — широкая концепция, согласно которой стимул или повреждение в критический период раннего развития могут вызвать длительные или пожизненные эффекты [7]. В 1961 г. Мак Канс впервые показал, что размер крысят в помете может изменяться в зависимости от определенных факторов, воздействующих на них в период раннего роста и программирующих размеры тела [24]. Схематично влияние нарушений питания через эпигенетический путь регуляции развития организма человека на метаболизм может быть представлено следующим образом: нарушение внутриутробного питания запускает эпигенетический путь регуляции через экспрессию генов, метаболизм клеток и клеточную пролиферацию, что приводит к нарушению работы рецепторов, транспортных белков, ферментов, факторов роста, связывающих белки. Одновременно формируется измененная направленность сигналов адипоцитов в ответ на поступление нутриентов, изменяется активность ферментов, синтез белка, чувствительность рецепторов к гормонам (инсулину, лептину, гормону роста и др.) [12].

В настоящее время результаты многочисленных исследований на животных показывают, что посредством изменения питания на ранней стадии развития или путем воздействия на программы роста (индивидуальные, начиная с периода внутриутробного развития, можно влиять на состояние организма в более позднем возрасте. При этом имеются в виду такие последствия, как ожирение, а также изменение артериального давления, метаболизма холестерина, резистентности к инсулину, развитие атеросклероза, состояние костной ткани, иммунной системы, способность к обучению, поведенческие особенности и продолжительность жизни в целом [17]. Классическим примером влияния дефицита питания на процессы программирования может послужить голод в Голландии зимой 1944–1945 гг. Родившиеся после голодного времени дети имели сниженную массу тела и приобрели впоследствии (в среднем к 50 годам) ожирение и инсулинорезистентность [25]. По мнению P.D. Glukman и соавт., у ребенка, родившегося от неблагоприятно протекавшей беременности, неблагоприятная ситуация после рождения прогнозируется уже в период внутриутробного развития. При этом организм выстраивает стратегию подготовки к выживанию, формирует «экономный фенотип» (по Баркеру): после рождения у этих детей маленький рост, ранний пубертатный период,

изменение гормонального статуса, поведения, повышение резистентности к инсулину, склонность к накоплению жировой ткани [26].

Как известно, изучением влияния факторов питания на регуляцию и экспрессию генов занимается «нутригеномика». В центре ее внимания — современная концепция, согласно которой изменения в режиме питания, образе жизни, физической активности и факторах окружающей среды создают хронический стресс для клетки и ткани, значительно перегружая таким образом механизмы их восстановления с риском постоянного их повреждения [27]. Эта концепция, возможно, полностью изменит представление о том, как предотвратить ишемическую болезнь сердца или возникновение метаболического синдрома, поскольку отправная точка восприимчивости к болезни находится за годы, если не десятилетия, до возникновения первых симптомов. С пониманием молекулярных и эпигенетических механизмов эта концепция становится все более правдоподобной [27].

### **ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПИТАНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА**

В центре внимания специалистов разного профиля, особенно нутрициологов, находится вопрос о том, каким образом эффективно использовать «окно возможностей» (состояние метаболизма, когда организм испытывает острую нужду в питательных веществах, преимущественно в протеинах и углеводах) с целью влияния на состояние здоровья ребенка непосредственно после рождения и в долгосрочной перспективе. Ни у кого не вызывает сомнений, что «золотым стандартом» вскармливания ребенка первых 1,5 лет (особенно первого года жизни), при том «с признаками неблагополучия», является грудное молоко. Оно обеспечивает оптимальное физическое и нервно-психическое развитие младенца, а также оказывает долгосрочное протективное воздействие в отношении ряда заболеваний [28]. Исследования последних лет показали, что продолжительное грудное вскармливание способно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, влияя на уровень артериального давления и холестерина так же, как и все профилактические меры, предпринимаемые в последующие годы [17]. Давно известно, что дети, вскармливаемые грудью, реже болеют инфекционными и аллергическими заболеваниями, а также что грудное молоко препятствует развитию ожирения в последующем. В частности, в 2005 г. T. Harder и соавт. продемонстрировали «дозозависимый» эффект грудного молока на характер весовой кривой ребенка [29]. На каждый месяц увеличения продолжительности естественного вскармливания риск формирования у ребенка избыточной массы тела снижался на 4% [22]. Общие положения по питанию детей с гипотрофией, в т.ч. детей со ЗВУР, отражены в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [30].

В связи с особенностями функционирования ЖКТ, мочевыделительной системы, белкового, жирового и минерального обмена у детей со ЗВУР формируется низкая толерантность к адекватному питанию, что требует от врача определенного профессионального искусства в разработке и организации программы персонализированного питания, особенно в один из критических периодов развития человека — на первом году жизни.

### **ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПИТАНИЯ И ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ**

В России ЗВУР относят к форме расстройств питания по типу врожденной гипотрофии, недостаточности питания. По этой причине коррекция последствий ЗВУР предполагает проведение мероприятий, основанных на рекомендациях Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [30]. В частности, рекомендуется:

- устранить влияние факторов, обуславливающих нарушение нутритивного статуса;
- провести диагностику и лечение основного заболевания;
- обеспечить адекватную диетотерапию, для чего необходимо:
  - учесть гестационный возраст на момент рождения, остроту, степень тяжести и характер основного заболевания;
  - удовлетворить возрастные потребности ребенка в энергии, макро- и микронутриентах путем постепенного увеличения пищевой нагрузки, принимая во внимание толерантность ребенка к пище, а при гипотрофии II–III степени (недостаточности питания) — с постепенным переходом на высококалорийную / высокобелковую диету;
  - регулярно фиксировать фактическое питание с расчетом «химического» состава суточного рациона по основным пищевым нутриентам и энергии;
  - «омолаживать» диету (увеличивая частоту кормлений с преимущественным использованием грудного молока или специализированных легкоусвояемых продуктов) при гипотрофии II–III степени (недостаточности питания), а в наиболее тяжелых случаях применять постоянное зондовое питание в сочетании с частичным парентеральным питанием;
  - избегать необоснованное «вытеснение» грудного молока или детских молочных смесей продуктами прикорма;
  - последовательно и постепенно вводить продукты прикорма с учетом нутритивного статуса ребенка (в качестве первого прикорма целесообразно введение каш);
  - использовать продукты прикорма промышленного производства;
- организовать адекватный режим, уход, при необходимости — массаж;
- проводить заместительную иммунотерапию (по показаниям);
- лечить сопутствующие заболевания и осложнения.

Предпочтение при выборе питания следует отдавать грудному молоку, а при смешанном и искусственном вскармливании — адаптированным заменителям грудного молока. В числе последних лучше выбирать смеси, обогащенные про- и пребиотиками, благоприятно влияющие на процессы пищеварения, преимущественно за счет нормализации состава микрофлоры кишечника [31]; нуклеотидами, которые улучшают всасывание пищевых веществ и стимулируют иммунную систему ребенка [31]; полиненасыщенными жирными кислотами (эйкозапентаеновой, докозагексаеновой), которые обладают противовоспалительным эффектом, снимают спазм сосудов, препятствуют агрегации тромбоцитов, улучшают

перфузию кишечника, повышают противомикробную активность иммунной системы [32].

Вместе с тем, по мнению Д.В. Печурова и соавт., изучавших особенности метаболизма детей, родившихся со ЗВУР, в настоящее время преобладают не экзо-, а эндогенные формы недостаточности питания. При этом патогенетической основой гипотрофии являются не белково-энергетическое голодание, а нарушения метаболизма белка и энергетического баланса [11]. В связи с этим лечение, предусматривающее повышенную дотацию белка без учета особенностей обмена веществ, может оказаться небезопасным. Таким образом, при экстраполяции предложенной методики расчета питания на детей со ЗВУР и дефицитом массы II–III степени возникает ряд аспектов, которые нуждаются в обсуждении:

- с учетом основного заболевания, низкой толерантности этих пациентов к питанию продолжительность адаптационного и репаративного периодов существенно удлиняется, т.е. необходима дополнительная конкретизация данного положения;
- поскольку для недоношенных детей со ЗВУР темпы достижения полного объема энтерального питания еще ниже по сравнению с недоношенными того же гестационного возраста без ЗВУР, достаточным ли для этой категории младенцев будет использование исключительно грудного молока с его усилением фортификатором, или потребуются дополнительно специализированные продукты питания; необходимо ли «усиление» грудного молока при отсутствии или недостаточных прибавках массы тела [33];
- только при проведении парентерального питания возможен перерасчет белков и углеводов на должествующий вес, а жиров — на фактический; если ребенок находится на энтеральном питании, мы можем выбирать специализированные смеси для недоношенных с большим содержанием белка на 100 ккал и ориентироваться при выборе продукта питания на жировой состав смеси;
- нужна ли фаза «усиленного питания» с повышением до таких высоких цифр белковой нагрузки?

В настоящее время имеются данные, подтверждающие, что риск развития последствий ЗВУР для детей с низкой массой тела при рождении не так велик до того момента, когда начинается неблагоприятное программирование, т.е. проблему программирует не сам малый вес, а последующий быстрый скачок роста [17]. Более высокие массо-ростовые показатели в возрасте 6–18 месяцев у детей, родившихся с низкой массой тела, коррелируют с более высоким уровнем артериального давления в возрасте 30 лет [34] и более высоким показателем уровня проинсулина в плазме крови в возрасте 13–16 лет, т.е. являются фактором риска развития инсулинорезистентности и диабета 2-го типа [35].

Ряд исследователей придерживается мнения о вреде избыточного питания в первые недели жизни у детей с малой массой тела при рождении. С учетом особенностей функционирования ферментативных систем, работы ЖКТ и мочевыделительной системы и риска развития в будущем метаболического синдрома фазу «усиленного питания», вероятно, необходимо исключить из программы питания детей, родившихся со ЗВУР. Определяя потребность в энергии и макронутриентах, при расчете питания следует использовать нормативы, разработанные для данного срока гестации, а не для данной массы тела. Так,

доношенный ребенок со ЗВУР должен получать белок и калории в таком же количестве, как и здоровый ребенок: 1,8–2,0 г/кг и 110–150 ккал/кг в сут, соответственно [36]. Приемлемым считается набор веса, соответствующий 3-й перцентили [37].

Таким образом, необходимость коррекции нутритивного статуса ребенка со ЗВУР несомненна. Однако до настоящего времени окончательно не определена степень пищевой, в т.ч. белковой, нагрузки у детей с различной степенью и вариантом ЗВУР. Возможно, белковая нагрузка будет признана нецелесообразной и даже опасной, учитывая будущие негативные последствия, а коррекция будет проводиться в пользу обогащения питания детей со ЗВУР нуклеотидами, длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, витаминно-минеральными комплексами, пре- и пробиотиками [17].

Не менее значим и способ доставки компонентов питания. Учитывая низкую толерантность детей с тяжелой гипотрофией к усвоению предлагаемого объема питания, наиболее оправданным для них способом энтерального питания является длительное зондовое кормление, иногда с непрерывным медленным введением питательных веществ в ЖКТ с помощью инфузионного насоса [30]. Такой способ кормления снижает энергозатраты на переваривание, способствует полостному пищеварению, постепенно повышая всасывающую способность кишки и нормализуя моторику верхних отделов ЖКТ.

Для энтерального питания у детей раннего возраста должны использоваться специализированные продукты [30]. В качестве стартового продукта оправданным является применение смесей на основе высокогидролизованного сывороточного белка, не содержащих лактозу, обогащенных среднецепочечными триглицеридами. Они обеспечивают максимальное усвоение питательных веществ в условиях значительного угнетения переваривающей и всасывающей способности пищеварительного канала [38]. Недостающие калории, нутриенты и электролиты компенсируются за счет парентерального питания. Длительность периода постоянного энтерального зондового питания варьирует от нескольких дней до нескольких недель в зависимости от выраженности нарушений толерантности к пище. В течение этого периода адаптации постепенно повышается калорийность рациона до 120 ккал/кг фактической массы, и осуществляется медленный переход на порционное введение питательной смеси до 10 раз, а затем 7–8 раз в течение дня с сохранением и равномерным распределением достигнутого объема [30].

В репаративный период осуществляется коррекция белков, углеводов и затем жиров, расчет производится на должествующую массу тела, что приводит к повышению энергетической ценности рациона. В этот период рекомендуется назначать ферментные препараты, содержащие панкреатин, мультивитаминные комплексы и средства, положительно влияющие на обменные процессы [30].

При недостаточном обеспечении макронутриентами в связи с ограничением объема питания, обусловленным основным заболеванием, в питание ребенка постепенно вводят высококалорийные продукты (post-discharge formulas — формулы для недоношенных после выписки из стационара), а также специализированные формулы смесей для энтерального питания детей, разрешенные в возрасте до 1 года. Результаты клинико-биохимических

исследований свидетельствуют об удовлетворительной переносимости и выраженной клинической эффективности этих смесей у детей с различными патологическими состояниями (сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, перинатальными и органическими поражениями центральной нервной системы и др.), сопровождающимися задержкой физического развития [39]. Назначение смеси позволяет существенно повысить энергетическую ценность и содержание нутриентов в рационе питания, оказывает положительное воздействие на антропометрические показатели у детей со снижением нутритивного статуса и приводит к улучшению биохимических показателей, характеризующих метаболизм [29]. Возможно также введение адаптированных кисломолочных смесей в объеме до 1/2 суточного.

При условии переносимости молочного белка хорошо зарекомендовала себя смесь для энтерального питания на основе козьего молока Kabrita Gold 1 [40, 41]. Еще в 1900 г. Парижская академия медицинских наук признала козье молоко высокодиетическим продуктом и рекомендовала его для питания ослабленных детей и взрослых [40]. Молоко показано для питания часто болеющих детей, при рахите, детям с хроническими заболеваниями легких, хроническими заболеваниями ЖКТ. Из установленных преимуществ смеси на основе козьего молока в сравнении с формулами на основе коровьего молока можно отметить лучшую усвояемость жира и железа, исчезновение кишечных колик, оптимальную динамику массы тела [40].

Указанная смесь для энтерального питания является наиболее сбалансированным заменителем грудного молока, полученным на основе козьего молока, что определяется особенностями ее состава: это сывороточная формула, а в казеиновой ее фракции доминирует  $\beta$ -казеин (известно, что  $\alpha$ - $s_1$ -казеин определяет уровень коагуляции белка), поэтому белок козьего молока образует мягкий, легко перевариваемый сгусток в желудке, подобный сгустку белка грудного молока [41]. Смесь содержит сывороточный  $\alpha$ -лактальбумин, 1,5 г/100 мл белка и имеет малый размер жировой глобулы. В состав жирового компонента смеси (1, 2, 3-я формулы) включен липидный комплекс DigestX с высоким содержанием в молекуле глицерола пальмитиновой кислоты в sn-2-позиции (42%), аналогично грудному молоку. Этот комплекс способствует лучшему усвоению жира путем уменьшения экскреции жирных кислот с калом, а также кальция — в результате снижения экскреции кальция с калом [42]. В смесях содержатся пребиотики, галакто- и фруктоолигосахариды, бифидобактерии BB12, нуклеотиды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (докозагексаеновая и арахидоновая), витамины, макро- и микронутриенты.

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В связи с вышеизложенным представляем собственный опыт применения смеси для энтерального питания на основе козьего молока. По нашему мнению, особенности состава этой смеси позволяют рассматривать ее в качестве возможного предпочтительного продукта для детей, родившихся со ЗВУР, и детей раннего возраста с умеренным дефицитом питания.

На базе Государственной Новосибирской областной клинической больницы в 2014 г. было проведено исследование, в рамках которого была осуществлена клинико-

лабораторная оценка переносимости изучаемой смеси у детей периода новорожденности и раннего возраста (первых 3 месяцев жизни), в том числе родившихся со ЗВУР. Анализировали динамику массы тела, переносимость смеси (наличие / отсутствие диспепсических проявлений, функциональных нарушений ЖКТ, аллергических реакций), динамику биохимических показателей — уровня общего белка, альбумина, мочевины, а также показатели гемограммы и клинического анализа мочи). При рандомизации группы исследования критериями невключения считали недоношенность, критическое и тяжелое состояние детей, наличие механической и динамической кишечной непроходимости, лактазной недостаточности, некротический энтероколит, врожденные пороки развития ЖКТ, наследственные болезни обмена веществ, непереносимость белков коровьего молока. Исследование было проспективным обсервационным.

На момент формирования группы все дети находились в отделении патологии новорожденных на стадии реконвалесценции различных соматических заболеваний, на совместном посту с матерью, на искусственном вскармливании в связи с отсутствием грудного молока у их матерей. Дети имели стабильную прибавку в массе тела, усваивали полный объем энтерального питания и не нуждались в назначении лечебных смесей. Исследование продолжалось 3 месяца, длительность приема смеси для каждого ребенка составила от 10 дней до 3 недель (в среднем 16 дней).

Оценку переносимости и эффективности продукта осуществляли по динамике состояния больного и критериям, занесенным в протокол наблюдения. Проводилась оценка динамики массы тела (среднесуточные прибавки), функции ЖКТ (наличие и степень выраженности срыгиваний, метеоризма, расстройств стула и характеристики копрограммы), биохимических показателей крови (не менее 1 раза в неделю). Все показатели сравнивали с исходными значениями.

В исследовании были включены 45 детей, родившихся при сроке гестации 38–41 неделя. При рождении 10 (22%) детей имели признаки ЗВУР I–II степени (преимущественно гипотрофический вариант), у 11 (24%) детей имелись признаки постнатальной гипотрофии I степени. Исходно (до начала исследования) пациенты получали базовые продукты питания на основе сывороточных белков коровьего молока.

Все дети в исследуемой группе имели удовлетворительную переносимость изучаемой смеси; отрицательной динамики по состоянию нутритивного статуса, функций ЖКТ, а также развитию аллергических реакций не зарегистрировано. Среднесуточная прибавка массы тела на 1-й неделе употребления смеси у детей первого месяца жизни составила в среднем 30 г (в предшествующую данному наблюдению неделю — 20 г), на первой неделе — 40 г. У детей в возрасте от 1 до 3 месяцев на 1-й неделе приема смеси среднесуточная прибавка массы тела составила в среднем 25 г (в предшествующую данному наблюдению неделю — 18 г), в последующие 1–2 недели — 30 г.

Дисфункция ЖКТ в виде выраженного метеоризма была зарегистрирована у 7 (15,5%) детей. В динамике к концу первой недели эта симптоматика сохранялась у 5 детей. При этом отмечено уменьшение степени выраженности данного симптома и его купирование на второй неделе приема смеси, когда объем потребляемого

продукта увеличился в среднем в 1,3 раза. Следует заметить, что до перехода к смеси на основе козьего молока дети нуждались в назначении прокинетики и препаратов, содержащих симетикон, но уже к концу первой недели указанные средства были отменены. Значимых нарушений консистенции стула у детей не отмечено; стул был регулярным — 2–3 раза в сут. Исходно, до начала приема изучаемой смеси, у 12 детей имелись срыгивания 1–2 балла по шкале оценки интенсивности срыгиваний [43], которые купировались на второй неделе приема смеси.

При оценке результатов биохимического анализа крови не установлено отклонений изучаемых показателей от нормативных значений (исходный уровень значений также находился в пределах нормы). Содержание мочевины не превысило верхней границы нормы ни в одном случае, так же как и не отмечалось снижения данного показателя ниже контрольных значений. Отклонений в клиническом анализе мочи, свидетельствующих о почечной дисфункции, не определялось.

Следует отдельно остановиться на характеристике детей с состоянием гипотрофии в постнатальном периоде и исходно имевших дефицит питания, то есть родившихся с признаками ЗВУР I–II степени ( $n = 21$ , 46,6%, из всей группы исследования). Именно наличие указанных состояний послужило основанием смены питания для данной категории пациентов, поскольку прибавки в массе тела не были удовлетворительными при использовании базовых смесей на основе сывороточных белков коровьего молока. В частности, до момента назначения смеси на основе козьего молока среднесуточная прибавка массы тела у детей несколько отличались от средних значений по группе и на предшествующей исследованию неделе составила (так же по средним значениям) не более 15 г. Уже к концу первой недели приема изучаемой смеси среднесуточная прибавка массы тела у детей этой подгруппы увеличилась до 25, а к концу 2-й недели — до 35 г.

Необходимо отметить, что описанные выше признаки гастроинтестинальной дисфункции до начала исследования имели место именно среди детей с гипотрофией и ЗВУР. При опросе матерей относительно толерантности детей к питанию и комфортности в поведении детей были получены положительные отзывы.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что молочная смесь для энтерального питания на основе козьего молока характеризуется хорошей переносимостью при использовании в качестве основного продукта питания у детей, начиная с периода новорожденности. Смесь формирует адекватный нутритивный статус, обеспечивая стабильную прибавку в массе тела, положительные изменения значений показателей белкового обмена. Кроме того, она оказывает определенный «лечебный» эффект при наличии у детей с дефицитом питания I степени функциональных расстройств питания в виде метеоризма, срыгиваний. У детей с умеренным дефицитом питания и постнатальной гипотрофией I степени отмечена отчетливая положительная динамика в нутритивном статусе в сравнении с показателями при

использовании формул на основе сывороточных белков коровьего молока. Молочная сывороточная смесь на основе козьего молока, обогащенная комплексом DigestX, содержащая пре- и пробиотики, относится к продуктам с хорошей переносимостью и может быть рекомендована в качестве базового питания для новорожденных и детей раннего возраста, в том числе при умеренном дефиците питания, при отсутствии грудного молока у матери.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Задача клинициста при работе с детьми, родившимися с низкой массой тела и/или имеющими в анамнезе ЗВУР, состоит в своевременном выявлении дефицита питания еще в период внутриутробного развития и далее после рождения, включая детей, родившихся преждевременно. Следует помнить, что здоровье детей со ЗВУР находится под угрозой и нуждается в надлежащей поддержке. Эта задача включает в себя также идентификацию небольшой, но здоровой группы детей, имеющих конституциональные особенности роста, для того чтобы избежать причинения «ятрогенного вреда» неоправданными медицинскими вмешательствами [2]. С другой стороны, в развивающихся странах «слабый рост» у детей остается весьма распространенным состоянием. С низкими темпами роста ассоциируются нарушения иммунной функции, увеличение заболеваемости, тяжесть и продолжительность инфекционных болезней (особенно диареи и пневмонии), повышенная смертность в возрасте до 5 лет [17]. В связи с этим достижение нормальной траектории роста имеет решающее значение в целях содействия «краткосрочному» здоровью и выживанию младенцев. Необходим компромисс между долго- и краткосрочными последствиями быстрого начала роста; специалист обязан понимать, что подход к планированию питания должен быть индивидуальным, персонализированным [17]. По мнению А. Лукас и соавт., требуются дальнейшие исследования и разработка критериев достаточности питания для детей со ЗВУР [17]. Пока не достигнута единая позиция, в частности, по вопросу о том, какие показатели считать должностными для детей, рожденных со ЗВУР. Проводимая в настоящее время оценка роста организма с помощью сравнительных таблиц, с концептуальной точки зрения, является недостаточной процедурой, поскольку такие характеристики не определяют «желаемый» показатель с учетом последствий для здоровья. Данные таблицы не содержат ранжирования траекторий индивидуального роста в зависимости от риска сердечно-сосудистых заболеваний или замедления темпов прироста окружности головы в зависимости от последующего когнитивного потенциала. Также пока мало известно о том, какие именно аспекты роста и связанного с ним состава тела наилучшим образом позволяют предсказать уровень здоровья в дальнейшем [17]. Изучение состава тела относится к дорогостоящим методам исследования, недоступным для повсеместного использования. Все эти проблемы имеют большое значение для здоровья общества.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья написана при финансовой поддержке компании «Хипрока Нутришн Ист Лимитед».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стандарты ВОЗ роста ребенка, основанные на длине тела/росте, весе и возрасте. *Acta Paediatrica*. 2006; 450: 76–85.
2. Ross M.G., Smith C.V. Fetal Growth Restriction. Update 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/261226-overview> (02.11.14)
3. Severi F.M., Rizzo G., Bocchi C., D'Antona D., Verzuri M.S., Arduini D. Intrauterine growth retardation and fetal cardiac function. *Fetal Diagn. Ther.* 2000; 15 (1): 8–19.
4. Гомела Т.Л., Каннигам М.Д. Неонатология. М.: Медицина. 1995. 409 с.
5. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Панина О.Б., Курцер М.А. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 479 с.
6. Василькова Н.Ю. Особенности нарушений роста у детей с наследственной патологией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск. 2004. 18 с.
7. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11 (6): 58–64.
8. Gardosi J., Mul T., Mongelli M., Fagan D. Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105 (5): 524–530.
9. Bose C., Van Marter L.J., Laughon M., O'Shea T.M., Allred E.N., Karna P., Ehrenkranz R.A., Boggess K., Leviton A. Fetal Growth Restriction and Chronic Lung Disease Among Infants Born Before the 28th Week of Gestation. *Pediatrics*. 2009; 124: 450–458.
10. Ни А.Н., Фадеева Т.Ю., Быкова О.Г. Нутритивный статус детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития. *Вопросы детской диетологии*. 2011; 4: 9–13.
11. Печкуров Д.В., Володина Н.А., Липатова Е.С. Содержание  $\alpha_1$ -антитрипсина и трансферрина в сыворотке крови детей раннего возраста с гипотрофией. *Педиатрия*. 2011; 90: 43–47.
12. Щеплягина Л.В., Нетребенко О.К. Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка на разных этапах онтогенеза (теоретические и практические вопросы). *Лечение и профилактика*. 2012; 1 (2): 7–15.
13. Фадеева Т.Ю. Клинико-функциональные особенности развития плода и новорожденного с задержкой внутриутробного развития. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток. 2012. 23 с.
14. Pinney S., Simmons R. Epigenetic mechanism in the development of type 2 diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.* 2010; 21 (4): 223–229.
15. Giussani D.A., Niu Y., Herrera E.A., Richter H.G., Camm E.J., Thakor A.S., Kane A.D., Hansell J.A., Brain K.L., Skeffington K.L., Itani N., Wooding F.B., Cross C.M., Allison B.J. Heart disease link to fetal hypoxia and oxidative stress. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 814: 77–87. DOI: 10.1007/978-1-4939-1031-1\_7.
16. Koklu E., Ozturk M., Kurtoglu S., Akcakus M., Yikilmaz A., Gunes T. Aortic intima-media thickness, serum IGF-1, IGF-3 and leptin levels in intrauterine growth-restricted newborns of healthy mothers. *Pediatr. Res.* 2007; 62 (6): 704–709.
17. Lukas A., Makrides M., Ziegler E. Importance of growth for health and development. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Series Pediatr. Program*. 2010; 65: 251 p.
18. Платовская Д.В. Дети с задержкой внутриутробного развития: ранняя гормональная адаптация и клинико-психологические особенности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж. 2011. 24 с.
19. Акушерство. Курс лекций: уч. пос. Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 456 с.
20. Barker D.J.P., Gluckman P.D., Godfrey K.M., Harding J.E., Owen J.A., Robinson J.S. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993; 341: 938–941.
21. Koletzko B. Developmental origins of adult disease: Barker's or Donner's hypothesis? *Am. J. Hum. Biol.* 2005; 17: 381–382.
22. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Суркова Е.Н. Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей. Уч. пос. для врачей. М. 2011. С. 13–14.
23. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Суркова Е.Н. Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2010; 5 (4): 52–57.
24. McCance R.A. Food growth and time. *Lancet*. 1962; 2: 271–272.
25. Roseboom T.J., Painter R.C., van Abeelen A.F., Veenendaal M.V., de Rooij S.R. Hungry in the womb: what are the consequences. Lessons from the Dutch famine. *Maturitas*. 2011; 70: 141–145.
26. Gluckman P.D., Hanson M.A., Low F.M. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res. C Embrio Today*. 2011; 93: 12–18.
27. Frank M., Ruetemle F.M., Garnier-Lengline H. Why Are Genetics Important for Nutrition? Lessons from Epigenetic Research. *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 60 (Suppl. 3): 38–43.
28. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка. СПб.: Фолиант. 1998. 262 с.
29. Harder T., Bergmann R., Kallischnigg G., Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 162: 397–403.
30. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Под ред. А.А. Баранова, В.А. Тутельяна. М. 2010. 68 с.
31. Клиническая диетология детского возраста. Рук-во для врачей. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: Медицина. 2008. 606 с.
32. Calder P.C. S-3 fatty acid, inflammation and immunity-relevance to postsurgical and critically ill patients. *Lipids*. 2004; 39: 1147–1161.
33. Shah P., Nathan E., Doherty D., Patole S. Optimising enteral nutrition in growth restricted extremely preterm neonates — a difficult proposition. *J. Matern. Fet. Neonat. Med.* 2014; 4: 1–4.
34. Cheung Y.B., Low L., Osmond C., Barker D., Karlberg J. Fetal growth and early postnatal growth are related to blood pressure in adults. *Hypertension*. 2000; 36: 795–805.
35. Singhal A., Fewtrell C., Cole T., Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet*. 2003; 361 (9376): 2248–2249.
36. Неонатология. Том 1. Детские болезни. Учебник. Под ред. Н.Н. Володина, Ю.Г. Мухиной, А.И. Чубаровой. М.: Династия. 2011. С. 79.
37. Рооз Р, Генцель-Боровичени О., Прокитте Г. Неонатология. Практические рекомендации. М.: Медицинская литература. 2011. С. 153.
38. Скворцова В.А., Нетребенко О.К., Боровик Т.Э. Нарушения питания у детей раннего возраста. *Лечащий врач*. 2011; 1: 36–41.
39. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Баканов М.И., Мигали А.В., Степанова Т.Н., Басаргина Е.Н., Кузенкова Л.М. Нарушения питания у детей раннего возраста и возможности их коррекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (4): 119–125.
40. Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Лукоянова О.Л., Звонкова Н.Г., Скворцова В.А., Захарова И.Н. Степанова Т.Н. К вопросу о возможности использования козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 8–10.
41. Juarez M., Ramos M. Physico-chemical characteristics of goat milk as distinct from those of cow's milk. *Int. Dairy Fed. Buffi*. 1986; 202: 54–67.
42. Lopez-Lopez A. The influence of dietary palmitic acid triacylglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term newborn faeces. *Early Hum. Dev.* 2001; 65 (Suppl.): 83–94.
43. Vandenplas Y. The diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in infants and children. *Ann. Med.* 1993; 25 (4): 323–328. Review. PubMed. PMID: 8217096.