

ВРАЧУ И ЧЕЛОВЕКУ!

Status Praesens

педиатрия и неонатология

#2 [58] 06 / 2019 / StatusPraesens

тема
№

Клиническая
нутрициология —
XXI век



ISSN 2074-2347
9 772074 234001
19005

Запоры и аллергия — родня? • Сигарета в день при беременности умножает риск внезапной смерти младенца втрое • Дисбиоз ЖКТ как предчувствие... ожирения • Англия: более 37% детей в 2018 году принимали блокаторы полового созревания • Риск тромбоза возрастает, если ребёнок находится в стационаре, — до 3% эпизодов на 1% тыс. новорождённых • Диагностика неонатального шока с позиций 2019 года: тахикардия важнее гипотензии



Уважаемые коллеги!



Для меня чрезвычайно приятно и ответственно оказаться в числе соавторов этого выпуска журнала, посвящённого актуальным вопросам нутрициологии. Сегодня это научное направление стремительно развивается, что обусловлено новыми достижениями молекулярной биологии, фармаконутрициологии, биотехнологий и нанотехнологий в области питания, математического моделирования, программирования. В обиход учёных и врачей-практиков прочно вошли такие понятия, как **биохимия питания**, нутригеномика, метаболомика и эпигенетика, а сама **нутрициология успешно интегрирована** в фундаментальную науку. Результаты исследований тканевого метаболизма, физиологии переваривания и всасывания, транспорта, ассимиляции и утилизации питательных веществ уже реализованы в принципиально новых диагностических и лечебных подходах.

В настоящее время нутрициология решает задачи, связанные с оценкой состояния всех звеньев пищеварения человека, детальной характеристикой его метаболических процессов, диагностикой нутритивного статуса, оптимизацией и персонализацией питания (нутритивной поддержки, коррекции). Тем не менее высочайший темп жизни современного человека, нехватка времени на восполнение пробелов в знаниях о культуре питания приводят к неразборчивости в выборе продуктов. Медицинское сообщество **не может не беспокоить** рост популярности фастфуда, еды с большим количеством ароматизаторов и красителей, мода на определённые продукты и способы их приготовления, не имеющие ничего общего с принципами действительно здорового питания.

Другая особенность — многие наши современники удивительно мало осведомлены о медицинских аспектах питания, в том числе о химическом составе и свойствах продуктов, их влиянии на те или иные функции организма. Разбираясь в вопросах политики, экономики, освоения космоса и других не менее сложных областях, многие пациенты **пренебрегают элементарными правилами** сохранения собственного здоровья.

На плечи врача ложится ответственность не только за своевременную диагностику и лечение болезней, но и за **просвещение** населения по всем аспектам профилактики, в том числе в вопросах грамотной организации питания. Уверена, что качественные публикации в этом и других выпусках издания, участие в научных мероприятиях помогут каждому специалисту сформировать чёткие представления о том, что **доказанно эффективно** помогает обеспечить здоровье пациентов разного возраста.

Зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии РУДН,
докт. мед. наук, проф. **Светлана Владимировна Орлова**

StatusPræsens

педиатрия и

#2 [58] №6 / 2019 / StatusPræsens

научно-практический журнал
для педиатров, неонатологов и специалистов педиатрической службы

Официальное печатное издание Общероссийской информационно-образовательной
инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста»



Президент журнала: проф. Дмитрий Олегович Иванов
главный редактор: проф. Ирина Геннадьевна Солдатова
Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова
Креативный директор: Виталий Кристал (vit@liq.ru)
Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов
Заместители редакционного директора: Хильда Юрьевна Симоновская,
Ольга Александровна Быкова, канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская
Аппарат ответственного секретаря редакции: Надежда Михайловна Васильева,
Мария Викторовна Кириченко, Татьяна Алексеевна Николаева
Ответственный редактор номера: Хильда Юрьевна Симоновская
Научный эксперт: канд. мед. наук Светлана Ивановна Барденикова
Медицинские и литературные редакторы: Хильда Симоновская, Ольга Быкова,
Диана Павленко, Олег Лищук, Сергей Дьяконов, Ирина Ипастова, Сергей Легкий,
Мария Саплинова, Ирина Савченко
Препресс-директор: Наталья Лёвкина
Старший дизайнер: Латип Латипов
Выпускающий редактор: Марина Зайкова
Вёрстка: Юлия Скуточкина, Дмитрий Амплеев
Инфографика: Лидия Веллес, Вадим Ильин, Борис Митин, Ирина Климова,
Юлия Крестьянинова
Корректор: Елена Соседова
Руководитель отдела взаимодействия с индустрией: Юлия Серёгина (ys@præsens.ru)
Отдел продвижения издательских проектов: Ирина Громова (lg@præsens.ru)

Учредитель журнала ООО «Статус прæсенс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1). Торговая марка и торговое имя StatusPræsens являются исключительной собственностью ООО «Статус прæсенс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус прæсенс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, подъезд 9, этаж 3) / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.) / Тираж 5000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 26 июня 2019 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 107. Интернет-представительство: præsens.ru. E-mail: status@præsens.ru. Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «ИПК Парето-Принт», 170546, Тверская область, промышленная зона Боровлёво-1, комплекс №3А, www.pareto-print.ru. Заказ №Ф4271/19 / Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании ссылка на журнал «StatusPræsens. Педиатрия и неонатология» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Обложка: Латип Латипов. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock, iStock, Depositphotos.

© ООО «Статус прæсенс», 2007
© ООО «Медиабюро Статус прæсенс», 2007
© Оригинальная идея проекта: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г., 2007

praesens

неонатология

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Иванов Дмитрий Олегович

Президент журнала, докт. мед. наук, проф., главный внештатный специалист неонатолог Минздрава России, ректор СПбГПМУ Минздрава России, член Координационного совета при Правительстве РФ по проведению в РФ Десятилетия детства, член рабочей группы «Здоровый ребёнок» по подготовке Плана основных мероприятий до 2020 года, проводимых в рамках Десятилетия детства, президент Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста» (Санкт-Петербург)



Солдатова Ирина Геннадьевна

Главный редактор журнала, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неонатологии ФУВ МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, проф. кафедры неонатологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, вице-президент Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста» (Московская область)

Одинаева Нисо Джумаевна

Учёный секретарь журнала, докт. мед. наук, проф., главный внештатный специалист педиатр Минздрава Московской области, главный врач МОКДЦД, проф. кафедры поликлинической и социальной педиатрии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, учёный секретарь Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста» (Московская область)

Альбицкий Валерий Юрьевич (Москва)
Батышева Татьяна Тимофеевна (Москва)
Белоусова Тамара Владимировна (Новосибирск)
Бокова Татьяна Алексеевна (Московская область)
Ваганов Николай Николаевич (Москва)
Виноградова Ирина Валерьевна (Московская область)
Выхрестюк Андрей Владимирович (Владивосток)
Гайнетдинов Тимур Мансурович (Ульяновск)
Горев Валерий Викторович (Москва)
Городецкий Владислав Альбертович (Санкт-Петербург)
Гузева Валентина Ивановна (Санкт-Петербург)
Детярёва Елена Александровна (Москва)
Долгих Елена Владимировна (Екатеринбург)
Желенина Людмила Александровна (Санкт-Петербург)
Зайцева Ольга Витальевна (Москва)
Захарова Ирина Николаевна (Москва)
Захарова Нина Ивановна (Москва)
Землянская Нателла Владимировна (Ростов-на-Дону)
Карпова Анна Львовна (Калуга)

Корсунский Анатолий Александрович (Москва)
Лобзин Юрий Владимирович (Санкт-Петербург)
Мазанкова Людмила Николаевна (Москва)
Малютина Людмила Вячеславовна (Московская область)
Мескина Елена Руслановна (Москва)
Мухаметшин Рустам Фаридович (Екатеринбург)
Петренко Юрий Валентинович (Санкт-Петербург)
Петрова Анастасия Сергеевна (Московская область)
Петрайкина Елена Ефимовна (Москва)
Проваторова Мария Алексеевна (Московская область)
Продеус Андрей Петрович (Москва)
Сафина Асия Ильдусовна (Казань)
Сидоренко Евгений Иванович (Москва)
Таран Наталия Николаевна (Москва)
Фисенко Андрей Петрович (Москва)
Фёдорова Лариса Арзумановна (Санкт-Петербург)
Шабалов Николай Павлович (Санкт-Петербург)
Шумилов Пётр Валентинович (Москва)
Яковлев Алексей Владимирович (Санкт-Петербург)

Status Praes

педиатрия и неонатология

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

8

ОБРАЩЕНИЕ
ПРЕЗИДЕНТА
ЖУРНАЛА

Частные подробности

Главный неонатолог Минздрава России, проф. Д.О. Иванов о том, почему педиатру стоит интересоваться стратегическими документами

10

СЛОВО ГЛАВНОГО
РЕДАКТОРА

Всё в наших руках

Нутрициология XXI века как наука о программировании здоровья
Солгатов И.Г.

12

НОВОСТИ

15

БЫСТРОДЕЙСТВИЕ

Шоковая терапия

Ранняя диагностика и оптимизация лечения септического шока у детей
Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В.



Новый протокол интенсивной терапии шока у новорождённых даёт подробные рекомендации для первых экстренных мероприятий сразу после выявления угрожающего состояния у пациента. Однако на этом борьба не заканчивается: четверть смертей происходят в первый день и половина — в течение недели после диагностирования тяжёлого сепсиса.

22

Ne quid nimis

Диагностика бактериальных инфекций у новорождённых
Беляева И.А.

Предупреждение тяжёлого течения бактериальных инфекций требует urgentной противомикробной терапии, при этом в раннем возрасте она может иметь ряд нежелательных последствий: нарушение формирования микробиоценоза, экзема, аллергические реакции, воспалительные заболевания кишечника, нарушение пищевого поведения, метаболический синдром и ожирение.

27

ЛЕХТ-ПРОСВЕТ

Микробиом: «побочный» эффект

Новые звенья в концепции патогенеза ожирения у детей
Бокова Т.А.

Избыточную массу тела многие не считают физическим недостатком, поэтому своевременное обращение родителей к врачу с жалобами на набор веса происходит нечасто. Однако ожирение — фактор риска заболеваний, его необходимо диагностировать как можно раньше. «Взрослым» врачам в этом отношении работать проще: есть индекс массы тела и нормы, рекомендованные ВОЗ. Некоторые исследователи называют такой подход не слишком точным, однако в клинической практике его можно считать достаточным.

содержание номера

36



Per lactum!

Назначение витаминно-минеральных комплексов кормящим как оптимальный способ коррекции большинства микронутриентных дефицитов у младенца

Макарова С.Г., Симоновская Х.Ю., Легкий С.В.

Состав молока в рядовых условиях и на фоне резких (но кратковременных) пищевых ограничений достаточно стабилен. Таким образом, при грудном вскармливании до определённого момента нутритивные интересы ребёнка «в приоритете», и, если поступающих с пищей веществ на нужды двоих явно недостаточно, организм женщины, без преувеличения, «отдаёт себя» в интересах потомства.

44

КАК ЭТО БЫЛО

Весенние первоцветы

II Общероссийская конференция с международным участием «Flores vitae. Неонатология и педиатрия» и II Съезд детских врачей Подмосковья: как это было

47

CONTRA-VERSION

Белый кардинал

Грудное молоко как эпигенетический модулятор жизни, здоровья и долголетия

Орлова С.В., Макарова С.Г., Грибакин С.Г. и др.

Одомашнив 10 тыс. лет назад молоконесущих животных, человек получил к столу питательный и несложный для добычи продукт, а непереносимость лактозы начал преодолевать с помощью изменённого гена *LCT*, кодирующего лактазу. Теперь этот фермент персистирует в течение всей жизни от 1% (в Африке) до более 90% (Скандинавия и Голландия) популяции регионов в зависимости от развитости молочного животноводства, а мутация *LCT* переходит от поколения к поколению как доминантная.

59

ДЕМЕДИКАЛИЗАЦИЯ



Педантичность + забота = фитониринг

Технологии и системный подход превращают лечение травами в точную науку

Симоновская Х.Ю., Легкий С.В.

В педиатрической практике использование фитосредств составляет от 0,8 до 85,5% в зависимости от страны и условий опроса. Объяснить это несложно — во всём мире растёт запрос на «возврат к истокам»: экологические продукты, природное земледелие, сыроедение и прочие тренды возникают в ответ на возрастающую «синтетичность» нашей жизни. Клинической медицине не так просто удовлетворить этот запрос: от доктора ждут и результат, и доказательства правильности выбора.

StatusPraesens

педиатрия и неонатология

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

66

Проходите, не задерживайтесь

Как преодолеть запоры у младенцев и детей раннего возраста? Мнения экспертов

Павленко Д.В.

Метаболическими причинами запоров могут быть гипотиреоз, сахарный диабет, гиперкальциемия, гипокалиемия, интоксикация витамином D. Неврологические состояния, приводящие к запору, — заболевания, мальформации и травмы спинного мозга, нейрофиброматоз; кишечные — аноректальные нарушения, нейрональная кишечная дисплазия, интестинальная псевдообструкция, целиакия, а также очень низкая масса тела при рождении.

75

ОПЕРАЦИОННАЯ

Без страха и упрека

Методы диагностики заболеваний печени у детей: современный взгляд

Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Фисенко А.П. и др.

83

CASUISTICA

Путь свободен

Массивный артериовенозный тромбоз у новорожденного: тактика ведения, назначения, исходы. Опыт Морозовской ДГКБ

Аксёнов Д.В., Чусов К.П., Рябкова М.Г. и др.



Заболевание, имеющее право претендовать на звание орфанного, несёт на себе ещё одну «печать беспризорности»: по тромбозам у новорожденных крайне мало исследований, в большинстве стран не разработаны стандарты лечения, остро недостаёт препаратов с доказательствами эффективности и безопасности в педиатрической и неонатологической практике, подтверждёнными в критериях доказательной медицины. Не только в российской, но и в мировой практике до сих пор не накоплено достаточной базы знаний по системной тромболитической терапии у новорожденных.

92

Обречён. Но не брошен

Синдром Пирсона: рекомендации по диагностике, подтверждённые примером из клинической практики

Панченко А.С., Максимова О.Г.

Своевременно распознать митохондриальную болезнь — целое искусство. Обусловлено это, во-первых, относительно низкой распространённостью этой группы расстройств, в связи с чем клиницисты попросту не имеют достаточного опыта диагностики: заболеваемость составляет 1:5–10 тыс. — это около 189–377 человек на территории РФ ежегодно. Во-вторых, при многих формах митохондриопатий патологические симптомы неспецифичны, а поражение носит полисистемный характер — и это ещё одно препятствие. Тем не менее искусству этому можно и нужно обучиться.

98

ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

частные подробности

Главный неонатолог Минздрава России, проф. Д.О. Иванов о том, почему педиатру стоит интересоваться стратегическими документами



Уважаемые коллеги!

Редкий практикующий врач отслеживает **изменения законодательства** — хорошо, когда у него есть время почитать что-нибудь по своей специальности, а о новых требованиях ему рассказывает начальство. Думаю, что так произошло и со **Стратегией развития здравоохранения**, утверждённой президентом России 6 июня 2019 года¹, — вряд ли её видели многие доктора. Между тем в документе есть немало интересного, позволяющего понять, в каком направлении всем нам предстоит двигаться в ближайшие годы и **что будет приоритетным**. В частности, стоит обратить внимание, что в числе наиболее значимых проблем в области **национальной безопасности** появилась педиатрическая — **рост числа детей-инвалидов**.

Президент Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста», член Координационного совета при Правительстве РФ по проведению в РФ Десятилетия детства, член рабочей группы «Здоровый ребёнок» по подготовке Плана основных мероприятий до 2020 года, проводимых в рамках Десятилетия детства, проф. Дмитрий Олегович Иванов

К сожалению, мы уже привыкли, что опросы демонстрируют **низкую удовлетворённость** населения качеством медицинской помощи — вот и в стратегии сказано о том, что оно устраивает лишь 39,9% наших сограждан. Правда, мало кто из врачей считает, что это относится к нему лично — если «что-то пошло не так», всегда находятся **объективные причины**, которые не позволили добиться нужного результата. Стоит ли заострять на этом внимание? Пожалуй, стоит: Следственный комитет РФ подготовил законопроект, касающийся «**тягостных преступлений**»².

Предложено дополнить Уголовный кодекс двумя статьями: о **ненадлежащем оказании** медицинской помощи (если это повлекло тяжкий вред здоровью или смерть человека) и — внимание! — о **сокрытии ненадлежащего оказания** помощи. Что означает эта формулировка? Цитирую: «внесение **недоверенных сведений** в медицинскую документацию, её сокрытие, **погмена** либо **уничтожение**, совершение аналогичных действий в отношении биологических материалов с целью сокрытия ненадлежащего оказания медицинской помощи другим

работником, деяния которого повлекли причинение тяжкого вреда здоровью либо смерть». Обоснование в пояснительной записке — постоянный рост числа сообщений о преступлениях, связанных с **врачебными ошибками**, и отсутствие уголовной ответственности за **фальсификацию** медицинских документов. Про то, как часто в них вносят «улучшения», вы знаете не хуже меня.



В стратегии отмечено сразу несколько проблем, касающихся **эпидемиологической безопасности**: речь идёт о росте **микробной резистентности** и появлении **новых патогенов**, распространённости **туберкулёза и ВИЧ**, а также инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Все эти темы мы уже неоднократно поднимали на страницах журнала и на конференциях SP, акцентируя внимание врачей на необходимости строго выполнять **клинические рекомендации** и вдумчиво относиться к назначению любых антибактериальных средств. Вместе с тем многое зависит от родителей — их желания (или нежелания) **следовать советам педиатра**.

И вот новость: Верховный суд РФ отказался удовлетворять претензии активистов **антипрививочного движения**, которые оспаривали положения клинических рекомендаций по **диагностике туберкулёза**³. Причиной спора стало то, что дети, не прошедшие соответствующее обследование, должны обучаться в школе отдельно от остальных.

Суд установил, что изоляция обследованного на туберкулёз ребёнка от здорового детского коллектива (при зачислении в школу и организации его обучения) **не противоречит ни Конституции, ни Закону №273-ФЗ**⁴, гарантирующим общедоступность и бесплатность школьного образования. Клинические рекомендации позволяют использовать вместо пробы Манту или Диаскин-теста другие методы (T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB Gold, обзорную рентгенограмму грудной клетки). Наконец, диагностические тесты на туберкулёз — это не прививки, и требования Закона об иммунопрофилактике на них не распространяются.



В ответ на обсуждение возможностей привлечения к ответственности **родителей, препятствующих плановой вакцинации** своих детей, 2 июня 2019 года в ряде городов страны прошли пикеты в защиту «права на отказ». Приверженцы этой точки зрения считают, что возможность уклонения от иммунопрофилактики — неотъемлемая часть **свобод любого гражданина**, обеспечивающая индивидуальный подход к принятию врачебных решений. Однако согласиться с логикой отрицания официальных рекомендаций сложно, особенно когда речь идёт о таких ситуациях, как **ВИЧ-диссидентство** и запрет на проведение антиретровирусной терапии детей.

Минздрав России подготовил **законопроект**⁵, в котором дал определение этому «медийному» термину: отрицание факта существования ВИЧ и СПИД, а также связи между этими состояниями, распространение недостоверных сведений на эту тему и ложной информации о существующих методах профилактики, диагностики и лечения. Пока **ответственности** за ВИЧ-диссидентство не предусмотрено, но вполне возможно, что она **скоро появится**.



Тема обязательного **выполнения рекомендаций** специалистов федеральных научных медицинских центров особенно актуальна, когда речь идёт о **льготном лекарственном обеспечении**: часто региональные минздравы говорят о **нехватке гелевых средств** на эти цели — и об этом тоже упомянуто в стратегии. Недавно состоялся важный прецедент: вопреки ранее принятому решению регионального Департамента здравоохранения Верховный суд Республики Крым постановил **обеспечить ребёнка-инвалида необходимым препаратом**, назначенным по жизненным показаниям на междисциплинарной врачебной комиссии, но **не зарегистрированным в России**⁶. И хотя нозология, диагностированная у несовершеннолетнего пациента, не входила в утверждённый перечень орфанных заболеваний, это не стало причиной для невыполнения **государственных гарантий**, обязывающих бесплатно обеспечивать детей-инвалидов всеми медикаментами, необходимыми по задокументированному **медицинским показаниям**.



Проблемы доступности медицинской помощи, **своевременности** и качества проведения профилактических осмотров тоже отмечены в стратегии. В этой связи стоит упомянуть об обновлении **правил обязательного медицинского страхования** — соответствующий приказ Минздрава России⁷ вступил в силу с 17 мая этого года. Важные изменения касаются **обмена информацией** между поликлиниками, стационарами, территориальными фондами ОМС и страховыми компаниями: по сути, последним поручено мониторить ход **диспансеризации**, выдачу **направлений на госпитализацию**, поступление пациентов в больницы и освобождение коек. Очерчен круг обязанностей **страховых представителей** — в него входят разбор жалоб пациентов, организация экспертизы качества медицинской помощи и сопровождение при её оказании, формирование списков подлежащих профосмотру и прошедших его и т.д.

Новации будут подкреплены изменениями, которые планируется внести в приказ Федерального фонда ОМС о проведении **экспертизы качества меди-**

цинской помощи⁸. Как известно, именно этот документ детально прописывает основания для применения штрафных санкций к организациям.



16 мая было принято постановление правительства России, **упрощающее процедуру признания пациента инвалидом**⁹. Медицинская организация сможет передавать направление на комиссию МСЭ **в электронном виде** — самому инвалиду или его родственникам заниматься этим не придётся (сейчас они должны принести письменное заявление, прилагая к нему множество подтверждающих документов). Форма согласия на проведение МСЭ уже разработана — его будет достаточно и для выполнения **дополнительных обследований**, индивидуальной программы реабилитации или абилитации. В некоторых случаях пациенты смогут обращаться в бюро МСЭ и самостоятельно, а **запрашивать копии** акта МСЭ, протокола её проведения и **обжаловать решение** можно будет через **Единый портал госуслуг**.



В завершение хотел бы сказать о самой частой претензии в адрес врачей, тоже отражённой в стратегии, — о недостаточной **профессиональной подготовке**. Как известно, у банальностей есть только один плюс — они верны. Медицинская информация **обновляется ежедневно**, и то, что мы считаем хорошо изученным, может совершенно неожиданно преподнести **неприятный сюрприз**. Пример — популярный стимулятор мозгового кровообращения **винпоцетин** (экстракт барвинка малого). На днях было вынесено предупреждение FDA: его приём женщинами детородного возраста ассоциирован с **неблагоприятными репродуктивными эффектами** — невынашиванием беременности, преждевременными родами, аномалиями развития плода¹⁰. Как говорится, **ничего не предвещало** — препарат растительного происхождения, включён в перечень ЖНЛВП...

Получать новые знания нужно постоянно. Желаю вам успехов! 

Библиографию см. на с. 98–102.

Всё в наших руках

Нутрициология XXI века как наука о программировании здоровья



Главный редактор
проф. Ирина Солгатовна

Трудно спорить с известной поговоркой «мы едим то, что мы едим»: рацион ребёнка действительно может стать как мощным **средством профилактики**, так и фактором риска многих серьёзных заболеваний. И хотя большинство педиатров знают об уникальной ценности материнского молока, ответ на вопрос «Что делать в конкретной клинической ситуации?» очевиден не всегда и часто требует **тесного взаимодействия** детских врачей и клинических нутрициологов.

Что происходит **на практике**? В ходе опроса, проведённого аналитическим центром «Выбор родителей», выяснилось, что изначально на естественное вскармливание (ЕВ) были настроены **99% беременных**, однако приложить ребёнка к груди сразу после родов смогли лишь **61% женщин**. Почти в половине ответов (в 46% случаев!) матери сообщили, что медперсонал **не помог** им наладить ЕВ. Стоит ли после этого удивляться, что 24% респонденток считают, что молоко вполне **можно заменить** искусственными смесями, а 80% категорически возражают против их продажи строго по рецепту? Судя по всему, мы, специалисты здравоохранения, **серьёзно недорабатываем**... Что можно сделать для исправления ситуации?

Коллектив авторов под руководством проф. Светланы Владимировны Орловой (Москва) подготовил интереснейший материал об эпигенетическом влиянии молока. Присутствующие в нём **эписомы** — своего рода «транспортные контейнеры», содержащие микроРНК, способны проникать в кровь и регулировать экспрессию генов в клетках всего организма. Проблема в том, что если молоко не женское, а коровье или козье, «начинка» эписом **не слишком подходит** для человеческого детёныша — последние исследования подтверждают, что риск для его здоровья может оказаться больше, чем польза. Выходит, что альтернативы ЕВ по-прежнему не существует — любой заменитель не просто хуже, а опаснее! Более того, позитивные эффекты ЕВ касаются не только ребёнка (и не только в раннем детстве), но и матери.



Чрезвычайно любопытен эволюционный механизм, регулирующий состав грудного молока и интенсивность лактации в **неблагоприятных условиях**. До определённого момента интересы младенца — в приоритете, и организм матери **мобилизует все резервы** для обеспечения потомства всем необходимым. Однако если ситуация долго не нормализуется, природа резко «меняет настройки», стремясь спасти жизнь той, кто имеет больше шансов спастись и сможет повторно реализовать свой репродуктивный потенциал по завершении кризиса.

Полноценный рацион кормящей женщины гарантирует, что в течение первых 6 мес жизни ребёнка его потребности будут полностью удовлетворены. Более того, некоторые **нутриентные дефициты** можно корректировать *per lactum* — назначая необходимые препараты матери. В каких случаях эта тактика эффективна,

а какие состояния устранить подобным путём не получится — читайте в публикации, подготовленной проф. Светланой Геннадьевной **Макаровой** (Москва) и группой соавторов (стр. 36).



Своевременность постановки диагноза «ожирение» напрямую зависит от того, насколько скрупулёзно участковый педиатр ведёт весо-ростовые **центильные таблицы** — начиная с первого патронажа. К сожалению, эту практику нельзя назвать повсеместной. Стоит помнить, что многие родители ошибочно считают, что «пухлость» у ребёнка в пределах нормы, и не предъявляют по этому поводу каких-либо жалоб, хотя на самом деле избыточная масса тела **повышает риск** многих заболеваний. При этом чувствительность организма к инсулину и другие «тонкие настройки» энергетического обмена во многом зависят от микробного пейзажа ЖКТ, чему посвящена статья проф. Татьяны Алексеевны **Боковой** (Московская область) на стр. 27.



Запоры у младенцев и детей раннего возраста **лишь формально** относят к гастроэнтерологическим проблемам — по этиопатогенетическим признакам такие ситуации часто имеют неврологические, психоэмоциональные, метаболические или хирургические корни. Особенно перспективным выглядит детальное изучение связей между нарушением моторно-эвакуационных функций толстой кишки и широко распространёнными **аллергическими состояниями**. К сожалению, в отношении непереносимости белка коровьего молока и других нарушений пищевой толерантности существует множество заблуждений, что ведёт к **неадекватности назначений**. Алгоритмы рациональной тактики, основанные на консолидированном экспертном опыте, приведены в тематическом обзоре на стр. 66.

[Из 2916 матерей 99% сообщили, что во время беременности рассчитывали на грудное вскармливание, однако 46% с горечью отметили, что в роддоме им с достижением этой цели никто не помог.]



Нынешний год по праву можно считать **юбилейным**: в далёком 1979 году было проведено первое клиническое исследование двойным слепым методом. Таким образом, методу, признанному в дальнейшем «золотым стандартом» доказательной медицины, исполнилось **40 лет!** Примечательно, что целью «исторической» работы было изучение эффективности и безопасности фитопрепарата. Судя по востребованности подобных средств и тогда, и в наши дни (на них приходится 20–40% всего ассортимента фармацевтической промышленности), это **не было** случайным совпадением.

Широчайшим возможностям применения препаратов из растительного сырья посвящена обзорная статья на стр. 59. Сравнение **философии фитонринга** (стандартизации производства таких средств, гарантирующей ожидаемый эффект) с созданием **вин** премиум-класса — не только удачная аналогия, но и способ разобраться, возможны ли «фитодженерики» и должны ли они быть дешёвыми. Кажется, что ответ очевиден, но ведь в разговоре с пациентом, не имеющим медицинского образования, важны весомые аргументы, не так ли?



Начатый в прошлом номере цикл статей о сепсисе продолжает материал проф. Юрия Станиславовича **Александровича**, проф. Дмитрия Олеговича **Иванова** и канд. мед. наук Константина Викторовича **Пшениснова**, посвящённый ведению новорождённых с септическим шоком (стр. 15). Подходы, основанные на богатом **личном опыте**, не только соответствуют утверждённым в феврале 2019 года российским клиническим рекомендациям, но и содержат ответы на многие сугубо **практические вопросы**.

Проблема чрезмерности назначений, особенно при подозрении на инфекцион-

ный процесс, в неонатологии стоит очень остро. «Ничего сверх меры» — так названа статья проф. Ирины Анатольевны **Беляевой** (Москва), посвящённая роли прокальцитонина в **экспресс-определении показаний** к назначению антибактериальных препаратов и сроков безопасного завершения такой терапии (стр. 22). Маркёр высокоспецифичен для бактериальной инфекции, а в присутствии вирусов его активность блокирует синтез интерферона- γ . Кроме того, тест позволяет поставить диагноз на 12–18 ч раньше, чем, например, при привычном определении С-реактивного белка.

Безусловно, разговоры о каких-либо «предпочтениях» лечащего врача должны **остаться в прошлом**: для принятия клинических решений можно использовать только самые достоверные, надёжные и эффективные данные — иначе о какой защищённости от судебного преследования в случае неблагоприятного исхода может идти речь? **А обеспечить доступность** подобных методик — задача главврача.



Не стоит заблуждаться: **массивные тромбозы** — вовсе не казуистический случай для педиатрии. Хотя у пациентов детского возраста подобные состояния возникают в 100 раз реже, чем у взрослых, однако среди госпитализированных риск возрастает в 10 раз, и среди пострадавших младше 18 лет половину составляют новорождённые. Более того, на каждую манифестную ситуацию при детальном поиске можно обнаружить **восемь бессимптомных!** Интересным клиническим случаем поделились авторы из коллектива Морозовской ДГКБ под руководством Дениса Валериевича **Аксенова** (стр. 83).



Принимая во внимание бурное развитие клинической нутрициологии, можно с уверенностью сказать, что номер журнала, посвящённый столь животрепещущей теме, будет далеко **не единственным**.

Желаю вам увлекательного и полезного чтения! 

Шоковая терапия

Ранняя диагностика и оптимизация лечения септического шока у детей



Авторы: Юрий Станиславович Александрович, докт. мед. наук, проф., главный внештатный детский специалист анестезиолог-реаниматолог Минздрава России в ЦФО, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России; Дмитрий Олегович Иванов, докт. мед. наук, проф., главный внештатный специалист неонатолог Минздрава России, ректор того же вуза, член Координационного совета при Правительстве РФ по проведению в РФ Десятилетия детства, член рабочей группы «Здоровый ребёнок» по подготовке Плана основных мероприятий до 2024 года, проводимых в рамках Десятилетия детства; Константин Викторович Пшенищев, канд. мед. наук, доц той же кафедры (Санкт-Петербург)

Копирайтинг: Сергей Легкий

Приблизительно 29–40% детей, поступивших в ОРИТН с сепсисом, спасти не удастся. Главные причины смерти — **рефрактерный шок** (34%), дыхательная недостаточность (9%), синдром полиорганной дисфункции (27%) и тяжёлое необратимое поражение ЦНС (19%)¹.

Прогнозируемая выживаемость при развитии рефрактерного септического шока (СШ) у новорождённых составляет около 80%, а у пациентов старше 28 сут жизни **не превышает 50%**. Такой уровень летальности объясним — диагноз далеко не всегда ясен сразу, а действовать нужно немедленно. Результаты сильно зависят от того, насколько **правильными и последовательными** были действия специалистов в **первые 60 мин** после ухудшения состояния ребёнка.

По определению проф. А.Н. Шмакова и проф. В.Н. Кохно, шок (в том числе септический) — острое нарушение гемодинамики с критическим уменьшением кровоснабжения тканей, ведущее к дефициту кислорода и повреждению клеток². Рекомендации Международной согласительной конференции по педиатрическому сепсису (International pediatric sepsis consensus conference, IPSCC)³ в свою очередь трактуют СШ у детей как сепсис с полиорганной дисфункцией, а в отечественной литературе его иногда называют инфекционно-токсическим. Такое многообразие дефиниций приводит к возникновению **путаницы** в диагностических критериях^{4,5}.

Стоит также отметить, что, помимо СШ, выраженные нарушения перфузии тканей могут быть обусловлены кардио-

генным или гиповолемическим шоком, обструктивной кардиомиопатией или персистирующей лёгочной гипертензией — все эти состояния угрожают жизни и требуют **экстренных действий**. Подробнее особенности таких нарушений изложены в **клинических рекомендациях** по диагностике и лечению шока у новорождённых, выпущенных в феврале 2019 года Российским обществом неонатологов⁶.

И всё же именно СШ — наиболее грозное осложнение инфекционных заболеваний у детей первых дней жизни, определяющее в большинстве случаев **исход** и качество жизни ребёнка после выздоровления^{7–9}. Именно поэтому мероприятия, направленные на верификацию этого диагноза, должны быть проведены в первую очередь.

Грозный вазопериферический

СШ относят к вазопериферическим вариантам шока с **первичным поражением сосудистого русла** под влиянием инфекционного агента. Основными критериями начала СШ новорождённых, требующего экстренных действий, следует считать возникновение на фоне клинико-лабораторного подтверждения сепсиса таких явлений, как:

- резкое ухудшение состояния;
- нарушение микроциркуляции — симптом белого пятна **более 4 сек**;
- появление гемодинамических расстройств (тахии- или брадикардия, **артериальная гипотензия**, снижение периферической пульсации).

Артериальная гипотензия — **не абсолютный диагностический показатель** СШ, почти всегда ей предшествуют более ранние признаки — **тахии- или брадикардия**. При этом у недоношенных **слабая корреляция** между АД и тканевой перфузией, а симптом белого пятна мало специфичен: при гестационном возрасте меньше 30 нед достоверным признаком гипоперфузии можно считать только время заполнения капилляров **более 5 сек** (особенно у новорождённых с низкой массой тела и ЭНМТ) .

Дополнительными факторами, помогающими в диагностике СШ, следует считать респираторный дистресс, декомпенсированный метаболический и лактатацидоз, хориоамнионит у матери или сведения о безводном периоде более 12 ч, диарею, снижение диуреза, болезненный крик, отказ младенца от груди, нейтропению и тромбоцитопению^{10–12}. При этом олигурия может довольно долго не проявляться, будучи скомпенсированной гиперосмолярностью мочи (например, на фоне гипергликемии) или применением диуретиков.

Лабораторные и инструментальные методы (эхокардиография, определение ацидоза, оценка кровотока в магистральных сосудах) только дополняют картину и служат для **контроля эффективности** терапии, тогда как сам диагноз ставят **на основании клинических признаков**. При этом СШ часто **вариабелен** в симптоматике, гемодинамических и биохимических параметрах, но почти всегда имеет место стадийность течения, значимая для последующего выбора наиболее подходящего катехоламина.

Ранняя фаза («тёплая» или «горячая») — проявление гиперциркуляторного состояния кровообращения: сердечный выброс может быть повышен, а периферическое сосудистое сопротивление снижено. Для этого периода развития, который можно считать **компенсированным**, характерны такие симптомы:

- гиперемия кожи;
- горячие дистальные отделы конечностей;
- озноб, лихорадка;
- тахикардия;
- АД нормальное, слегка снижено или **даже повышено**;
- пульсовое давление не изменено;
- олигурия;
- расстройства сознания (апатия, затруждённое пробуждение);
- психомоторное возбуждение.

При прогрессировании заболевание переходит в гиподинамическую (гиподинамическую) фазу с гиповолемией, уменьшением сократимости миокарда и сердечного выброса. Ниже симптомы стадии «холодного», **декомпенсированного**, шока:

- бледная кожа;
- холодные дистальные отделы конечностей;
- тахикардия;
- гипотензия;
- олигоанурия;
- сопор, кома;
- периодическое дыхание, апноэ.

При этом низкое АД провоцирует рост общего периферического сосудистого сопротивления, на фоне спазма доставка кислорода к тканям **резко падает**. Уменьшение объёма кислорода, поглощённого из капилляров, напрямую связано с падением его концентрации в артериальной крови (SaO_2) и снижением сердечного выброса. Важно, что способность к усвоению кислорода из капилляров может начать снижаться **за 8–12 ч** до развития гипотензии!

Основная причина развития полиорганной недостаточности при шоке — **рост активности** метаболизма и потребности тканей в кислороде, не удовлетворяемых из-за прогрессирующих гемодинамических расстройств. Поэтому главная задача — коррекция гипоксии путём нормализации преднагрузки/постнагрузки, а также **улучшение инотропной функции** миокарда и реологических свойств крови. Независимо от типа СШ все усилия нужно

направить на устранение тахикардии, поддержание адекватного АД и восстановление нормальной микроциркуляции с последующим сохранением насыщения центральной венозной крови кислородом (ScvO_2) больше 70% и кардиального индекса 3,3–6,0 л/мин×м².

Если терапия неэффективна, заболевание последовательно проходит **дальнейшие стадии развития** — резистентность к нагрузке жидкостью и допамину, устойчивость к катехоламинам и затем **рефрактерный шок**, не поддающийся каким-либо попыткам коррекции сосудистых, метаболических и гормональных нарушений.

Важен первый час

О том, что исход лечения во многом зависит от мероприятий, проведённых **в первые 60 мин** (а в идеале — первые 15 мин) после установления диагноза, свидетельствуют исследования и рекомендации экспертов^{13–16}.

Цели первоочередных вмешательств:

- время заполнения капилляров не более 2 сек;
- удовлетворительное наполнение пульса на периферических и магистральных артериях;
- нормальная температура конечностей;
- диурез больше 1 мл/кг в час;
- ясное сознание;
- **показатели АД**, соответствующие возрастной норме (неинвазивное измерение достоверно только при наличии пульса на периферических артериях);
- нормальные показатели концентрации глюкозы и ионизированного кальция.

Нижней границей нормального среднего АД принято считать гестационный возраст, выраженный в неделях, но показатель в любом случае **не должен опускаться ниже 30 мм рт.ст.**¹⁷ (лишь у новорождённых с массой тела менее 600 г допустимо АД ниже 28 мм рт.ст.).

Далее описаны **основные мероприятия**, направленные на восстановление оксигенации, циркуляции, перфузии в тканях и стабильную работу сердца.

Контроль газообмена. Необходима максимально ранняя интубация и ИВЛ

[Основная причина развития полиорганной недостаточности — **рост активности метаболизма и потребности тканей в кислороде, не удовлетворяемых из-за прогрессирующих гемодинамических расстройств.**]

при наличии одышки, признаков гипоксемии и гиповентиляции, угнетения сознания. **Безотлагательно** начинают **восполнять объём циркулирующей крови (ОЦК)**, так как седация и вентиляция с положительным давлением уменьшают преднагрузку и оказывают **кардиодепрессивный эффект**. Для **премедикации** перед интубацией трахеи лучше всего использовать бензодиазепины (мидазолам, диазепам). Назначение миорелаксантов (препарат выбора — мивакурия хлорид) оправдано только при адекватной проходимости верхних дыхательных путей, а также если доступна быстрая и безопасная интубация трахеи. Использование деполаризирующих миорелаксантов категорически **противопоказано!**

Обеспечение сосудистого доступа. Применяют венозный или внутрикостный доступ, у новорождённых первых дней жизни можно использовать пупочные сосуды. Желательно катетеризировать **две вены**, и хотя бы одна из них должна быть **центральной** для введения вазоактивных препаратов.

Нагрузка жидкостью. Показан изотонический раствор хлорида натрия (или другой изотоничный полиионный раствор) в стартовой дозе 10–20 мл/кг внутривенно медленно или капельно (за 15 мин) сразу после установки катетера. Если причиной развития шока стала пневмония, восполнение **ОЦК** проводят, контролируя функцию дыхания и SpO_2 . В ряде случаев необходимо повторное болюсное введение жидкости, но у новорождённых с низкой массой тела и ЭНМТ подобная тактика сопряжена с **повышением рисков** гипергидратации и внутрижелудочковых кровоизлияний.

Назначение простагландинов. Всем новорождённым с подозрением на врождённый порок сердца с дуктус-зависимым системным кровотоком при появлении признаков шока, возникновении гепатомегалии, цианоза, сердечных шумов и разницы между пульсом на верхних и нижних конечностях необходимо немедленно начать инфузию **простагландинов** — независимо от возможности проведения кардиосонографии. Наиболее часто с этой целью используют алпростадил* в стартовой дозе 0,05–0,1 мкг/кг в минуту с последующим снижением¹⁸.

Инотропная поддержка. Если улучшения состояния ребёнка на фоне инфузии



© George Doughty / Shutterstock.com

жидкости не происходит, то стартовый препарат для инотропной поддержки — **дофамин** в дозе 5 мкг/кг в минуту с пошаговым увеличением на 2,0–2,5 мкг/кг в минуту каждые 10–15 мин до 10 мкг/кг в минуту, а при нормальной сократительной способности миокарда и продолжающемся снижении АД — даже до 20 мкг/кг в минуту.

Однако из-за того, что назначение дофамина может стать причиной повышения сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения, его назначают вместе с **добутамином** в дозе от 5 до 10–20 мкг/кг в минуту с таким же, как у дофамина, пошаговым увеличением¹⁹. Добутамин может быть препаратом выбора для **стартовой инотропной поддержки** при сниженной сократительной способности миокарда и/или тяжёлой лёгочной гипертензии.

Если состояние пациента **не улучшается** после применения комбинации «дофамин + добутамин», детям с массой тела при рождении выше 1000 г в «холодной» фазе шока вводят **адреналин** (0,05–0,3 мкг/кг в минуту),

а в «тёплой» фазе шока — **норадреналин** в стартовой дозе 0,1–0,3 мкг/кг в минуту с максимальным повышением до 3–5 мкг/кг в минуту и шагом повышения на 0,1 мкг/кг в минуту каждые 15 мин. Норадреналин применяют только при **нормальной сократительной способности миокарда**, так как он значительно увеличивает сосудистое сопротивление как в большом, так и в малом круге кровообращения. При развитии тахикардии на фоне введения любых катехоламинов целесообразно внутривенное болюсное введение жидкости в объёме 5–10 мл/кг с оценкой клинического эффекта.

После добавления к терапии адреналина или норадреналина дозу дофаминергических препаратов (дофамин, добутамин) постепенно снижают, ориентируясь на клинический эффект. У детей с низкой массой тела и ЭНМТ адрено- и дофаминергические препараты лучше вводить **одновременно** — для снижения дозы адреналина и минимизации возможных побочных эффектов. Катехоламиновою поддержку продолжают до восстановления нормальной

* Алпростадил — синтетический аналог естественного простагландина E₁. Улучшает микроциркуляцию и оксигенацию, повышает периферический кровоток, оказывает вазопротективное действие, уменьшает ОПСС, понижает АД, рефлекторно увеличивает сердечный выброс и ЧСС.

перфузии и АД. При стабилизации состояния в первую очередь снижают дозу и отменяют α -адреносиметрики, а затем добутамин; инфузия дофамина в невысоких дозах (до 5 мкг/кг в минуту) может быть продолжена в течение нескольких суток.

Глюкокортикоиды парентерально. Детям с ЭНМТ глюкокортикоиды назначают при неэффективности волеической нагрузки и дофаминергических препаратов ещё до введения катехоламинов. Пациентам с массой тела при рождении более 1000 г в первую очередь вводят адреналин, глюкокортикоиды добавляют при его неэффективности, а норадреналин подключают в последнюю очередь. Препарат выбора — гидрокортизон, благодаря минералокортикоидному эффекту задерживающий жидкость в организме. Его вводят в дозе 1–2 мг/кг каждые 6 ч, которую увеличивают до 2–2,5 мг/кг каждые 4 ч по необходимости.

[Если признаков СШ и гипоперфузии нет, глюкокортикоиды назначать нельзя из-за высокого риска некротического энтероколита на фоне их применения. Препараты отменяют сразу после стабилизации АД.]

В качестве альтернативы применяют дексаметазон (0,5 мг/кг) с повторным введением каждые 2–6 ч при необходимости⁶. Если признаков СШ и гипоперфузии нет, глюкокортикоиды назначать нельзя! Важно помнить о высоком риске некротического энтероколита на фоне их применения. Отменяют препараты сразу после стабилизации АД.

Борьба с лёгочной гипертензией. Для этого показана ИВЛ с фракционной концентрацией кислорода в дыхательной смеси (F_{iO_2}) около 1,0 и умеренной гипервентиляцией, поддержание рН артериальной крови в пределах референсных значений. Следует избегать чрезмерных сдвигов рН в щелочную сторону, так как смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево ведёт к прогрессированию гипоксемии. Показаны ингаляции оксида азота, снижающего лёгочную гипертензию, потребность в ИВЛ и риск повреждения тканей, однако препарат воздействует

на функцию тромбоцитов и увеличивает риск геморрагических событий, в том числе в ЦНС.

Коррекция метаболических нарушений. При возникновении септического шока энтеральное питание отменяют и эвакуируют содержимое желудка, поэтому ребёнок нуждается в проведении адекватного парентерального питания. Особое внимание следует уделять поддержанию стабильной концентрации глюкозы и ионизированного кальция в крови. Если парентеральное питание было начато ранее, его продолжают с учётом клинической картины и уровня гликемии.

При развитии гипогликемии (менее 2,2 ммоль/л) внутривенно болюсно вводят 10% раствор глюкозы в дозе 2 мл/кг. Для устранения гипокальциемии применяют препараты кальция до достижения возрастных нормальных значений: у плода при рождении и в пуповинной крови — 1,25–1,50 ммоль/л, на первые

сутки жизни — 1,07–1,27 ммоль/л, на вторые — 1,00–1,17 ммоль/л. Следует помнить, что с увеличением концентрации ионов Ca^{2+} в плазме крови его токсичность возрастает.

Контроль показателей жизнедеятельности (минимальный объём):

- насыщение крови кислородом (пульсоксиметрия);
- электрокардиография;
- АД (у новорождённых целесообразно инвазивное измерение через пупочную или периферическую артерию);
- пульсовое давление (кроме оценки эффективности терапии, позволяет провести дифференциальную диагностику СШ с низким [высокое пульсовое давление] и высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением [минимальное пульсовое давление]);
- температура тела;
- почасовой темп диуреза;
- уровень гликемии;

- концентрация ионизированного кальция в крови в динамике;
- рН крови (особенно актуально у новорождённых!).

Дальнейшее ведение

Новый протокол интенсивной терапии СШ у новорождённых даёт подробные рекомендации для первых экстренных мероприятий сразу после выявления угрожающего состояния. Однако на этом борьба не заканчивается: четверть смертей происходят в первый день и половина — в течение недели после диагностирования тяжёлого сепсиса¹. После первичной стабилизации состояния ребёнка у врача больше времени на принятие решений, однако детальный алгоритм ведения необходим и здесь.

С момента стабилизации состояния к исследованиям первого часа, перечисленным выше, добавляют анализ газов крови, центральное венозное давление, SpO_2 , SaO_2 , $ScvO_2$, МНО (международное нормализованное отношение), анионный интервал, уровень лактата и динамическое УЗИ сердца и сосудов. Продолжение инфузионной терапии направлено на поддержание адекватного кровоснабжения тканей, нормальных показателей центрального венозного давления, конечно-диастолического объёма и сердечного выброса. Наряду с инфузией 10% глюкозы и кристаллоидов при содержании гемоглобина менее 120 г/л дополнительно переливают эритроцитарную массу, а при наличии геморрагического синдрома и лабораторных признаков гипокоагуляции — свежемороженную плазму.

Если физиологический уровень волеми восстановлен, но темп диуреза снижен или есть признаки излишней гидратации (влажные хрипы при аускультации, гепатомегалия и увеличение массы тела на 10%), назначают диуретики, а при отсутствии эффекта применяют эфферентные методы терапии (перитонеальный диализ и др.). Непрерывная заместительная почечная терапия показана при перегрузке объёмом более 10% и неспособности поддержания водного баланса (диурез, потеря влаги с дыханием и через кожу).

При нормализации ОЦК на фоне инфузионной терапии и гемодинамической

поддержки, достижении концентрации гемоглобина больше 100 г/л и сердечного индекса выше 3,3 л/мин×м² обычно регрессируют метаболический и лактатацидоз, растёт анионный интервал.

К концу первого часа течения СШ обычно уже есть возможность проведения (или даже результаты) УЗИ сердца и сосудов: в жизнеугрожающей ситуации исследование может делать **обученный неонатолог**. Функциональная эхокардиография — основа адекватного лечения, так как даёт возможность в динамике оценивать **сердечный выброс** и кровоток в верхней полой вене. Это важно не только в качестве контроля эффективности терапии, но и помогает в определении типа шока и оптимальном подборе препаратов для дальнейшей гемодинамической поддержки.

В зависимости от показателей гемодинамики различают три типа шока²⁰. Первый — с **низким сердечным выбросом, нормальным АД, высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением**. Задача лечения здесь заключена в уменьшении постнагрузки, способствующей лучшему опорожнению желудочков. Препаратами выбора должны быть **нитраты** или кальциевый сенситизатор **левосимендан**, назначаемый в этой ситуации off-label для улучшения сократительной способности миокарда и снижения сосудистого сопротивления в обоих кругах кровообращения.

Препарат выбора среди нитратов — **нитропруссид натрия**, назначаемый в дозе 0,3–0,5 мкг/кг в минуту, при необходимости возможно увеличение в 3–5 раз до достижения максимальной (5 мкг/кг в минуту). Левосимендан начинают вводить с 0,05 мкг/кг в минуту, в дальнейшем возможно довести до 0,1 мкг/кг в минуту (максимальная — 0,2 мкг/кг в минуту); эффект от введения **сохраняется 7–10 дней**. Для поддержки нормального перфузионного давления оправдано одновременное назначение 0,1% раствора **адреналина гидрохлорида** в дозе 0,05–0,1 мкг/кг в минуту, а при надпочечниковой или гипоталамо-гипофизарной недостаточности дополнительно вводят гидрокортизона гемисукцинат.

Вторую разновидность шока характеризует **низкий сердечный выброс, низкое АД и низкое общее периферическое сопротивление сосудов**. В этом случае оправдано **одновременное назначение 0,1% раствора адреналина гидрохлорида и 0,2% раствора норадrenalина гидротартрата** в минимально необходимых количествах. Доза препаратов не должна превышать 0,15 мкг/кг. Назначение гидрокортизона гемисукцината оправдано при надпочечниковой или гипоталамо-гипофизарной недостаточности.

Третий вид — **шок с высоким сердечным выбросом и низким общим периферическим сосудистым сопротивлением**. При таком сочетании и отсутствии эффекта от инфузионной терапии и норадrenalина целесообразно применение **невысоких доз вазопрессина, ангиотензина или терлипрессина off-label под тщательным мониторингом** сердечного выброса и ScvO₂; при ухудшении этих показателей показана инотропная поддержка адреналином или добутамином с уменьшением дозы вазопрессоров. Дотация гормонов щитовидной железы и гидрокортизона показана в случаях дисфункции соответствующих желёз внутренней секреции.

Абсолютное показание для назначения глюкокортикоидов у новорождённых с СШ — **высокий риск** (либо возникно-

Страшный рефрактерный

Успешной терапией СШ у новорождённых считают при достижении следующих результатов:

- ЧСС, АД, перфузионное давление соответствуют возрастной норме;
- тёплые конечности, время заполнения капилляров меньше 2 сек;
- удовлетворительная пульсация на магистральных и периферических артериях;
- диурез более 1 мл/кг в час;
- сердечный индекс 3,3–6,0 л/(мин×м²);
- SpO₂ более 95%, а ScvO₂ выше 70%;
- пре- и постдуктальная разница сатураций менее 5%;
- нормальная артериовенозная разница;
- по данным УЗИ отсутствуют право-левый сброс, трикуспидальная регургитация и правожелудочковая недостаточность;
- кровоток в верхней полой вене более 40 мл/кг в минуту;
- цифры МНО, анионного интервала, уровня лактата, концентрации глюкозы и ионизированного кальция в пределах допустимых возрастных интервалов.

Однако нередки случаи, когда ни одна из стратегий лечения **не работает**. При подозрении на **рефрактерный шок** в первую очередь необходимо выявить угрозы, не связанные напрямую с сепсисом, и по возможности устранить их.

При экссудативном перикардите, пневмотораксе или повышенном внутрибрюшном давлении **пунктируют** соответствующие полости. Состояние, схожее с СШ, может возникать при врождённых нарушениях метаболизма или критических пороках сердца. В первом случае необходимо одновременное введение глюкозы с инсулином и удаление продуктов азотистого обмена, во втором назначают **простагландины**. Некроз тканей или плохо санированный очаг инфекции также может быть причиной **невосприимчивости к вазопрессорам**. В этих ситуациях проводят хирургическую санацию и назначают массивную антибактериальную терапию.

Следует **исключить** надпочечниковую недостаточность, гипотиреоз, медикаментозную иммуносупрессию, нейтропению, продолжающуюся кровопотерю, а при их обнаружении — возмещать дефицитные факторы: катехоламины, гормоны щитовидной железы, лейкоцитарный фактор роста, компоненты гемостаза.

Если все вышеперечисленные причины исключены или скорректированы, но **улучшения состояния** пациента не наступает, применяют экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО); ожидаемая выживаемость новорождённых при этом составляет 80%, а у детей старше 28 сут не превышает 50%. Другие показания к ЭКМО у новорождённых — парциальное давление кислорода в артериальной крови менее 40 мм рт.ст. у детей с массой тела более 2000 г в **отсутствии факторов риска** и внутрижелудочковых кровоизлияний.



© Shutterstock / Shutterstock.com

[Одна из отличительных особенностей септического состояния у новорождённых — выраженный гиперметаболизм с увеличением потребности в питательных веществах и одновременной толерантностью к ним.]

вание) надпочечниковой и/или адренало-гипофизарной недостаточности, проявляющейся гипоперфузией, олигурией, гиперкалиемией, снижением уровня натрия и глюкозы в крови, метаболическим ацидозом. Главный лабораторный критерий — уменьшение **концентрации кортизола** в плазме ниже 18 мкг/дл.

Продолжение ИВЛ существенно улучшает газообмен и оксигенацию, а гипервентиляция при стойкой лёгочной гипертензии позволяет нормализовать кислотно-основное состояние крови без введения гидрокарбоната натрия (может спровоцировать гиперосмолярность плазмы и внутрижелудочковые кровоизлияния, особенно у новорождённых с низкой массой тела и ЭНМТ). Однако избыточная вентиляция может **ухудшать сердечный выброс**, особенно в условиях гиповолемии. В этом случае необходима дополнительная нагрузка объёмом с использованием кристаллоидных растворов.

При ИВЛ особое внимание уделяют поддержанию нормальных значений рН

и парциального напряжения кислорода в артериальной крови (около 90 мм рт.ст.). Стремление к минимально допустимым показателям сатурации гемоглобина, «золотому стандарту» при лечении респираторного дистресс-синдрома, в данной ситуации **неприемлемо**. Дополнительное введение препаратов экзогенного **сурфактанта** оправдано у новорождённых с тяжёлой пневмонией (предотвращает коллапирование альвеол и существенно улучшает газообмен).

При персистирующей лёгочной гипертензии также назначают **ингаляции оксида азота, простаглицлины (off-label)** и внутривенное введение вазодилатирующих средств, причём эти методы могут быть рекомендованы к использованию **у всех новорождённых** независимо от состояния, массы тела и гестационного возраста.

С целью устранения артериальной гипотензии, увеличения сердечного выброса и улучшения кислородного статуса у данной категории пациентов оправда-

но применение норадrenalина в дозе 0,5 мкг/кг в минуту²¹. При неэффективности лечения целесообразно применение ЭКМО.

Антибактериальные препараты вводят в соответствии с рекомендациями по **лечению сепсиса*** или на основе появления новых данных, например результатов посева сред. В качестве **иммуномодулирующей терапии** используют иммуноглобулины для внутривенного введения. Установлено, что пентоксифиллин у новорождённых с низкой массой тела и ЭНМТ существенно улучшает результаты лечения сепсиса^{22,23}. Препарат назначают каждые 6 ч через день 5 раз в дозе 5 мг/кг за 6 ч.

Нутритивная поддержка

Приведённые ниже сведения по нутритивной поддержке основаны на протоколе парентерального питания у новорождённых, разработанном в ОРИТН отдела неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова²⁴ с учётом отечественных и международных рекомендаций^{25–27}.

Одна из отличительных особенностей септического состояния у новорождённых — **выраженный гиперметаболизм** с увеличением потребности в питательных веществах и одновременной толерантностью к ним. Как следствие повышения обменных процессов, растёт утилизация тканями кислорода и катаболизм белков, сопровождаемый отрицательным азотистым балансом.

Отсутствие своевременной нутритивной поддержки, особенно при **невозможности энтерального питания**, усугубляет органную дисфункцию из-за разрушения собственных белков, накопления CO₂, развития гипогликемии и кислородного голодания. Поэтому своевременное назначение парентерального питания (ПП) способствует поддержанию нормального гомеостаза и работы систем организма, при этом

* Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Ранняя диагностика и лечение сепсиса у детей // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2019. №1 [56]. С. 47–55.

единственное противопоказание — проведение реанимационных мероприятий.

Оптимальное соотношение калорий, получаемых из аминокислот и других энергетических субстратов, равно 1:10. Липиды должны составлять 20–35% небелковых калорий (никогда **нельзя превышать долю 5%**), остальную часть восполняют глюкозой¹⁸. Одна из основных задач ПП — коррекция гипогликемии для **предотвращения катаболизма** собственных белков и жиров и профилактики церебральной недостаточности. Дотацию углеводов осуществляют только за счёт инфузии **10% раствора глюкозы**, причём стартовые дозы и шаг для увеличения темпа зависят от массы тела при рождении (табл.), а целевая скорость введения одинакова для всех и составляет 12 мг/кг в минуту.

При гипогликемии менее 2,2 ммоль/л болюсно вводят 10% раствор глюкозы в дозе 2 мл/кг до достижения нормальных значений. При пограничном уровне (2,2–3,0 ммоль/л) следует увеличить скорость введения глюкозы на 1 мг/кг в минуту. В случае определения пограничной с гипергликемией концентрации глюкозы в крови (6–8 ммоль/л) углеводную нагрузку увеличивать **не следует!**

При гипергликемии (глюкоза крови более 8–10 ммоль/л в сочетании с глюкозурией или более 10 ммоль/л независимо от наличия сахара в моче) выполнить корректирующие мероприятия:

- уменьшить скорость инфузии глюкозы на 1 мг/кг в минуту до уровня не ниже 4 мг/кг в минуту;
- увеличить дозу аминокислот;
- **уменьшить введение жировых эмульсий** на 0,5 г/кг в сутки;
- исключить воздействие стрессорных факторов: скорректировать параметры ИВЛ, обеспечить адекватную седацию и аналгезию, купировать судороги;

- отменить или снизить дозу лекарственных **препаратов, способствующих гипергликемии** (адреналин, ГКС, эуфиллин, кофеин, фенитоин), если они были назначены ранее;

- при отсутствии эффекта от указанных действий целесообразно внутривенно микроструйно вводить инсулин короткого действия со стартовой скоростью 0,02 ЕД/кг в час.

Длительное использование высококонцентрированных растворов глюкозы чревато развитием **холестаза и/или стеатоза печени**, к тому же сложность постоянного контроля уровня часто ведёт к колебаниям от гипо- до гипергликемии с появлением сахара в моче, сопровождающимся осмотическим диурезом.

После нормализации уровня гликемии регулируют следующий обязательный компонент ПП — осмотически неактивные **липиды**, обеспечивающие запас энергии в тканях и **участвующие в репарации** клеток и мембран. Жиры вводят равномерно в течение суток в виде **20% эмульсии** через периферическую вену со скоростью инфузии **не больше 0,15 г/кг в час**, причём при персистирующей лёгочной гипертензии их количество не должно превышать 2 г/кг в сутки. Допустимая концентрация этих веществ в крови при проведении парентерального питания — 2,26 ммоль/л, в случае более высокого уровня дотацию уменьшают на 0,5 г/кг×сут.

Оптимальное количество **аминокислот** в питании зависит от гестационного возраста ребёнка, так как состав тела претерпевает изменения по мере роста плода. У наименее зрелых скорость синтеза белка выше, соответственно, чем меньше возраст, тем **больше потребность**. Для её удовлетворения используют препараты, разработанные с учётом особенностей обмена у новорождённых и **разрешённые с рождения**. Для контроля

адекватности количества вводимого белка проводят исследование концентрации мочевины, азота мочевины (если ниже 5 мг/дл — белка недостаточно; больше 20 мг/дл — избыток) и преальбумина (норма 20–40 мг/дл). Нормативные значения и способы дотации других субстратов (микро- и макронутриентов) приведены в уже упомянутом **протоколе** по парентеральному питанию²⁴.

Пероральное питание возобновляют с введения небольших объёмов при стабилизации состояния через 48–72 ч после эпизода шока. Недавние исследования в очередной раз показали **важность естественного вскармливания** и его способность снижать частоту инфекции, уменьшать продолжительность ИВЛ, стационарного лечения и потребность в почечной заместительной терапии^{28,29}. Полное парентеральное питание отменяют только при достижении калорийности энтерального кормления **100 ккал/кг в сутки и более**.



До сих пор в мировой практике собрано **совсем немного** полноценных интервенционных исследований, обосновывающих ведение пациентов детского возраста с сепсисом, причём многие из них — с весьма скромной выборкой^{30–32}. Поэтому в лечении СШ у новорождённых до сих пор много спорных вопросов, над которыми практически врачу **некогда долго размышлять**: на экстренные мероприятия отведён лишь один час, а иногда нет и этого времени. В такой ситуации успех зависит от **чёткости соблюдения алгоритмов**. Лучшие результаты ассоциированы с внедрением стратегий, основанных на **стандартных протоколах**, — доказательствами этого факта стали выводы многих исследований^{13,33,34}.

Задача врача в экстренных случаях — досконально знать рекомендованные схемы лечения, следовать им и вовремя определять триггерные точки, в которых алгоритм рекомендует те или иные дальнейшие действия. Протокол выполняет ещё одну важную задачу — спасая жизнь ребёнку, он одновременно **защищает врача** от претензий в необоснованности принятых решений. **SP**

Скорость дотации глюкозы в зависимости от массы тела при рождении³⁰

Масса тела при рождении, г	Стартовая доза, мг/кг в минуту	Шаг изменения, мг/кг в минуту
Менее 1250	4,0–6,0	1,0
1250–1500	5,0–7,0	1,0
1500–2000	6,0–7,0	1,0
Более 2000	6,0–8,0	1,0–2,0

Библиографию см. на с. 98–102.



per lactum!

Назначение витаминно-минеральных комплексов кормящим как оптимальный способ коррекции большинства микронутриентных дефицитов у младенца



Авторы: Светлана Геннадьевна **Макарова**, докт. мед. наук, проф. кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова, главный научный сотрудник отдела клинических исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей; Хильда Юрьевна **Симоновская**, StatusPraesens (Москва); Сергей Витальевич **Легкий**, StatusPraesens (Екатеринбург)

В 1943 году Уинстон Черчилль в интервью Британской радиовещательной компании произнёс фразу, ставшую крылатой: «Для любого общества нет лучше инвестиции, чем **вложение молока в детей**»¹. Однако можно ли назвать сегодняшние вложения «материнского капитала» при грудном вскармливании равноценными тому, о чём говорил знаменитый политик 76 лет назад? Вряд ли, слишком **много изменилось** — в образе жизни, в рационах и окружающей среде. Стоит отметить и то, что кормящие матери потребляют всё больше насыщенных жиров, легкоусвояемых углеводов, продуктов, прошедших **промышленную обработку** ради коммерчески обоснованного пролонгирования **сроков годности**. Таким образом, «в тарелке» нашего современника (а значит, и в грудном молоке) заметно **меньше** витаминов, минералов и микроэлементов, чем ещё столетие тому назад². Можно ли безопасно исправить ситуацию?

Важно не забывать, насколько сильно человек отстранился от биологически обусловленных подходов к выхаживанию младенцев: природа **не предусматривала** вскармливания новорождённых адаптированной смесью из бутылочки, ранней разлуки с работающей матерью и укачивания в компьютеризированном шезлонге. Она миллионы лет отработывала **оптимальный** для выживания и эволюционирования вида **способ питания**, где сбалансированные ингредиенты присутствуют в нужном объёме и пропорциях, имеют идеальную температуру, «упаковку» и генетически персонафицированы для конкретной пары «мать—ребёнок»³.

Питание: грудь матери

Нужно отдать должное природе — при **естественном вскармливании** здоровой и рационально питающейся матерью ребёнок как минимум до 4—6-месячного возраста ограждён от большинства нутриентных дефицитов. Эволюцией выразительно **расставлены приоритеты**: при непродолжительном дефиците калорийности или снижении поступления отдельных компонентов в рационе матери её организм некоторое время **поддерживает состав** секрета грудных желёз на **необходимом уровне**, активно расходуя депонированные запасы, ведь адекватное питание младенца в первые 1000 дней — залог нормального физиологического развития в будущем⁴.

Отдельные исследования подтверждают, что состав молока в рядовых условиях и на фоне резких (но **кратковременных**) пищевых ограничений **достаточно стабилен**⁵. Таким образом, при грудном вскармливании до определённого момента нутритивные **интересы ребёнка «в приоритете»** и если поступающих с пищей веществ явно недостаточно для двоих, организм женщины, без преувеличения, «отдаёт себя» в интересах потомства, **но не до конца**. При **долгительно сохраняющемся** дефиците нутриентов в рационе кормящей матери их содержание в молоке со временем **всё же падает**, сходные изменения возникают при тяжёлом стрессе от других причин. В случаях, когда **выживание женщины** на фоне голодания оказывается под угрозой, природа взвешенно «жертвует малым»,

прекращая лактацию, чтобы **спасти от гибели родительницу**, способную в более благоприятных условиях вновь реализовать репродуктивный потенциал.

Разумеется, в современной жизни прекращение лактации у матери — вовсе не синоним голодной смерти для её ребёнка, однако педиатр, действующий в интересах своего пациента, всё же стремится организовать вскармливание оптимальным образом, соблюдая постулированный ВОЗ и UNICEF приоритет грудного молока. Совершенно обязательно речь должна идти о **трагических ситуациях** — войнах, гуманитарных катастрофах, экстремальном веганстве или анорексии: среднестатистическая горожанка **недополучает минимум 20%** необходимых витаминов и минералов⁶. При этом дефицит элементов носит **многокомпонентный** характер и обладает **кумулятивным эффектом**, а в ситуациях резко возрастающих потребностей (к каковым, безусловно, относятся беременность и лактация) **декомпенсация наступает быстро**.

[При длительном дефиците нутриентов в рационе матери их содержание в молоке всё же падает. А если голодание начинает угрожать выживанию женщины, природа «жертвует малым», прекращая лактацию.]

Исследования московского Института питания подтверждают нехватку микронутриентов у **50–70% беременных** в России, причём по параметру «каротиноиды» она доходит до 94%, а по витаминам группы В — до 100% в зависимости от региона и контингента⁵. Эксперты ВОЗ признают задачу обеспечения населения витамином А **приоритетом общественного здравоохранения** на протяжении 60 лет — его дефицит наблюдают у трети детей до 5 лет⁷.

По оценкам ВОЗ, **каждый четвёртый** человек в мире и все дети младше 2 лет находятся в группе риска по **йододефициту**, а 95% российской территории — **эндемичные районы**⁸. Фортификация микроэлементом пищевой соли, к сожалению, не позволила решить проблему: в условиях **быстрой деградации** этого летучего вещества, распространённости бессолевых диет, недостатка морепродуктов

в рационе концентрация йода у женщин репродуктивного возраста даже в развитых странах **ниже рекомендованных значений**⁹. Ситуацию усугубляет воздействие на человека весьма распространённых химических веществ — перхлората и тиоцианата, **конкурентных ингибиторов** этого нутриента.

Столь же непроста ситуация с **полиненасыщенными жирными кислотами** (ПНЖК). Печень способна синтезировать соединения этой группы, поэтому о нутритивном статусе следует судить не по их общему содержанию, а по **соотношению фракций**. Следует учитывать, что ω_6 ПНЖК (арахионовая кислота) поступает из пищи в заметных количествах (поскольку содержится в часто потребляемых мясе, сливочном масле и яйцах). В то же время усвоение из дорогостоящих морепродуктов, жирной рыбы (лосося, сельди, скумбрии) ω_3 ПНЖК (докозагексаеновой кислоты, ДГК) гораздо скромнее. Таким образом у преобладающей части популяции формируется **выраженный и гли-**

тельный дефицит ω_3 ПНЖК с критическим падением содержания в период беременности и лактации¹⁰. Патогенетическая значимость **дисбаланса ПНЖК** чрезвычайно велика, но для понимания масштаба рисков достаточно упомянуть их **провоспалительный (ω_6) и противовоспалительный (ω_3) потенциал**. Если **нормальным** принято считать соотношение 2:1–4:1, то в современном индустриальном обществе весьма распространены неблагоприятные показатели — от среднестатистического 10:1 до катастрофического 50:1. Похожий сценарий — по **витамину D**: в мире от его дефицита страдает **выше миллиарда** жителей¹¹.

Помимо общепопуляционных дефицитов, имеют место и индивидуальные нарушения состава материнского молока, обусловленные состоянием здоровья и нутритивным статусом женщины. В частности, для кормящих **с ожире-**

нием характерно меньшее содержание ПНЖК, витамина D и лютеина¹², уровень витаминов А и Е ниже у женщин с преэклампсией или преждевременными родами в анамнезе¹³, объём секреции молока и содержание нутриентов ниже у курящих¹⁴. Риск нехватки питательных веществ повышен у тех, кто соблюдает элиминационные диеты и имеет недостаток массы тела, а также у матерей-подростков¹⁵.

Учитывая серьёзность последствий длительного нутриентного дефицита у кормящей матери, консенсусная группа из 14 международных экспертов в 2018 году подчеркнула необходимость и безопасность длительного приёма витаминно-минеральных комплексов (ВМК), в которых дозировки отдельных субстанций не превышают предельно допустимых уровней для конкретной возрастной группы¹⁶. Не случайно в США 73% кормящих принимают поливитаминные препараты¹⁷! В нашей стране Союз педиатров в 2017 году разработал и принял Национальную программу по оптимизации обеспечения детей витаминами и минеральными веществами⁵. В документе чётко обоснована необходимость постоянного приёма ВМК во время лактации (а также пренатальной витаминпрофилактики), причём сделан особый акцент на том, что назначением этих средств следует заниматься участковому педиатру. Относиться к этому нужно как к продолжению и расширению традиционной формулировки «Питание — грудь матери столько-то раз в день».

Мозг, зрение, ИММУНИТЕТ

Какие именно компоненты в составе ВМК необходимы кормящей матери, чтобы назначение соответствовало критерию «минимально, но достаточно»? Руководствуясь принципами элементарной

[Концентрация витамина А, ДГК и йода в молоке коррелирует с содержанием в пище, но ими не избылует рацион россиянок. При этом они критически важны для полноценного развития новорождённого.]

логики, дополнительную дотацию вещества необходимо организовывать при соблюдении следующих условий:

- его содержание в молоке зависит от содержания в рационе матери;
- он малоогосупен при обычном питании;
- без его достаточного поступления ребёнку угрожают особо тяжёлые нарушения роста и формирования тканей либо расстройства функций органов и систем.

Было показано, что диета матери прямо влияет на концентрацию в молоке жирных кислот, некоторых витаминов (в частности, А, Е, С, В₆ и В₁₂), цинка, кальция, селена, йода, железа^{18,19}. При этом пытаться через естественное вскармливание снабдить младенца такими веществами, как витамины К и D, а также фолиевой кислотой абсолютно неэффективно¹⁷. Даже после компенсации их дефицита в организме женщины при помощи пищевых добавок экскреция этих веществ грудными железами в любом случае будет низкой и недостаточной.

По перечисленным выше критериям на роль главных кандидатов в ВМК для матери претендуют витамин А*, ДГК и йод. Их концентрация в молоке сильно коррелирует с содержанием в пище, ими не избылует традиционная еда россиянок, и главное — они критически важны для полноценного развития новорождённого и младенца. Важно, что последствия дефицита, имевшего место в эти критические периоды, невозможно исправить позже: речь идёт о формировании мозга, эффективности иммунитета и остроте зрения. Все три микронутриента наряду с другими не менее важными витаминами и минера-

лами вошли в состав ВМК «Элевит Кормление» — добавки, специально предназначенной для приёма женщинами в период лактации.

Докозагексаеновая кислота

На протяжении 600 млн лет неизменна одна весьма удачная «конструкционная находка» природы: мембраны фоторецепторов, синаптических структур и нейронов обязательно содержат высокий процент ДГК, несмотря на различия в структуре генома особей разных видов и широкое разнообразие условий окружающей среды²⁰. Этот факт следует считать убедительнейшим подтверждением того, что эволюция уже не может сделать лучше, соединение универсально и незаменимо для оптимальной работы перечисленных структур.

Действительно, максимальные концентрации ДГК обнаружены в ЦНС, особенно в головном мозге и сетчатке, а также в пуле фосфолипидов, входящих в структуру цитоплазматических мембран любых клеток. Именно ЦНС активно усваивает ДГК во время нейрогенеза и синаптогенеза, столь же востребована эта субстанция при миграции и дифференцировке нейронов, а также для экспрессии генов и поддержания энергетического и метаболического статуса на желаемом — высокоэффективном — уровне¹⁰.

Пищевые добавки с ДГК, назначенные матери в критические периоды для нейрогенеза плода и младенца во время беременности и вскармливания грудью, могут снижать содержание некоторых провоспалительных цитокинов^{21,22} и влиять на различные стадии

[В молоке женщин с ожирением недостаток ПНЖК и витамина D; с преэклампсией, преждевременными родами в анамнезе — витаминов А и Е, у курящих меньше объём секреции и содержание нутриентов.]

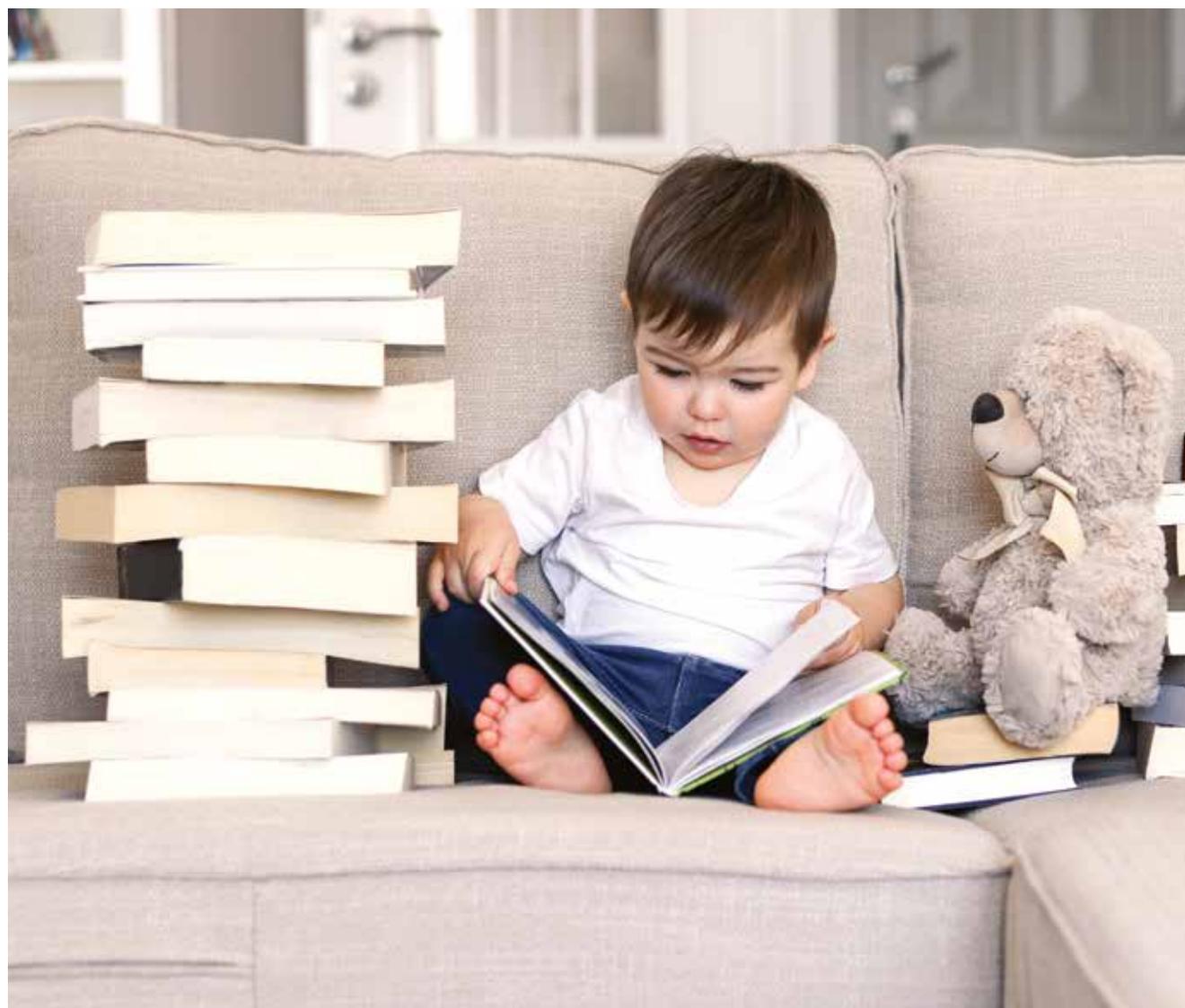
* Витамин А — группа близких по химическому строению веществ, которая включает ретинол (витамин А, аксерофтол) и другие ретиноиды, обладающие сходной биологической активностью: дегидроретинол (витамин А₂), ретиналь (ретинол, альдегид витамина А) и ретиноевую кислоту.

иммунного ответа²³, **предотвращая аллергические реакции у детей**²⁴. В финском клиническом исследовании с участием 7782 пациентов с HLA-предрасположенностью к метаболическим нарушениям было показано, что ПНЖК, потребляемые лактирующей женщиной, **защищают** вскармливаемого ею ребёнка от аутоагрессивных иммунологических событий, предшествующих манифестации **диабета 1-го типа**²⁵. Высокие уровни ДГК улучшают зрительные функции и психомоторное развитие ребёнка²⁶, что, кроме всего прочего, связывают с функциями одного из метаболитов ω_3 , **нейропротектина D-1**, предохраняющего от дегенеративных заболеваний и повреждений, вызванных эпизодами **ишемии-реперфузии** головного мозга²⁷.

Не вызывает сомнений тот факт, что **матерям-вегетарианкам** дополнительная дотация ДГК **необходима** (у них, как правило, резко снижена концентрация этого вещества в молоке²⁸). Столь же значимо обогащение рациона ω_3 при вскармливании **недоношенных**, чья потребность в ДГК особенно высока. В коре больших полушарий лобных долей мозга плода, ответ-

ственных за **когнитивные навыки** высшего порядка, усиленное накопление ДГК происходит только в III триместре беременности, в этой связи младенцы, появившиеся на свет раньше срока, формируют соответствующий запас постнатально²⁹. Достаточное содержание ДГК в рационе преждевременно рождённых ускоряет физиологическую васкуляризацию сетчатки, снижает риск задержки роста, **бронхолёгочной дисплазии**, а также некротического энтероколита и сепсиса^{30,31}.

Замечено, что на концентрацию ПНЖК **лишь отчасти** распространяется способность материнского молока адаптировать состав под индивидуальные нужды недоношенного младенца: запас ДГК очень **быстро истощается**, и её количество в секрете грудных желёз падает³². При этом дополнительная дотация ДГК матери **достаточно и значимо** увеличивает содержание вещества в пище ребёнка в **1,5–1,7 раза**^{33,34}. Отечественная национальная программа предписывает **обязательное** потребление ДГК при беременности и естественном вскармливании в количестве **200 мг/сут**, при этом дозу до **3 г/сут** считают безопасной⁵.



Йод

Щитовидная железа грудного ребёнка незрелая и содержит низкие запасы йода, поэтому, учитывая нехватку этого элемента у жителей даже неэндемичных по дефициту стран, его дотация в том или ином виде для младенца **обязательна**^{35–37}. Этот элемент имеет первостепенное значение для синтеза тиреоидных гормонов, а потенциальные последствия его недостаточности хорошо известны — зоб, **гипотиреоз** и кретинизм³⁸. Стоит отметить, что даже в случае лёгкой нехватки без выраженных проявлений детям, недополучившим нужное количество йода в раннем возрасте, может угрожать **снижение интеллекта** разной степени выраженности³⁹.

Несмотря на возможные тяжёлые исходы йододефицита у младенцев, медработники не придают должного внимания этой **потенциально решаемой проблеме**. Например, в США 68,7% врачей-акушеров и 71,7% акушеров **не считают**, что в период лактации важно рекомендовать именно йодсодер-

жащие витамины⁴⁰. Это весьма досадно, ведь современной кормящей маме получить достаточную дозу из пищи **дорого и сложно**. Так, допустимая норма поваренной соли, к сожалению, **не покрывает суточную потребность** даже в случае использования йодированной, также для насыщения рациона потребуется **ежедневное** употребление большого количества морепродуктов.

Примечательно, что концентрация элемента в грудном молоке связана с **текущим потреблением** матери, а не со статусом организма по этому нутриенту, т.е. **даже при йододефиците** у женщины адекватно дозированная добавка к пище обеспечит достаточное поступление ребёнку, находящемуся на естественном вскармливании⁴¹. Обязательность назначения женщинам **200 мкг йода** ежедневно во время беременности и лактации предусмотрена Приказом Минздрава России №572н от 1 ноября 2012 года⁴². При этом ВОЗ рекомендует ещё большую дозу — 250 мкг⁴³, а Национальный институт здоровья США — 290 мкг в сутки⁴⁴.



© baivoronskaya_Yana / Shutterstock.com

[Получить достаточную дозу йода из пищи современной кормящей маме дорого и сложно: допустимая норма йодированной соли не покрывает суточную потребность в элементе, для насыщения рациона потребуется ежедневное употребление большого количества морепродуктов.]

[Назначая препараты матери, педиатр подстраховывает и пациента, и себя от рисков, связанных с неадекватной дозировкой: коридор безопасности многих витаминов для взрослых шире, чем для детей.]

Витамин А

Потребность человека в **витаминах А** определена давно: соединение участвует в дифференцировке клеток, развитии эпителия, костной ткани, зубов и волос. Особенно велика роль этого витамина в формировании и поддержании нормальной работы структур глаза и зрительного анализатора, а его дефицит — главная причина **предотвратимой слепоты** в мире⁴⁵. Кроме уже перечисленного, микронутриент снижает риск **респираторных инфекций**⁴⁶, тяжёлого течения кори, коклюша и инфекционных диарей⁴⁷, возникновения различных поражений кожи⁴⁸.

Сегодня признано, что активный метаболит витамина А — **ретиноевая кислота** — способен индуцировать «рецепторы самонаведения» для Т- и В-лимфоцитов на поверхности эпителиоцитов кишечника, способствуя оперативной **миграции иммунокомпетентных клеток** в участки воспаления и поддержания кишечного барьера. Также в его «обязанности» входят регуляция адаптивного ответа и дифференцировки Т-клеток, коррекция фенотипа макрофагов, **поддержание равновесия** между субпопуляциями интерлейкинов и в составе микробиоты^{49,50}. Благодаря столь многогранному действию вещество вносит значимый вклад в **сохранение баланса** между иммунной защитой и толерантностью⁵¹.

Приём витамина А кормящими ассоциирован с улучшением **школьной успеваемости** и других когнитивно-поведенческих показателей, оценённых **у их детей** в 8-летнем возрасте⁵². Такие результаты требуют дополнительных подтверждений, в том числе поэтому к настоящему времени исследовательская работа в отношении этого микронутриента направлена именно на оценку его **отдалённых эффектов**. Положительная роль витамина А особенно отчётлива при развитии когнитивных навыков и профилактике хронических

болезней или генерализованных инфекций (достаточное поступление ретиноидов необходимо для адекватной секреции IgA⁵³). Он также обладает противовоспалительным влиянием⁴⁹, иммуномодулирующим эффектом⁵⁴ и др. Поскольку ретиноиды не синтезируются в организме человека, необходимо их поступление **с пищей**: суточная потребность у детей составляет 500–1500 МЕ (или 150–450 мкг эквивалента ретинола)⁵.

Инвестируем в маму!

Есть ещё один серьёзный аргумент в пользу того, что дотация микронутриентов матери для обогащения её молока — самый **физиологичный**, простой и безопасный путь снабжения ценными веществами младенца. Речь идёт о **сложности дозирования** в случае альтернативных «путей доставки» субстанции напрямую ребёнку в виде официальных препаратов и сопутствующем риске побочных реакций.

Сложно предугадать, сколько из принятого препарата младенец срыгнёт или выплюнет. Далее, степень **усвоения в ЖКТ** у детей раннего возраста зависит от множества слабоуправляемых факторов — так, например, высок риск нарушения всасывания ПНЖК на фоне незрелости эпителия тонкого кишечника⁵⁵. Подобный сценарий, безусловно, неблагоприятен, однако при **передозировке**, например, витамина А прогноз ещё хуже: помимо острых симптомов интоксикации⁵⁶ высока вероятность нарушений минерального обмена и резкого **повышения риска переломов**⁵⁷.

Назначая препараты матери, педиатр **подстраховывает** и пациента, и себя от возможных рисков, связанных с неадекватной дозировкой биологически активных субстанций. Дело в том, что **коридор безопасности** (от минимально

эффективной до токсической дозы) большинства витаминов для взрослых намного шире, чем для детей. В частности, у водорастворимых соединений неблагоприятным можно считать их содержание в рационе, **в 100 раз** превосходящее рекомендуемые потребности, тогда как в педиатрической практике опасность представляет даже **2–5-кратное** превышение⁵⁸. Таким образом, организм взрослой женщины даже при получении излишка «оттитрует» и секретирует в пищу младенцу дозу, соответствующую индивидуальным нуждам. К примеру, в эксперименте дотация йода матери **не влияет** на содержание микроэлемента у детей, если вещества уже достаточно⁵⁹.

Кроме того, материнский организм распределяет во времени количество микронутриента, полученное в виде болюса, тем самым обеспечивая **максимальное усвоение** путём мобилизации физиологичных транспортных механизмов, таких как **микровезикулирование** или **конъюгация с транспортными белками** женского молока (лактоферрина — переносчика железа или церулоплазмينا, транспортирующего медь)⁵. Надо заметить, что практически все вещества поступают в секрет грудных желез в **оптимальной** для усвоения ребёнком форме. В частности, на фоне приёма матерью ВМК, содержащего витамин В₁, последний присутствует в молоке в виде смеси 30% тиамин-монофосфата, а В₂ — в комбинации флавинадениндинуклеотида (54%) и рибофлавина (39%). У В₆ сразу несколько **витаминов**, а фолаты и В₁₂ поступают в связанном с белками состоянии⁵⁸.

Нежелательное взаимодействие компонентов нередко затрудняет усвоение применяемых фортификаторов рациона. Значительное и взаимное негативное влияние на всасывание выявлено при одновременном назначении **витаминов D, E и K**⁶⁰. Исследователи предполагают, что конкуренция имеет место также между ω₆ и ω₃ ПНЖК⁶¹, а добавка цинка в комплексный препарат повышает риск мальабсорбции железа⁶². **Недостаточная изученность** всех факторов, участвующих в усвоении витаминов в ЖКТ, порождает ещё одну дилемму — о предпочтительности **одновременной либо раздельной** дотации витаминов и микроэлементов. Пока

преимущества **совместного применения нутриентов** над изолированным приёмом представлены ограниченной выборкой и требуют дальнейших исследований⁶³. Однако увеличение числа одновременно назначаемых монопрепаратов резко **снижает приверженность** их достаточно длительному употреблению: например, в США каждый пятый ребёнок младше 2 лет получает **один или более** дополнительных нутриентов к пище⁶⁴, при этом даже жёсткое требование по дотации витамина D выполняют лишь 2–19% родителей⁶⁵. Учитывая возможные побочные эффекты, риск передозировки или антагонизма лекарств⁶⁶, до получе-

ния новых рекомендаций, подкреплённых весомыми исследовательскими данными, оптимальным способом дотации следует считать ВМК для матери с рационально подобранными **специально для кормящих** компонентами.

Ещё один повод рекомендовать ВМК не младенцу, а маме — расчёт на **улучшение выработки молока**. Прямых исследований, способных учесть воздействие **множества сопутствующих факторов**, пока немного, однако уже **получены подтверждения** того, что достаточное поступление микронутриентов положительно влияет на секрецию грудных желёз у человека. Так, объём молока

у кормящих пациенток, дополнительно к рациональной диете принимавших ВМК, оказался в среднем **в 1,85 раза** (с 297 ± 107 до 550 ± 129 мл) больше, чем в группе сравнения не получавших дополнительной дотации^{67,68}. Примечательно также и то, что достоверно выше было не только **количество сцеживаемого**, но и доля грудных детей, которым материнского молока оказалось **достаточно** (с 37,5% в группе не получавших ВМК до 83,3% обследуемой когорты)⁶⁹.

У других видов млекопитающих также отмечен **положительный эффект** при изолированной дотации ПНЖК⁷⁰. Судя по всему, механизм столь выраженного улучшения отделения молока заключается в следующем: пролактин относится к группе цинкзависимых гормонов⁷¹, снижение его секреции возможно также при гипотиреозе и анемии. Эти состояния в свою очередь, напрямую связаны с дефицитом йода, отдельных витаминов группы В и железа. Добавка перечисленных элементов устраняет заметную часть неблагоприятных влияний, тем самым **способствуя лактации**.

Для успеха коррекции транзиторной гипогалактии очень значима психологическая составляющая⁷², в связи с чем педиатру, назначающему ВМК кормящей, стоит упомянуть, что препарат содержит компоненты, **положительно влияющие** на секрецию молока.



Путей дополнительного обеспечения младенцев витаминами и минералами много: докорм обогащённой смесью, своевременный прикорм, оптимизация диеты матери, назначение монокомпонентных пищевых добавок младенцу или ВМК — кормящей женщине. Окончательное решение по итогам консультации с педиатром принимают законные представители, т.е. **родители либо опекуны**. Важно не забывать, что как минимум в первые 6 мес жизни **лучшая пища** для маленького человека — **грудное молоко**, и *per lactum*, за редким исключением, вполне реально дополнить рацион микронутриентами, необходимыми для здорового роста и развития. **SP**

Библиографию см. на с. 98–102.

Аллергия, прочь!

Одна из причин, по которой кормящие могут отказываться от приёма назначенных врачом лекарственных средств, в том числе ВМК, связана с **боязнью аллергии** у ребёнка. Исследований, подтверждающих возникновение нежелательных реакций вследствие употребления витаминов или минералов, почти нет, по всей видимости, речь идёт о непереносимости **вспомогательных субстанций** (красителей, ароматизаторов и т.п.).

Отказ от ВМК может лишь **усугубить** гиперреактивность: так, в исследовании, выполненном в НИИЦ здоровья детей (Москва), была продемонстрирована **низкая обеспеченность** витаминами маленьких пациентов с аллергическими заболеваниями⁷³. У страдающих бронхиальной астмой чаще, чем у здоровых, отмечали дефицит В₁, В₂, В₆, С, А⁷⁴. Очевидно, имеет место **порочный круг**, когда на фоне исходной недостаточности микронутриентов, предрасполагающей к **неадекватному ответу иммунной системы**, назначение элиминационных диет и страх перед приёмом многокомпонентных препаратов (в том числе ВМК) усугубляют имеющийся дефицит.

Действенный шаг в противостоянии аллергии — использование ВМК, предназначенных **специально для кормящих**. Такие препараты производят, руководствуясь строгими критериями безопасности и переносимости, используют минимум вспомогательных веществ из числа длительно применяемых и хорошо изученных.

Второй способ обойти нежелательную реакцию — уже упоминавшаяся ранее «переупаковка» микронутриентов из ВМК, назначаемых матери, в ходе естественного вскармливания при их секреции в молоко (**микровезикулы**⁷⁵, конъюгаты с белками или иные иммунокомпетентные структуры^{76–78}). Этим путём взрослый организм презентует потомству, с какими именно антигенами следует вести борьбу, а в отношении которых следует выработать толерантность. Стоит отметить, что в экспериментах на животных поступление аллергена вместе с **трансформирующим фактором роста β** (присутствующим в грудном молоке) позволяло индуцировать синтез регуляторных Т-лимфоцитов у потомства и его защиту от развития астмы⁷⁹.

В пользу формирования толерантности при естественном вскармливании свидетельствует **оказанный механизм** передачи с секретом грудных желёз наследуемых аллоантигенов матери и других несвойственных новорождённому веществ. В дополнение к этому можно привести работы о ключевом влиянии достаточного содержания витамина А в молоке на **проницаемость кишечника** младенцев⁸⁰ и о защитном действии ПНЖК в отношении аллергии у детей^{81,82}.

белый кардинал

Грудное молоко как эпигенетический модулятор жизни,
здоровья и долголетия



Авторы: Светлана Владимировна Орлова, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии РУДН; Светлана Геннадьевна Макарова, докт. мед. наук, проф., зав. отделом профилактической педиатрии НИИЦ здоровья детей; Сергей Германович Грибакин, докт. мед. наук, проф. кафедры диетологии и нутрициологии РМАНПО (Москва); Александр Александрович Андреев, канд. мед. наук, педиатр клинической больницы №10 (Ярославль), Сергей Витальевич Легкий, StatusPraesens (Екатеринбург)

Потребление **молока животных**, продолжающееся после 3-летнего возраста, ассоциировано со многими **болезнями цивилизации**¹. К столь категоричным и неутешительным выводам по результатам 40-летней работы пришла группа экспертов во главе с проф. **Бодо Мельником** (Bodo C. Melnik). История начиналась в 1980-х годах с детального изучения молекулярно-биологических механизмов кожных болезней, а продолжилась исследованием влияния аллогенного молока на взрослых, после того как была выявлена его связь с акне², макросомией плода и **инсулинорезистентностью**³.

Сегодня проф. Мельник и его коллеги утверждают, что материнское молоко играет важную эпигенетическую роль, **регулируя** деятельность наследственных факторов, закодированных в **генотипе**⁴. Нет причин сомневаться в том, что детёныши овцы, кошки и человека различаются не только числом и структурой хромосом, но и «кодом управления», вынуждающим различные их участки суперспирализоваться либо, наоборот, разворачиваться, обеспечивая доступ к ним мРНК и тем самым влияя на их экспрессию. А вот грандиозность роли материнского молока в этом процессе до сих пор не была очевидна. Равно как и **риски**, сопровождающие вскармливание младенцев молоком **других видов**...

Клетки макроорганизма для обеспечения слаженности работы пользуются **индивидуальными регулирующими сигналами**. Как правило, «доставка приказов», побуждающих те или иные гены «звучать» или «умолкнуть», происходит не только гормональным путём, но и при поглощении извне **экзосом**. Путь захвата микроорганелл **может быть разным** (клатрин-зависимый эндоцитоз и клатрин-независимые варианты, такие как кавеолин-опосредованный транспорт, макропиноцитоз, фагоцитоз и интернализация, вызванная липидным рафтом), но **результат — один**: в след за изменением *modus operandi* отдельных клеток постепенно происходят **значимые**

преобразования во всей ткани, органе, системе и т.д.⁵

Безусловно, основная часть «приказов»-экзосом формируется внутри самого организма, но некоторый пул **поступает извне** — с пищей, в том числе с грудным молоком. Какую именно роль выполняет этот продукт в **эпигенетической регуляции*** постнатального развития, как его присутствие или недополучение влияет на младенца и его последующую жизнь?

* Эпигенетика (гр.-греч. επι — над, выше) изучает изменения фенотипа или экспрессии генов, не связанные с последовательностями ДНК, которые не исчезают в ряде митотических делений соматических клеток и могут быть переданы следующим поколениям (наследование паттерна экспрессии генов). Эпигеном — множество молекулярных клеток, регулирующих активность генов, но не изменяющих первичную структуру ДНК.

Всё дело в микроРНК

Молоко — сложный продукт, в котором сбалансированы все необходимые для **новорождённого** макро- и микронутриенты, а также гормоны. За миллионы лет эволюции эта субстанция стала **идеальной пищей** для младенца, адекватной замены которой до сих пор не предложено. Производители искусственных смесей предпринимают многочисленные попытки оптимизации содержания пи-

тательных веществ путём обогащения формулы жирными кислотами, олигосахаридами, микроэлементами и прочими веществами, однако результаты этих усилий **до сих пор несовершенны**^{6,7}, и причин тому несколько.

Во-первых, грудное молоко содержит огромное количество соединений, которые нельзя просто взять и **добавить из пробирики** — например стволовые клетки, комплекс HAMLET*, иммуноглобулины, гормоны, факторы роста, цитокины, антимикробные и противовирусные белки⁸. **Во-вторых**, все компоненты естественного питания находятся в удивительном **синергизме** между собой: как пример — олигосахаридами и микробиомом молока вместе участвуют в формировании микрофлоры младенца и развитии его иммунной системы^{9,10}.

Третье важное отличие грудного молока от заменителей — **динамичное изменение его состава** в зависимости от потребностей ребёнка. Ещё в 1983 году словацкие коллеги детально описали вариативность содержания гормонов щитовидной железы, половых и над-

лежащий при кормлении окситоцин способствует формированию **взаимной привязанности**¹⁵.

Сочетание этих факторов хорошо объясняет краткосрочное **положительное влияние** естественного вскармливания (ЕВ): достоверно доказано снижение частоты НЭК¹⁶, ретинопатии недоношенных¹⁷, сепсиса¹⁸, не вызывает сомнения передача иммунных клеток и антител¹⁹, описаны защитные свойства материнского молока при воздействии на ребёнка табачного дыма²⁰. Более того, с молоком к ребёнку попадают **полипотентные клетки**, в том числе дифференцирующиеся впоследствии в нейроны и глию головного мозга²¹. Однако присутствие сбалансированного набора питательных, биологических и активных веществ, клеток и бактерий и даже их уникальный синергизм трудно связать с **поздними эффектами** грудного молока (предотвращение ожирения и диабета 2-го типа, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний, гиперлипидемии и некоторых видов рака)^{22–24}.

[У тех, кого кормили грудным молоком, выше коэффициент интеллекта и размер оплаты труда, причём различие по IQ, отмеченное в детском и подростковом возрасте, надолго сохраняется у взрослых.]

почечниковых гормонов в грудном молоке различных млекопитающих в зависимости от срока после родов¹¹. К настоящему времени понятно, что речь идёт о **десятиках различных модулирующих субстанций** (тема будет продолжена в следующих номерах журнала). Содержание компонентов подвержено значительным колебаниям не только на протяжении лактационного периода, но и в течение одного дня и **даже одного кормления**¹². Сам процесс сосания груди благотворно влияет на взаимодействие в паре «мать—ребёнок»: у кормящей женщины стабильнее психическое состояние¹³ и **ниже риск рака** молочной железы (эффект сохраняется и после завершения лактации)¹⁴, младенец ведёт себя спокойнее и во время сосания практически не ощущает дискомфорта от болезненных манипуляций, а выде-

Ещё менее очевиден механизм влияния на когнитивные функции, хотя исследования показывают, что у тех, кого кормили грудным молоком, **выше коэффициент интеллекта и размер оплаты труда**, причём это различие отмечено не только в детском и подростковом возрасте, но и пролонгировано во времени (существуют научные работы с анализом данных о пациентах 27, 30 и 53 лет)²⁵. В то же время перечисленные факты хорошо укладываются в концепцию **эпигенетики**: накоплены свидетельства того, что молоко выполняет роль **ретранслятора** между материнским геномом и регуляцией ДНК ребёнка²⁶. Роль передатчика выполняют короткие отрезки **микроРНК** длиной около 18–25 нуклеотидов.

Значение РНК в белковом синтезе хорошо известно, но некоторые выяв-

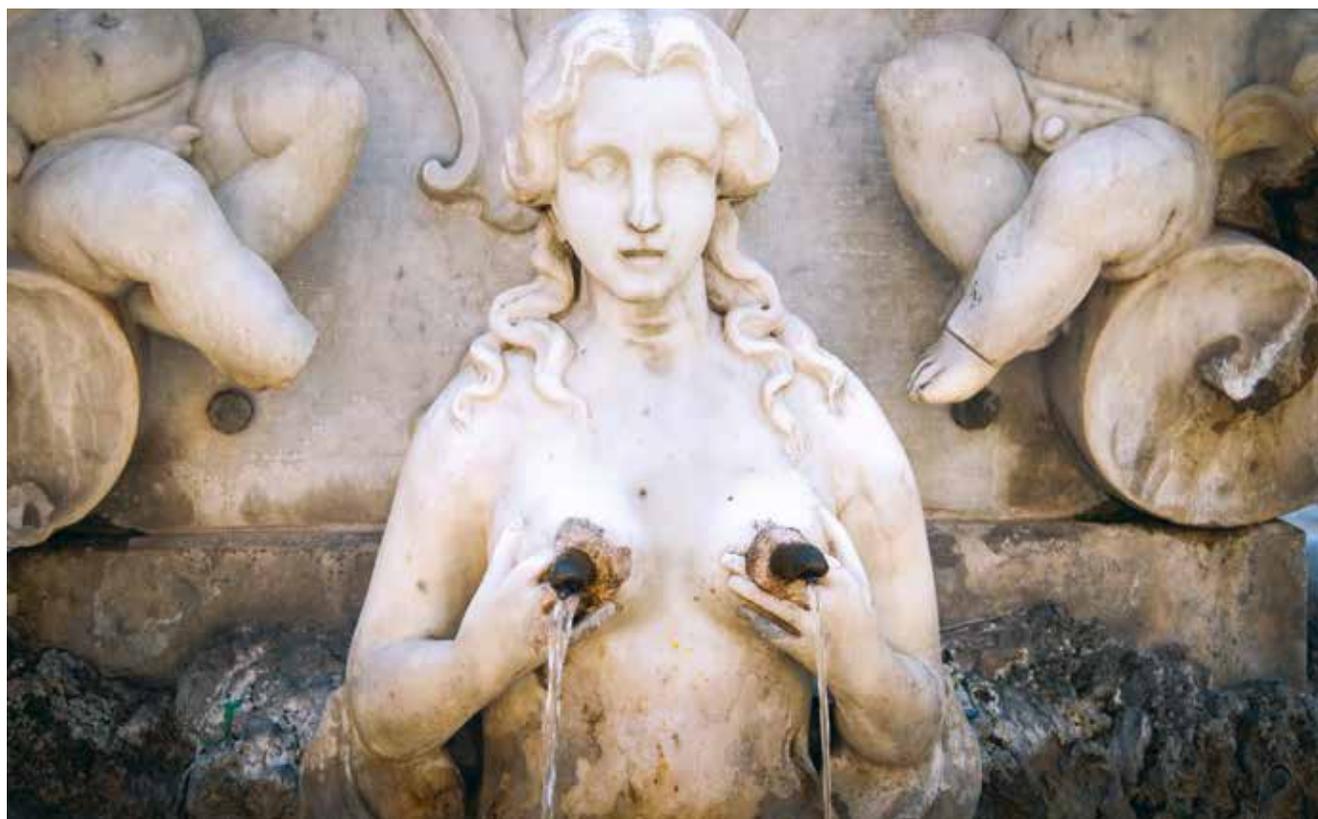
ленные микроучастки этих молекул ничего не кодируют, поэтому одно время их считали «мусорными»²⁷. В дальнейшем выяснилось, что микроРНК представляют **чрезвычайно значимую** долю эукариотического генома и играют центральную роль в регуляции экспрессии генов путём **множества механизмов**, не все из которых пока известны²⁸.

Чтобы предотвратить разрушение в ЖКТ ребёнка, природа поместила РНК, входящие в состав молока, в **экзосомы** — микровезикулы размером 30–2000 нм, своеобразные **транспортные контейнеры** для обмена веществом между клетками. После приёма пищи кишечные эпителиальные клетки захватывают такие частицы вместе с их «грузом». Затем экзосомы молока попадают в межклеточное пространство и «путешествуют» с током крови, секреторуются в мочу, слюну, спинномозговую жидкость. Их циркуляция в **системном кровотоке** позволяет им влиять на транскрипцию генов и клеточную коммуникацию во всём организме²⁹.

МикроРНК — не единственное содержимое этих «транспортных контейнеров»; сходным образом путешествуют белки, липиды и другие активные соединения. Но именно коротким цепям нуклеиновых кислот отводится **главную роль** в «молочной» эпигенетической регуляции³⁰.

Значение регулирующей роли экзосом сложно переоценить. Некодирующие РНК выполняют **множество функций** — начиная от контроля экспрессии генов (в том числе путём влияния на транскрипцию, трансляцию³¹ и модификацию ДНК^{32,33}), продолжая активацией врождённых иммунных рецепторов^{34,35} (и становлением клеточного иммунитета³⁶) и управлением процессом апоптоза³⁷, заканчивая поддержанием целостности генома зародышевой линии³⁸. Перечисленного вполне достаточно, чтобы утверждать, что молочные экзосомы просто **обязаны присутствовать** в рационе младенца с целью метаболического и **генетического программирования**. Если ребёнок

* HAMLET (Human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells) — комплекс альфа-лактальбумина и олеиновой кислоты, усваивающийся в желудке ребёнка из грудного молока и обеспечивающий избирательный апоптоз раковых клеток.



© Paolo Costa / Shutterstock.com

[Если ребёнок получает любой из заменителей EB, то экспрессия его генов происходит без адаптивной и направляющей поддержки со стороны материнского организма. Такой сценарий осложняет развитие иммунной системы новорождённых и иначе формирует обмен веществ в дальнейшей жизни.]

вместо EB получает любой из существующих заменителей, то экспрессия его генома происходит **без поддержки** со стороны материнского организма. Такой сценарий как минимум осложняет правильное развитие иммунной системы новорождённых и иначе формирует обмен веществ в дальнейшей жизни³⁹.

Генетика предполагает,
эпигенетика располагает*

Однородные близнецы, имеющие одинаковый набор генов, не повторяют в точности судьбу друг друга, различаются характерами, болеют разными болезнями и при всём сходстве обладают **фенотипическими отличиями**. Похожие особенности характерны для онтогенеза «универсальных» эмбриональных клеток, в пределах одного организма развивающихся в специализированные ткани и органы. Дифференцировка в мышечные волокна, костную ткань, нервные клетки происходит в результате эпигенетической регуляции.

Среди множества «контролёров» активности ДНК — факторы среды, влияние собственной ЦНС, нейроэндокринного каскада и биологически активные соединения. Есть **несколько механизмов**, способных менять активность генов, «включать» или «выключать» их.

- **Метилирование** — наиболее изученный механизм эпигенетической регуляции. Процесс имеет наибольшее прикладное значение, поскольку напрямую связан с питанием, эмоциональным статусом, мозговой деятельностью и другими «внешними» (относительно ДНК) факторами. Процесс идёт на уровне отдельных нуклеотидов, метильные группы (CH₃) присоединяются к цитозиновым основаниям, не разрушая и не изменяя ДНК, но влияя на активность соответствующих генов. Существует и обратный процесс (деметилирование), когда соответствующие группы удаляются с восстановлением первоначальной активности генов. У человека постоянно метилировано около 1% геномной ДНК.

* Данный афоризм принадлежит выдающемуся английскому биологу, нобелевскому лауреату по физиологии и медицине 1960 года Питеру Медавару (Peter Brian Medawar).

БОГАТОЕ НАСЛЕДСТВО НА ВСЮ ЖИЗНЬ



33 ПРИЧИНЫ КОРМИТЬ РЕБЁНКА ГРУДЬЮ

ВОЗ и UNICEF рекомендуют прикладывать ребёнка к груди не позднее часа после рождения, кормить его в течение первых 6 мес только молоком матери, продолжать грудное вскармливание до 2 лет и даже дольше^{14,38}



ДЛЯ РЕБЁНКА: РАННИЕ ЭФФЕКТЫ	1  Снижение младенческой смертности ¹⁶	2  Удовлетворение динамично меняющихся потребностей младенца ¹²	3  Уменьшение частоты сепсиса у новорождённых ¹⁸	4  Меньший риск некротического энтероколита ³⁹
5  Профилактика ретинопатии недоношенных ¹⁷	6  Предупреждение ожирения ⁴⁰	7  Формирование нормального микробиома ⁴¹	8  Обеспечение стволовыми клетками матери ⁴	9  Дотация антител и иммунных клеток ^{9,42}
10  Формирование иммунной толерантности ⁴³	11  Снижение частоты сенсibilизации ⁴⁴	12  Уменьшение риска болезни Кавасаки ⁴⁵		
13  Предупреждение респираторных нарушений на первом году жизни ⁴⁶				

ДЛЯ МАТЕРИ



<p>14 </p> <p>Снижение заболеваемости раком молочной железы и яичников^{47,48}</p>	<p>15 </p> <p>Уменьшение риска сахарного диабета 2-го типа⁴⁹</p>	<p>16 </p> <p>Более выраженное снижение массы тела после родов⁵⁰</p>	<p>17 </p> <p>Профилактика заболеваний сердца и сосудов⁵¹</p>
<p>18 </p> <p>Нормализация уровня кортизола⁵²</p>	<p>19 </p> <p>Более устойчивая психика, меньшая вероятность послеродовой депрессии¹³</p>	<p>20 </p> <p>Усиление привязанности к младенцу^{15,52}</p>	<p>21 </p> <p>Улучшение семейных отношений⁵³</p>

ДЛЯ РЕБЁНКА: ОТДАЛЁННЫЕ ЭФФЕКТЫ



<p>22 </p> <p>Улучшение взаимодействия с внешним миром, формирование внимания⁵⁴</p>	<p>23 </p> <p>Защита от влияния пассивного курения²⁰</p>	<p>24 </p> <p>Профилактика рассеянного склероза⁵⁵</p>	<p>25 </p> <p>Уменьшение частоты ожирения во взрослом возрасте⁵⁶</p>
<p>26 </p> <p>Снижение вероятности острого лимфобластного лейкоза⁵⁷</p>	<p>27 </p> <p>Меньший риск сахарного диабета 1-го и 2-го типа⁵⁸</p>	<p>28 </p> <p>Коррекция склонности к аллергии⁴²</p>	<p>29 </p> <p>Низкая вероятность бронхиальной астмы⁵⁹</p>
<p>30 </p> <p>Уменьшение риска артериальной гипертензии²²</p>	<p>31 </p> <p>Более высокий IQ и уровень доходов во взрослой жизни²⁵</p>	<p>32 </p> <p>Программирование адекватной экспрессии генов⁶⁰</p>	<p>33 </p> <p>Снижение вероятности аутоиммунных, метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний⁶¹</p>

Вывод: Грудное вскармливание оказывает многостороннее положительное влияние **и на ребёнка, и на мать**, причём в течение **всей жизни**. Его можно сравнить со внезапно «свалившимся» на семью крупным наследством — от него всем на долгие годы становится хорошо.

- **Модификация гистонов** представляет собой трансформацию белков, участвующих в упаковке нитей ДНК. Изменение этих структур приводит к активации считывания генетической информации либо, наоборот, блокирует её, тем самым выключая экспрессию генов.
- **Ремоделирование хроматина** (вещество, из которого состоят хромосомы, — хранилище наследственной информации) — перемещение нуклеосом по цепочке ДНК, обеспечивающее открытие или закрытие участков хромосом для регуляторного влияния. В процессе участвуют метильные группы вместе с метилцитозин-связывающими белками. Источники CH_3 — вещества, содержащиеся в том числе в продуктах животного происхождения: фолие-

вая кислота, витамин B_{12} и метионин. Их дефицит в рационе — одна из возможных причин нерасхождения хромосом у плода (что характерно, например, для синдрома Дауна).

- **Трансформация под воздействием прионов** — белков с «неправильной» структурой. Человеческие пептиды в результате такого влияния изменяют свою нормальную пространственную ориентацию, сами становясь прионами. Этот процесс лежит в основе амилоидного изменения тканей и так называемого **белкового наследования** (передача информации о своей пространственной форме от белка к белку без участия ДНК)⁴⁰.
- **МикроРНК** — нетранскрибируемые участки рибонуклеиновой кислоты, которые служат передаточными сигналами между клетками и моле-

кулами ДНК. Именно эти некодирующие частицы выполняют роль **главного эпигенетического регулятора** в грудном молоке.

Геном — довольно консервативная структура: пока произойдут нужные мутации, сработает естественный отбор и человек обретёт устойчивость к изменениям внешней среды, **пройдут поколения**. Тогда как все перечисленные эпигенетические способы носят **практически мгновенный** адаптивный характер, помогая быстро изменить фенотип конкретного индивидуума (в случае с ЕВ — младенца) в ответ на непрерывно трансформирующееся окружение, и повысить **шансы на выживание**.

Как и почему эти механизмы работают, пока до конца не ясно, но уже очевидно, что раскрытие секретов регуляции экспрессии генов — **ключ** ко многим медицинским проблемам. К примеру, низкий вес плода, ассоциируемый с высокой смертностью, осложнениями и заболеваемостью в последующей жизни, **очень мало связан** с генетическим фактором⁴¹, а опосредован в основном внешним воздействием. Даже **гифференцировка клеток** из стволовых, вероятно, детерминирована не программой ДНК, а всё теми же эпигенетическими рычагами, причём этот **процесс обратим**⁴². Объяснения перечисленных фактов «дополнительной настройки» организма в своей концепции «эпигенетического ландшафта» сформулировал в 1940-х годах английский генетик Конрад Уолдингтон (Conrad Hal Waddington).

Несмотря на обратимость регуляторных процессов, достоверно доказано, что полученные при жизни надгеномные изменения, даже **не затрагивающие** цепочку ДНК, **могут закрепляться** и передаваться **следующим поколениям** (так называемые эпигенетические мутации)⁴³. В частности, систематическое употребление алкоголя отцом влияет на пристрастие к спиртному у сыновей⁴⁴, а физическая активность родителей влияет на здоровье детей⁴⁵. Управляя эпигенетическими механизмами, можно приблизиться к **бесконечному** самообновлению клеток, нивелировать вредное и усилить полезное воздействие окружающей среды. Данное исследовательское направление открывает впечатляющие возможности для клеточной трансплантационной те-

Немолочное молоко

Экзогенные микроРНК могут попадать в организм не только с молоком животных, но и из **растительной пищи**^{62,63}. Естественно, риск отрицательного влияния аллогенных эпигенетических регуляторов в этом случае практически отсутствует ввиду значительных генетических расхождений — ключ гарантированно не подойдёт к замку. Однако этот факт не делает растительные заменители достойной заменой ЕВ: псевдомолоко из миндаля, фундука, риса, сои, кокоса и других растений в чистом виде вообще не показано для использования у младенцев, так как **абсолютно не удовлетворяет** их потребности в питании⁶⁴.

Многочисленные формулы на основе **белка сои** («соевое молоко») — второй по распространённости после КМ источник смесей для младенцев⁶⁵. Применение этого недорогого и сбалансированного по аминокислотному составу продукта всё же вызывает определённые **опасения**. Во-первых, у таких составов описаны **перекрёстные с животными антигенами** аллергические реакции (до 40%)^{66,67}, а сенсибилизация после использования таких смесей составляет 8,7%⁶⁸. Во-вторых, изофлавоны соевых бобов — эстрогеноподобные растительные соединения; их биологическая активность лежит в основе применения субстанций для коррекции симптомов менопаузального перехода⁶⁹.

Несмотря на то что соевые продукты в целом признаны безопасными (рекомендованы продуктами второго выбора после 6-месячного возраста и доказанной переносимости), а порой — полезными, исследования высокого качества, выполненные с привлечением педиатрических когорт, немногочисленны^{70,71}. Согласно результатам таких работ, возможные последствия могут включать **раннее наступление половой зрелости**, ускорение развития тканей молочных желёз и матки, склонность к альгодисменорее⁷².

Формулы на основе **гидролизованного риса** относительно новы и демонстрируют лучшую переносимость у аллергиков, чем соевые⁷³. Тем не менее любые растительные компоненты могут быть использованы для питания детей раннего возраста лишь в составе сложных, обогащённых другими нутриентами смесей и только при **невозможности** кормления человеческим молоком — материнским или донорским.

рапии, создания принципиально новых лекарств, моделирования и лечения болезней, а **если футурологи не ошибаются**, то и для передачи по наследству приобретённых родителями навыков и знаний.

Коровы&co — что не так?

В случае с искусственными заменителями молока понятно, что ребёнок оказывается **лишён** значительной части **адаптивно-программирующего влияния** матери, поскольку даже самые современные смеси — не более чем попытка рецептурно подобрать **среднённый нутритивный состав** грудного секрета. Что же происходит, если кормление основано на применении продуктов животного происхождения?

Получены **доказательства пользы** молочных продуктов для предупреждения кардиометаболических заболеваний⁴⁶, верблюжье молоко в опытах на других животных обладает антидиабетическими⁴⁷ и противораковыми⁴⁸ свойствами, а экзосомы копытных предотвращают некротический энтероколит у щенков⁴⁹. Дело в том, что наиболее распространённые

типы микроРНК **перекрёстно действуют** у разных млекопитающих (как минимум 20 видов молекул одинаковы для человека, коровы, свиньи и панды) и схожим образом участвуют в иммунных функциях, регуляции роста клеток и передаче эпигенетических сигналов⁵⁰. Однако иногда это родство оказывает медвежью услугу: примерно 26% детей с аллергией на белок коровьего молока (КМ) **не переносят** козье и овечье молоко^{51,52}. Несколько лучше младенцы воспринимают молоко верблюда, северного оленя, кобылы и ослицы⁵³, но в целом **аллергизация высока**, что связано с близким антигенным составом из-за генетического сходства белков. В основном экзотические виды молока **не соответствуют нутритивным потребностям** человека раннего возраста⁵⁴.

Ещё быстрее убеждённости во взаимозаменяемости исчезает, если сравнивать животное и человеческое молоко **в контролируемых исследованиях**: результаты убеждают в том, что **альтернативы ЕВ не существует**.

Факт первый. Дети с массой тела при рождении меньше 1250 г получали грудное молоко или находились на смешанном/искусственном вскармливании. Результаты: **смертность 2% против 8%** ($p=0,004$) и **НЭК 5% против 17%** ($p=0,002$),



{contra-version}

на каждые 10% увеличения объёма КМ риск сепсиса возрас-тал на 17,9% ($p < 0,001$). Темпы роста между когортами не отличались. Продолжительность парентеральной нутритивной поддержки у детей с долей КМ в рационе менее 10% была на 8 дней меньше, чем в подгруппе получавших более 10% КМ ($p < 0,02$)⁵⁵.

Факт второй. Циркулирующие микровезикулы КМ могут транспортировать по организму человека не только собственные активные вещества, но и факторы внешней среды, на-пример **сельскохозяйственную пыль**, антигены которой меняют реактивность макрофагов (значительное повышение ИЛ-6, ФНО, ИЛ-12/23 и снижение ИЛ-10 и аргиназы) и прово-цируют воспаление в лёгочной ткани вплоть до **ХОБЛ и астмы**⁵⁶.

Факт третий. Введение в рацион младенца молока других видов млекопитающих в течение первых 6 мес жизни почти **вдвое** увеличило частоту персистирующей астмы (скоррек-тированный относительный риск: 1,71; 95% ДИ 1,03–2,83; $s = 0,038$)⁵⁷. Причина — ранняя сенсibilизация белками КМ, провоцирующая атопический марш.

То, что **КМ значимо влияет на эпигенетическую регуляцию**, показывают исследования, продемонстрировавшие у детей с аллергией на молоко животных изменение уровня метили-рования генов, ответственных за экспрессию интерлейкинов и регуляторных Т-лимфоцитов^{58–60}. Важно, что и коровы уже далеко не те, какими они были 10 тыс. и даже 100 лет назад: целенаправленный генетический отбор, призванный **повысить надои и пищевую ценность молока**, вместе с фенотипом моди-фицировал и регуляторные микроРНК, усилив экспрессию участков ДНК, ответственных за лактацию, производство белка, липидов и стероидов, метаболизм жирных кислот и характеристики фертильности⁶¹. Современные животные **лактруют непрерывно**, и влияние этого обстоятельства ещё только предстоит оценить.

Помимо уже известных «перекрёстных» микроРНК, экзосомы несут **значительное число малоизученных агентов**, способных модифицировать клетки опухоли, влиять на ме-таболизм иначе, чем это происходит у человека, трансфор-мировать иммунитет и микробиом. Многого в этих процессах



© PC_1 / Shutterstock.com

[Примерно 26% детей с аллергией на белок КМ не переносят козье и овчье молоко, несколько лучше воспринимают молоко верблюда, северного оленя, кобылы и ослицы. Однако в целом уровень алергизации высок, что связано с близким антигенным составом из-за генетического сходства белков.]

мы пока **не понимаем**. Да, младенцы, получающие смеси на основе КМ, растут и обучаются так же, как те, кто получает ЕВ, но не в изменённом ли подходе ко вскармливанию причина растущей аллергизации, эпидемии акне и диабета, увеличения онкологических и системных болезней, не оказывает ли это негативного влияния на человеческий эпигеном?

Прыщи, диабет, рак...

Несколько слов о сохранении молока в рационе по завершении грудного возраста. Природа «намекнула» человечеству, закрепив в геноме значительной доли популяции таймер, настроенный на **прекращение со временем выработки ферментов** для усвоения этого продукта. В частности, лактаза, расщепляющая молочный сахар, активно синтезируется на первом году жизни, а к 5–6-летнему возрасту «лактазная недостаточность взрослых» достигает 2% скандинавов, 35% россиян и почти 100% жителей стран Азии⁷⁴.

Одомашнив 10 тыс. лет назад молокопитающих животных, человек получил к столу питательный и несложный для добычи продукт, а **непереносимость лактозы** начал преодолевать с помощью изменённого гена *LCT*, кодирующего лактазу. Теперь этот фермент имеет в течение всей жизни от 1% (в Африке) до более 90% (Скандинавия и Голландия) популяции регионов в зависимости от развитости молочного животноводства (мутация *LCT* переходит от поколения к поколению как доминантная)⁷⁵.

Ещё один механизм, отключающий в норме длительное потребление молока, — обеднение его состава и постепенное **снижение объёмов лактации** у кормящей женщины. Более того, ребёнок и сам влияет на этот процесс, уменьшая со временем количество съеденного молока⁷⁶.

Несмотря на это, молоко и произведённые из него продукты (правда, уже других видов молокопитающих) продолжают фигурировать в его рационе. Ультразвуковая обработка, пастеризация и гомогенизация вызывают некоторые качественные изменения в субстрате, но микроРНК сохраняются (эти вещества настолько стабильны, что их обнаружи-

Пища младенцев и культуристов

Помимо всего прочего, одна из самых мощных функций любого молока — обеспечение **взрывной стимуляции постнатального роста**. Эту задачу ЕВ решает путём активации **комплекса мишени рапамицина**.

В конце прошлого века из бактерий *Streptomyces hygroscopicus* выделили субстанцию, обладающую иммуносупрессивным действием. **Рапамицин** блокирует фермент («мишень рапамицина»), вместе с другими белками образующий **комплекс мишени рапамицина млекопитающих** (mammalian target of rapamycin complex, mTORC1): его активация вызывает анаболические процессы, стимулирует синтез белка, рост, размножение и выживание клеток. Очень **мощные стимуляторы mTORC1** — аминокислоты с разветвлённой цепью, метионин, триптофан, гормон роста, инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) — обязательный компонент БАДов для спортсменов, например STC Nutrition.

- Аминокислоты с разветвлённой цепью — **лейцин, изолейцин и валин**. Это не просто незаменимые аминокислоты, в отличие от других они могут утилизироваться не только в печени, но и в других тканях, участвуют в энергетическом обмене и выполняют сигнальные функции: **регулируют** процессы образования и деградации белков, клеточного метаболизма и роста, а также секрецию инсулина.
- Метионин и триптофан — незаменимые **протеиногенные** аминокислоты, т.е. их повышенное содержание в клетках **стимулирует синтез белка**.
- Инсулин, ИФР-1 и гормон роста — основные **анаболические гормоны** организма, действие которых направлено на накопление питательных веществ, синтез новых строительных материалов, рост клеток и одновременное **блокирование катаболизма и аутофагии**.

Перечисленных веществ в КМ очень много, например, лейцина и метионина в 3–10 раз больше, чем в грудном. Это и запускает **взрывной рост организма новорождённого** и большую прибавку массы тела при кормлении смесями на основе КМ. Результат питания молоком — опосредованные активацией mTORC1 рост и деление клеток, **анаболическая перестройка** обмена веществ, синтез новых белков и липидов и ингибирование распада старых: ребёнок растёт интенсивнее, чем в последующей жизни.

Профессиональные **бодибилдеры** успешно пользуются стимуляцией каскада рапамицина, они знают — если прекратился рост мышц на обычном высококалорийном питании, нужно добавить в рацион молоко и ВСАА (препарат смеси аминокислот с разветвлённой цепью), и мускулы моментально отзовутся. Надо ли говорить, что если в раннем детском возрасте активация комплекса mTORC1 необходима и ассоциирована с **выживанием**, то продолжение подобной стимуляции у взрослых в течение долгого времени не просто не нужно, а **опасно**. Избыток «пусковых» аминокислот и гормонов в рационе, гиперсекреция инсулина и ИФР-1 с параллельным напряжением каскада mTORC1 делают употребление молока взрослыми довольно неоднозначным нутритивным решением.

В случае культуриста, расходующего **активированный рационом** mTORC1 на увеличение мускулатуры под наблюдением грамотного тренера, ситуация относительно благополучна. А вот у малоподвижного офисного сотрудника повышен риск **нежелательного роста** — раковых клеток, полипов, холестериновых бляшек, амилоидных белков, висцерального и подкожного жира, сальных желёз, различных пулов лимфоцитов, секретирующих избыточные объёмы антител. Результаты исследований подтверждают связь чрезмерной активации mTORC1 с резистентностью к инсулину, ростом вероятности злокачественных опухолей, артериальной гипертензии, болезни Альцгеймера, акне, ожирения, нейродегенеративных и сердечно-сосудистых нарушений⁷⁹. И наоборот, блокада комплекса мишени рапамицина **у взрослых** путём голодания, низкобелковых диет и прицельного ограничения в рационе «пусковых» аминокислот с разветвлённой цепью помогает сохранить **здоровый метаболизм** и продлить жизнь.

На подмогу молоку

Одно из наиболее частых возражений против **продолжительного** естественного вскармливания связано в первую очередь с тем, что только грудного молока **недостаточно** для обеспечения нутритивных потребностей ребёнка второго полугодия жизни, а частое прикладывание «по требованию» затрудняет своевременное введение прикорма. Важно учитывать и то, что сроки начала расширения диеты смело варьируют в пределах 4–6 мес. По молоку единомоментно имеет смысл вводить не более одного нового продукта, при этом начиная с минимальной порции, процесс может **серьёзно затянуться** — на несколько месяцев.

Таким образом, даже следуя рациональному алгоритму, предупредить и оперативно скомпенсировать возможные дефициты витаминов и микроэлементов только средствами прикорма вряд ли получится. К сожалению, нередко дилемму решают путём назначения **докорма из бутылки** смесями, обогащёнными витаминами и минералами, что может стать причиной отказа ребёнка от груди (средняя продолжительность кормления грудью в нашей стране составляет 6,2 мес, что весьма далеко от обоснованно рекомендуемого экспертами ВОЗ — **24 мес и больше**⁸⁰).

Стоит отметить, что для пациентов **4–6-месячного возраста** уже разработаны специальные фортификаторы рациона, обогащённые хорошо усваивающимися сочетаниями витаминов, микроэлементов в подходящей для всасывания форме, значительным содержанием протективных штаммов лиофилизированных лактобактерий и т.д. В нашей стране подобные средства для безопасного обогащения рациона детей первого года жизни доступны, например, в линейках лечебно-профилактических продуктов Pediakid и KIDSante, разработанных французскими фитолaborаториями Laboratories Ineldea (официальный дистрибьютор в РФ — компания «Уни-текс»). Широкий спектр вариантов (более 25 средств) позволяет **точно компенсировать** нутриентные дефициты без риска формирования гипervитаминозов, а также гипергликемии (формулы не содержат дополнительного сахара, поскольку подслащены и ароматизированы экстрактами фруктов).

Помимо продуктов для предупреждения и коррекции **нутриентных дефицитов**, клиницисту могут оказаться интересны и другие средства на растительной основе, выпускаемые в рамках той же серии, — для коррекции **морской болезни** (имбирь, мята, шалфей, лимон и пр.), тревожности (пассифлора, хмель, Melissa и т.д.), для **улучшения сна** (ромашка, лаванда, душица и др.), **стимуляции аппетита** (пажитник, куркума, малина и прочее), **санации дыхательных путей** (содержит алоэ, эхинацею, прополис), от **педикулёза** (эфирные масла кедра, герани, сладкого апельсина и т.д.), против **цуксов летающих насекомых** (масла лаванды, герани и иные фиторепелленты).

вают даже в фиксированных формалином парафинированных тканях) и **поступает в системный кровоток**⁷⁷. При хранении деградирует только 2% микроРНК, причём низкий pH, кипячение, замораживание и переваривание практически **не влияют на экзосомы** и их содержимое.

Получается, что при наличии коровьего молока в рационе экзосомы животных продолжают «управлять» экспрессией генома подростков и взрослых, транслируя регулирующие сигналы, предназначенные, строго говоря, для телят. Показано, что экзосомальные регуляторные микроРНК КМ ослабляют действие супрессоров опухолей и медиаторов апоптоза, ингибирующих клеточную пролиферацию⁷⁸. Неудивительно: перечисленные механизмы нужны для **борьбы с накопившимися ошибками** при делении и удаления повреждённых клеток, в то время как задача млекопитаемого раннего возраста — как можно **быстрее расти**. В этот момент эпигенетические сигналы, опосредуемые экзосомами, временно блокируют всё, что мешает данной цели. Если своевременно не исключить молоко из рациона, есть риск «не включить вовремя» защиту от неконтролируемого клеточного роста, причём дело не только в микроРНК.



Вряд ли человечество готово отказаться от сыров, сливочного масла, кисломолочных продуктов и прочих благ молочной промышленности — да и надо ли? Миллионы лет эти продукты присутствуют в рационе представителей нашего вида, вряд ли имеет смысл что-то в этом отношении радикально менять. Совсем другое дело — применение молока млекопитающих других видов для вскармливания **новорождённых и детей раннего возраста**: подобная практика начала широко распространяться примерно 150 лет назад, с разработкой первых формул заменителей. Именно с этой **совершенно неожиданной** с точки зрения биологии нашего вида «новацией» и предстоит бороться, ратуя за повсеместное и **длительное ЕВ**, согласно рекомендациям ВОЗ — до 2 лет и дольше.

Показатели использования исключительно материнского молока в некоторых странах могут достигать 37–39%⁸¹, но государства с развитой экономикой здесь **безнадёжно отстают** — в США рекомендации ВОЗ кормить грудью как минимум до 6 мес⁸² следуют не более 20% родителей⁸³. Эксперты ВОЗ полагают, что доступность заменителей **автоматически снижает** приверженность ЕВ, поэтому организация настаивает на прекращении настойчивой пропаганды искусственных видов питания для новорождённых⁸⁴. И наоборот, целенаправленная работа по популяризации материнского молока не должна прекращаться ни на минуту, так как информированность беременных **влияет на их выбор** в отношении питания детей и продолжительность исключительно ЕВ⁸⁵.

Возможно, переломить негативный тренд позволят данные о том, что увеличение распространённости ЕВ до уровня стран с наивысшими показателями позволит **предотвратить в России 823 тыс. смертей** у детей младше 5 лет и 20 тыс. летальных исходов от рака молочной железы у их матерей **ежегодно**⁸⁶. 

Библиографию см. на с. 98–102.

ПУТЬ СВОБОДЕН

Массивный артериовенозный тромбоз у новорождённого: тактика ведения, назначения, исходы. Опыт Морозовской ДГКБ



Авторы: Денис Валериевич **Аксёнов**, анестезиолог-реаниматолог, неонатолог ОРИТН Морозовской ДГКБ, ассистент кафедры неонатологии ФУВ МНИКИ им. М.Ф. Владимирского; Константин Павлович **Чусов**, канд. мед. наук, зав. ОРИТН, анестезиолог-реаниматолог той же больницы; Марина Георгиевна **Рябкова**, канд. мед. наук, руководитель службы реанимации и интенсивной терапии, анестезиолог-реаниматолог, неонатолог ОРИТН той же больницы; Павел Вячеславович **Свирин**, канд. мед. наук, гематолог той же больницы; Андрей Юрьевич **Кругляков**, канд. мед. наук, зав. отделением неонатологии той же больницы; (Ветлана Юрьевна **Дубенок**, врач-неонатолог той же больницы (Москва)

Копирайтинг: Сергей Легкий

В педиатрической практике массивные тромбозы встречаются нечасто — у детей они возникают примерно **в 100 раз реже**, чем у взрослых¹. Шансы, составляющие 0,6 случая на 100 тыс. человек, могут показаться низкими, однако у госпитализированных показатель **превышает** уже 5,8 на 100 тыс., причём из пострадавших младше 18 лет 50% — новорождённые^{2,3}. Недостаточная настороженность врачей в отношении тромбозов может приводить к запаздыванию постановки диагноза, а несвоевременное начало лечения — повлечь за собой опасные последствия, вплоть до инвалидности и даже гибели.

С другой стороны, ещё в 2014 году эпидемиологи констатировали, что рост выживаемости новорождённых, перенёвших **интранатальные критические состояния** (один из основных **факторов риска** тромботических нарушений), привёл к увеличению **распространённости** подобных состояний и **росту летальности** от этой причины до 1,14–2%^{4,5}. Таким образом, этот неблагоприятный сценарий, ещё недавно представлявший казуистическим и маловероятным, в наши дни заслуживает самого **пристального внимания** и детального изучения.

Заблевание, по формальному признаку — редкости — имеющее право претендовать на звание орфанного, несёт на себе ещё одну «печать беспризорности»: по тромбозам у новорождённых крайне **мало исследований**, в большинстве стран не разработаны стандарты лечения, остро недостаёт **препаратов**, эффективность и безопас-

ность которых в педиатрии и неонатологии была бы подтверждена в критериях доказательной медицины. Можно утверждать, что не только в российской, но и в мировой практике до сих пор **не накоплено** достаточной базы знаний по проведению **системной тромболитической терапии** у новорождённых. Клиницисты подходят к ведению таких

пациентов, руководствуясь **личным опытом** и исходя из возможностей имеющегося оборудования, а также экстраполируя «взрослые» методы (что довольно рискованно, учитывая значительные различия в функционировании системы свёртывания и переносимости тромболитических средств)⁵.

Увидеть незримое

В отличие от тромбоза сосудов конечностей, обычно имеющего характерную клиническую картину (отёк, изменение окраски кожи и т.д.), массивный тромбоз чаще всего сопровождается **крайне неспецифичными** симптомами. Например, при поражении венозных синусов головного мозга нарушение сознания, судороги и рвота могут лишь вызвать подозрение на закупорку сосудистого русла, для подтверждения или исключения диагноза необходима **визуализация тромба** ультразвуковыми или рентгенологическими методами.

[В ходе тромболиза запрещены инъекции, пункции, катетеризации, ректальная термометрия. Образцы отбирают из заранее установленного центрального или венозного катетера, обеспечив пациенту покой.]

Не стоит забывать о **никак себя не проявляющих** тромбах: согласно результатам проспективного когортного исследования, проведённого в педиатрических отделениях интенсивной терапии, на каждый манифестный случай при детальном поиске можно обнаружить **восемь бессимптомных**, из каковых диагностируют обычно лишь 16%⁶. Это должно побудить клиницистов быть особенно внимательными к пациентам с **факторами риска**, к которым следует отнести длительное использование центрального катетера (причина образования 85% тромбов), введение вазопрессорных препаратов, критические состояния, ИВЛ⁷, врождённые пороки сердца⁸.

УЗИ сосудов — не очень надёжный способ диагностики тромбоза, од-

нако именно он сохраняет за собой позиции **основного метода** визуализации. Тем не менее его чувствительность колеблется от **37 до 88%**⁹, поэтому такой стандарт сложно назвать «золотым», однако дополнительная оценка доплерографической картины позволяет несколько улучшить результаты (регистрация нарушений кровотока в области сужения просвета или облитерации сосуда).

К сожалению, до настоящего времени более достоверных подходов к быстрому подтверждению не найдено, поскольку обладающие хорошей информативностью КТ и МРТ дороги и не всегда доступны. К дополнительным методам, помогающим косвенно судить о наличии тромба в сосудах головного мозга, следует также отнести нейросонографию. В случаях, когда под угрозой оказывается жизнеспособность органа, необходимо сопоставлять результаты **максимального числа доступных обследований** и принимать решение по результатам коллегиального междисциплинарного обсуждения с гемостазиологами, сосудистыми хирургами.

Лабораторная диагностика, как правило, обеспечивает лишь незначительное подспорье в определении тромбоза по причине **лабильности показателей свёртывания крови** у новорождённых и невозможности регулярного получения образцов крови из-за **риска ухудшения состояния**¹⁰. Часто применяемый анализ — определение концентрации D-димера, маркёров фибринолиза, однако важно понимать, что их содержание растёт также при инфекциях, гематомах, опухолях и после инвазивных вмешательств. Диагностические сложности, возникающие, когда объективное подтверждение тромбоза затруднено или получены неоднозначные визуальные данные, часто вынуждают обращаться за консультацией к специалистам смежного профиля.

Инструкция приложена

В отличие от многих других стран, в РФ разработан и внедрён педиатрический алгоритм ведения пациентов с тромбоэмболическими состояниями, изложенный в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков¹¹. Согласно документу, подходы напрямую зависят от возраста пациента и локализации тромба. Поскольку необходима **индивидуализация терапии**, желательно, чтобы её назначал **гематолог**, имеющий опыт ведения таких пациентов. Если это невозможно, необходима консультативная поддержка специалиста, **уже лечившего детей с тромбозом** (уровень убедительности доказательств — С).

Стандартная практика контроля тромбоцитических состояний у детей — поддержание показателей свёртывания в целевых диапазонах, экстраполированных из «взрослой» практики. Это, однако, затруднительно по причине сложностей с инъекциями и взятием проб крови у самых маленьких пациентов¹. Кроме того, у препаратов, применяемых для лечения этих заболеваний, режим дозирования не адаптирован к неонатальной практике.

Нельзя проводить тромболитическую терапию при **продолжающемся некорректируемом кровотечении** или его угрозе, в течение 10 дней после крупной хирургической операции и на протяжении 3 нед, следующих за нейрохирургическим вмешательством, при артериальной гипертензии, в случае обнаружения артериовенозных мальформаций и при недавних массивных травмах в анамнезе. Противопоказания к такой процедуре у взрослых хорошо известны (неконтролируемая артериальная гипертензия, внутричерепное кровоизлияние или судорожный припадок в анамнезе и т.д.), однако у детей после стабилизации состояния лечение проводят, строго соблюдая следующие **предосторожности**.

- Тромболизис выполняют в условиях блока интенсивной терапии или реанимационного отделения.
- В период тромболитического лечения **запрещены внутримышечные инъек-**

ции, постановка мочевого катетера, артериальные пункции, а также ректальное измерение температуры тела. Необходимо минимизировать любые процедуры и манипуляции, обеспечив пациенту **максимальный покой**.

- Недопустимо одновременное использование антагонистов витамина К или антиагрегантов.
- Образцы крови для анализов следует брать из периферического или центрального **венозного катетера**. Катетеризацию необходимо выполнить до начала тромболиза.
- Учитывая относительно малый диаметр периферических вен, **не рекомендован** контактный катетер-направленный лизис* (за исключением катетер-ассоциированного тромбоза).

Для терапии используют тромболитики, антикоагулянты и плазму. Несмотря на то что к настоящему времени **стрептокиназа** — наиболее доступный препарат для растворения тромбов, применение этого фермента чревато **аллергическими реакциями**, кроме того, средство может быть неэффективным у детей с физиологическим или приобретённым дефицитом плазминогена, поэтому авторы данной статьи **не рекомендуют** подобные вмешательства.

В настоящее время средство выбора для проведения тромболитической терапии в педиатрической практике — нативный или рекомбинантный **тканевой активатор плазминогена (ТАП)**. Его назначают в виде непрерывной 6-часовой инфузии в дозе 0,1–0,6 мг/кг в час, есть сведения об эффективном и относительно безопасном применении **более длительных** (свыше 12 ч) и низкодозовых режимов 0,03–0,3 мг/кг в час. При этом в настоящее время для пациентов детского возраста оптимальные дозы тромболитиков урокиназы, стрептокиназы и ТАП **неизвестны**, а экстраполяция данных, полученных на взрослых пациентах, позволяет считать 100 мг на курс максимальной дозой рекомбинантного ТАП у новорождённых. Препараты ТАП дороже, чем уро- или стрептокиназа, но фибриноспецифичны и демонстрируют относительно **низкую иммуно-**

* Катетер-направленный (управляемый) тромболизис представляет введение тромболитика в область тромба через катетер под рентген-контролем.





[На каждый манифестный случай тромбоза обнаруживают восемь бессимптомных, поэтому важно быть внимательными к пациентам с факторами риска (длительное использование центрального катетера, введение вазопрессорных препаратов, критические состояния, ИВЛ, врождённые пороки сердца).]

генность. Данных по применению в педиатрической практике других тромболитических средств пока недостаточно для формулирования однозначных выводов.

Клинический, радиологический и лабораторный (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время [АЧТВ], фибриноген, плазминоген, D-димер, количество тромбоцитов) **контроль эффективности терапии** повторяют каждые 3–6 ч.

В качестве антикоагулянтной терапии сразу после тромболизиса используют внутривенную инфузию **нефракционированного гепарина** из расчёта 10–20 ЕД/кг в час или подкожные инъекции **низкомолекулярного гепарина** (НМГ) дважды в день в дозировке 160–200 МЕ/кг.

У детей концентрация сывороточного плазминогена составляет около 50% от показателя взрослых (0,21 мг/мл). Относительно низкое содержание субстанции замедляет образование плазмина и **снижает тромболитический эффект** стрептокиназы, урокиназы и ТАП. Сходные явления наблюдают при часто встречающейся приобретённой недостаточности фермента, поэтому у пациентов младшего возраста, а также при известном низком уровне плазминогена в качестве источника дефицитного фактора вводят **свежезамороженную плазму** из расчёта 10–20 мл/кг каждые 8–12 ч или чаще (по требованию).

Тромболизис как математическая задача

Далее описан собственный опыт проведения тромболитической терапии у пациента, поступившего на 7-е сутки после рождения в ОРИТН Морозовской ДГКБ. **Диагноз при поступлении:** острый окклюзионный тромбоз брюшного отдела аорты, обеих общих подвздошных артерий и верхнего сагитального синуса головного мозга. Ребёнку провели системную тромболитическую терапию с **положительным эффектом** и в возрасте 1 мес выписали из стационара в удовлетворительном состоянии.

Из анамнеза: доношенный мальчик от матери 27 лет, I беременности в I–II триместрах протекала без особенностей; ближе к завершению гестации отмечены отёки, по поводу которых женщине назначали фитопрепарат с мягким диуретическим действием. Роды первые, своевременные, в головном предлежании, на сроке 40–41 нед, с разрывом промежности I степени. Масса тела ребёнка при рождении 4140 г, рост 54 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов.

Состояние новорождённого удовлетворительное, совместное пребывание с матерью. **Ухудшение состояния** наступило в конце 5-х суток жизни: зафиксирована потеря массы тела на

17,1% с развитием на этом фоне **микроциркуляторных нарушений** и неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения.

Артериальное давление (АД) на нижних конечностях **не определялось**, периферическая пульсация в подколенных ямках и на стопах обеих ног слабая; эпизоды брадикардии. В экстренном порядке пациенту провели ультразвуковые исследования, в результате которых обнаружили **окклюзионный тромбоз** брюшного отдела аорты, обеих подвздошных артерий с недостаточностью кровотока в нижних конечностях. Также при УЗИ найден сгусток в верхнем сагиттальном синусе головного мозга, зарегистрированы дисциркуляторные изменения в правой почке и отмечен **дефект межжелудочковой перегородки** размером 3,2 мм.

В связи с ухудшением состояния и выявленными нарушениями ребёнка в возрасте 7 дней жизни перевели в ОРИТН Морозовской ДГКБ для определения дальнейшей тактики лечения. При поступлении в отделение состояние мальчика **тяжёлое**, но стабильное. Пациент в сознании с сохранением синдрома угнетения. Мышечный тонус и рефлексы снижены. Большой родничок размером 1,5×1,5 см, не напряжён. Судорог и менингеальных знаков нет. Кожные покровы бледно-розовые, с мраморностью. Симптом бледного пятна 4–5 сек, выраженное нарушение микроциркуляции. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Пастозность тканей. Видимые слизистые бледно-розовые, чистые.

Область сердца визуально не изменена, верхушечный толчок не разлитой, тоны приглушены, ритмичные, патологические шумы не слышны. Частота пульса 104 в минуту, периодически наступают брадиаритмии до 75 в минуту, затем ритм восстанавливается самостоятельно. АД на правой верхней конечности 80/64 (69 среднее*) мм рт.ст., **на нижних не определяется**, отчётливой пульсации на бедренной артерии и в подколенных областях нет справа и слева, однако цвет и температура кожи ног **не изменены**.

Градиент SpO₂ на верхних и нижних конечностях больше 10%. Установлены

* Среднее АД = (2 диастолических АД + систолическое АД)/3.

Без гепаринов как без рук

Ребёнок, особенно новорождённый, совсем не похож на пациентов старшего возраста по показателям системы гемостаза (в том числе очень разноречивы **референсные цифры**¹²), кроме того, у детей есть склонность к генерализации гемодинамических нарушений, своя специфика фармакокинетики препаратов и **ограниченные возможности** венозного доступа. Из-за этого очень сложно переносить взрослый опыт в педиатрическую практику, чаще всего решения принимают коллегиально, индивидуализируя терапию в каждом конкретном случае.

В то же время обязательность назначения **антикоагулянтных** препаратов у детей не вызывает сомнения, хотя и имеет отличия от такового у взрослых. Для применения с этой целью обычно упоминают нефракционированные и низкомолекулярные **гепарины**, фондапаринукс (синтетический ингибитор Ха) или витамин К, поскольку в настоящее время эти средства широко используют в педиатрии по другим показаниям (профилактика тромбозов, лечение ТЭЛА и т.д.), и для каждого из них **опубликованы данные** о безопасности⁵.

Целесообразность назначения витамина К напрямую зависит от его содержания в рационе, требует **тщательного лабораторного мониторинга** из-за опасности кровотечений, более того, на территории РФ, к сожалению, не зарегистрировано ни одного биоидентичного препарата. Имеющийся в доступе менадион натрия бисульфит вызывает **метгемоглобинемию**, кроме того, не все препараты витамина К из представленных на рынке разрешены для педиатрической практики^{1,13}.

Применение фондапаринукса у детей, так же как и пероральных ингибиторов фактора Ха (ривароксабан и др.), только изучают, их дозировки для педиатрической практики до сих пор **не предложены**¹⁴. Таким образом, в арсенале клинициста остаются лишь гепарины. Нефракционированный, или стандартный, гепарин натрия — наиболее широко применяемый антикоагулянт: **около 15% пациентов** детских больниц получают его каждый день¹¹.

По сути, все гепарины действуют через связывание с антитромбином III (АТ III), торможение работы активированного фактора свёртывания крови Стюарта–Прауэра (Ха), уменьшение **скорости образования тромбина** (IIa) и других протеаз, участвующих в процессах формирования кровяного сгустка. В 1976 году было показано, что чем короче длина молекулы гепарина, тем больше он связывает Ха (у НМГ соотношение активности против факторов Ха и IIa составляет примерно 3:1) и **сильнее подавляет выработку тромбина**¹⁵.

Несмотря на **недостаток доказательной базы** по эффективности в педиатрической практике, низкомолекулярные гепарины быстро стали препаратами выбора¹¹. Хотя детские врачи чаще назначают нефракционированные субстанции, уже **около двух третей** пациентов раннего возраста получают препараты на основе молекул с короткой цепью. Помимо непродолжительного и слабого действия, стандартный гепарин обладает **непредсказуемой фармакокинетикой** и требует нормального уровня АТ III⁹.

Потенциальные преимущества применения низкомолекулярных гепаринов перед нефракционированными у пациентов детского возраста включают **минимальные требования по мониторингу** терапии (что особенно важно в случаях нестабильности или несостоятельности венозного доступа), низкую способность к взаимодействию с другими лекарствами или продуктами питания, **меньший риск** гепарин-индуцированной тромбоцитопении и, возможно, остеопороза при длительном применении. Однако предсказуемость антикоагулянтного эффекта при применении дозировок в зависимости от массы тела в педиатрии **ниже, чем у взрослых**, что может быть обусловлено особенностями связывания этих препаратов с белками плазмы в организме ребёнка.

два периферических венозных катетера на обеих кистях.

Дыхание самостоятельное, при аускультации слышимое по всем полям, хрипы проводные, кислородной зависимости не отмечено. Эскурсия грудной клетки достаточная, симметричная. При санации верхних дыхательных путей получена скудная стекловидная мокрота. Язык влажный и чистый. Живот не вздут, мягкий, доступен пальпации и безболезненный во всех отделах. Перистальтика вялая. По желудочному зонду патологического отделяемого нет, введена энтеральная пауза. Печень на 2 см выступает из-под правой рёберной дуги. На момент осмотра стула не было. Наружные половые органы правильно сформированы по мужскому типу, мочеиспускание свободное.

[Методом экстраполяции данных было рассчитано, что безопасная доза тканевого активатора плазминогена у новорождённых — 100 мг на курс в виде 6–12-часовой инфузии в дозе 0,1–0,6 мг/кг в час.]

Тяжесть состояния обусловлена массивным тромбозом сосудов бассейна брюшного отдела аорты и синусов мозга, артериальной недостаточностью нижних конечностей, неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения, инфекционным токсикозом.

Результаты инструментального и лабораторного обследования:

- **клинический анализ крови:** лейкоциты 11×10^9 /л, лейкоцитарный индекс интоксикации 0,17, гемоглобин 195 г/л, гематокрит 60,7%, тромбоцитопения 86×10^9 /л;
- **биохимический анализ крови:** мочевины 16,7 ммоль/л, креатинин 47 мкмоль/л, С-реактивный белок 0,0061 мг/л. Выявлен компенсированный метаболический ацидоз (лактат 2,9 ммоль/л, дефицит оснований 7,7 ммоль/л);
- **коагулограмма:** D-димер 3579 нг/мл, протейн S* 71,8%, остальные показатели находились в пределах возрастной нормы;

* Протейн S — белок, образующийся в печени из витамина K, маркер противосвёртывающей системы крови.

- на рентгенограмме органов грудной клетки лёгочный рисунок усилен на всём протяжении за счёт сосудисто-интерстициального компонента;
- по результатам **нейросонографии** нельзя исключить тромбоз сагиттального синуса;
- на **УЗИ органов брюшной полости и почек** выявлены признаки тромбоза брюшной аорты (рис. 1), подвздошных артерий, диффузные изменения паренхимы почек;
- при **эхокардиографии** обнаружен дефект в средней трети межжелудочковой перегородки размером 2,4 мм, открытое овальное окно 3 мм, умеренное расширение брюшной аорты;
- на компьютерной томограмме виден облитерирующий тромбоз брюшно-

го отдела аорты, общих подвздошных артерий, левой ветви воротной вены, отмечена ишемия правой почки (рис. 2 и 3);

- выявленные при компьютерной томографии головного мозга семиотические признаки могут соответствовать **массивному тромбозу венозных синусов** (рис. 4);
- согласно результатам **молекулярно-генетического исследования** («быстрый метаболизатор» по CYP2C19; по исследованным генетическим локусам не выявлено склонности к гиперкоагуляции, венозным и артериальным тромбозам; риск гипергомоцистемии не превышает среднепопуляционный) генетической предрасположенности к тромбообразованию у ребёнка не обнаружено, вероятнее всего, пусковым фактором послужила патологическая убыль массы тела и развившаяся на этом фоне **полицитемия**.

Пациента осмотрели кардиохирург и гематолог, на основании проведённого обследования и консультаций был сформирован **уточнённый диагноз:** ок-

клюзионный тромбоз инфраренального отдела аорты, нижней брыжеечной, правой почечной и обеих подвздошных артерий с коллатеральным заполнением сосудов бедра через систему нижних надчревных артерий; тромбоз левой ветви воротной вены и церебральных венозных синусов головного мозга; ишемическое поражение правой почки.

Хирургическая тромбэктомия в данной ситуации была технически невозможна, а массивное окклюзионное поражение сосудов бассейна брюшного отдела аорты и ишемия почки серьёзно **угрожали жизни** ребёнка. В связи с тяжестью состояния и отсутствием абсолютных противопоказаний к данному виду лечения принято решение начать проведение системного тромболитического препаратом **алтеплаза** (группа ТАП), так как предполагаемая польза от терапии превысила возможные риски. Кроме тромболитического лечения гематолог рекомендовал **дополнительный перечень мероприятий** на время её проведения.

- Обеспечить венозный доступ для проведения тромболитической терапии.
- Создать запас однокриопреципитата, тромбоконтрата, эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы (СЗП), готовой к немедленному использованию (предварительно размороженной).
- С целью седации использовать внутривенное введение диазепама.
- Начать **гепаринотерапию** непрерывной суточной инфузией в дозе 10 ЕД/кг×ч со сменой шприца каждые 4 ч.
- Параллельно с системной тромболитической терапией провести **трансфузию СЗП** в дозе 10 мл/кг.
- Каждый час контролировать **показатели гемограммы и коагулограммы**, включая D-димеры.
- При развитии интенсивного кровотечения, снижении уровня фибриногена ниже 1 г/л или количества тромбоцитов менее 70×10^3 /мкл следует остановить тромболитическую терапию и незамедлительно начать **заместительную гемостатическую трансфузию** (криопреципитат при уменьшении числа тромбоцитов или тромбоконтрат, если падает фибриноген).

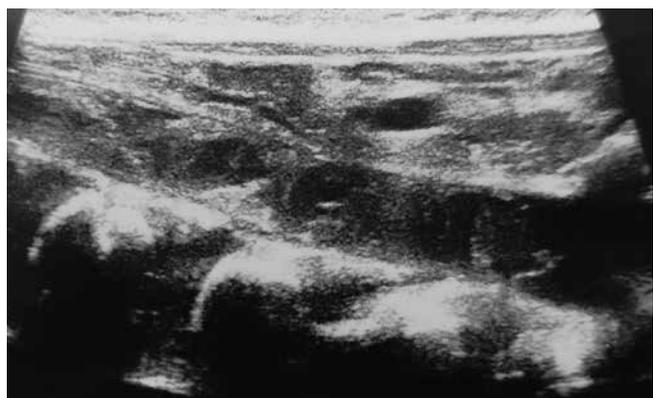


Рис. 1. Данные ультразвукового исследования при поступлении. Эхографические признаки тромбоза (окклюзионного?) брюшной части аорты и подвздошных артерий.

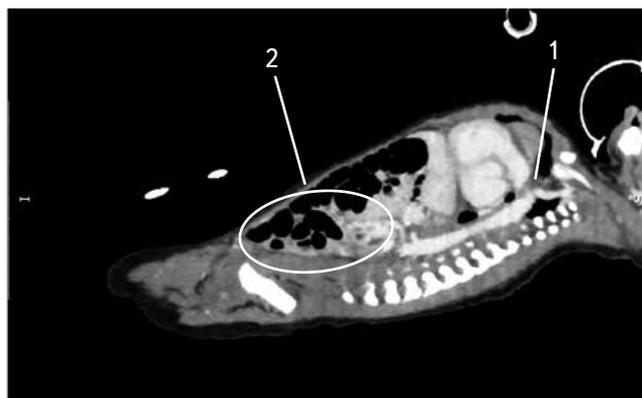


Рис. 2. Данные компьютерной томографии при поступлении. Аорта контрастирована на уровне дуги, грудного отдела и супраренального отдела (1). Ниже устья левой почечной артерии — массивный тромбоз, облитерирующий просвет сосуда (2), распространяющийся на обе общие подвздошные артерии.

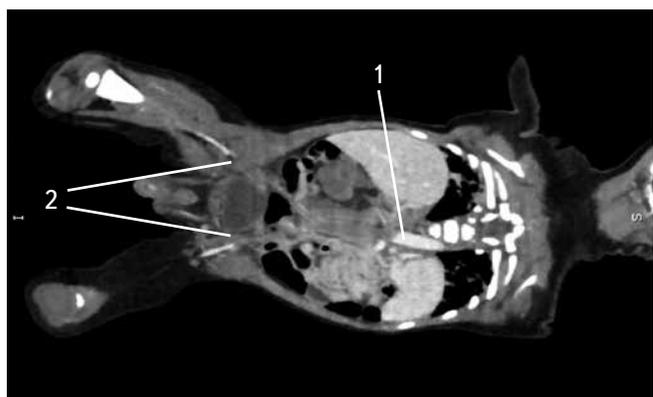


Рис. 3. Данные компьютерной томографии при поступлении. Визуализируется чревный ствол диаметром 3,7 мм, верхняя брыжеечная артерия, устье которой расположено выше верхней кромки тромботических масс (1). Контрастирование возобновляется на уровне бедренных артерий (2) за счёт множественных коллатералей.



Рис. 4. Компьютерная томография головного мозга. При нативном исследовании определяются сильно расширенные, уплотнённые и извитые прямой синус (1), сигмовидные синусы, сток синусов, сагиттальный синус, конвекситальные оболочечные вены, что может соответствовать массивному венозному тромбозу головного мозга.



Рис. 5. У пациента отмечены неопасные осложнения в виде подкожных кровоизлияний в местах венепункций. Эффект терапии положительный.



Рис. 6. Уз-картина через 3 дня после курса тромболитической терапии. Сохраняются эхографические признаки неокклюзионного тромбоза брюшного отдела аорты в виде фрагментов тромботических масс и пристеночных образований (1), кровоток восстановлен.

- Контрольная нейросонография через 3–4 ч после начала тромболитической терапии или раньше при наличии показаний.
- Динамическое наблюдение пациента неврологом.
- Контроль состояния сосудов брюшной полости, нижних конечностей, церебральных венозных синусов после окончания тромболитической терапии методом УЗДГ.
- Непрерывный мониторинг витальных показателей (АД, ЧСС, SpO₂, диурез).

Тромболитическую терапию начали после КТ-подтверждения отсутствующих очагов внутримозговых кровоизлияний и получения информированного согласия законных представителей ребёнка на проведение данного лечения.

Препарат алтеплаза вводили в дозе 0,3 мг/кг в час капельно внутривенно в течение 6 ч под мониторингом уровня фибриногена в крови, количества тромбоцитов и гемоглобина. Всего в первый день лечения проведено два таких курса, показатели свёртывания на фоне применения лекарства приведены в табл. 1.

Отмечены положительный эффект и неопасные осложнения в виде подкожных кровоизлияний в местах венепункций (рис. 5).

Во время проведения курса дважды производили трансфузию плазмы и однократно — концентрата тромбоцитов, а также постоянно контролировали нейросонографическую картину для исключения внутримозговых кровоизлияний. С 6-го дня терапии дозу гепарина повысили с 10 до 22–25 ЕД/кг в час с увеличением суточной дозы в последующие дни (табл. 2).

Таблица 1. Коагулограмма на фоне тромболитика

Показатель, единица измерения	Дата (день от момента поступления)									Норма*
	1–2-й день							3-й день	5-й день	
	Сразу после 1-го курса	Через 1 ч	Через 3 ч	Через 6 ч	2 ч 2-го курса	4 ч 2-го курса	6 ч 2-го курса			
D-димер, Нг/мл	40 000	18 625	40 000	42 774	50 390	66 401	67 540	33 181	994	75–130
МНО	1,19	1,10	1,19	1,15	1,21	1,33	1,42	1,18	1,01	1,01–1,60
ПТВ, сек	13,0	12,0	12,6	12,6	13,2	14,5	15,5	12,9	11,1	9,5–12,6
Фибриноген, г/л	1,53	2,14	1,8	1,63	1,6	1,19	0,85	1,99	2,47	1,8–3,5
ТВ, сек	30,0	31,4	24,7	—	27,3	31,0	37,3	—	—	15–20
АЧТВ, сек	39,2	39,9	40,9	87,6	37	48	47	74,9	148,8	28–45

* Референсные значения показателей гемостаза у доношенных детей в зависимости от возраста, по данным разных источников (Mitsiakiotis G., 2009; Andrew M., 1987, 1988; Monagle P., 2006).

Таблица 2. Коагулограмма на фоне применения нефракционированного гепарина

Показатель, единица измерения	Дата							Норма*
	7-й день	8-й день	9-й день	10-й день	11-й день	12-й день	15-й день	
	Доза гепарина, ЕД/кг в час							
	22–25	25–30	30–35	35	35	35	35	
МНО	0,92	—	—	—	1,02	—	0,90	1,01–1,60
ПТВ, сек	10,1	—	—	—	11,2	—	9,9	9,5–12,6
Фибриноген, г/л	2,8	—	—	—	2,77	—	2,88	1,8–3,5
ТВ, сек	38,6	—	—	—	70,5	—	68,7	15–20
АЧТВ, сек	50,9	—	65,2	—	87,2	—	69,6	28–43
Анти-Ха-активность гепарина, МЕ/мл	0,14	0,16	0,18	0,47	0,27	0,54	0,27	0,0–1,0

* Референсные значения показателей гемостаза у доношенных детей в зависимости от возраста, по данным разных источников (Mitsiakiotis G., 2009; Andrew M., 1987, 1988; Monagle P., 2006).

Таблица 3. Коагулограмма на фоне применения низкомолекулярных гепаринов

Показатель, единица измерения	Дата									Норма*
	18-й день	19-й день	20-й день	21-й день	22-й день	23-й день	24-й день	26-й день	27-й день	
	Доза НМГ, ЕД/кг									
	160	160	180	190	190	200	200	200	200	
МНО	—	0,94	0,92	0,91	—	0,93	0,97	—	0,91	1,01–1,60
ПТВ, сек	—	10,3	10,1	10,0	—	10,2	10,6	—	10,0	9,5–12,6
Фибриноген, г/л	—	2,70	2,67	2,60	—	2,58	2,58	—	2,58	1,8–3,5
ТВ, сек	40,1	26,8	31,8	57,4	—	32,2	42,9	—	38,7	15–20
АЧТВ, сек	48,3	42,5	33,2	44,6	—	40,9	36,2	—	31,2	28–43
АТ III	—	51	—	—	—	63	—	—	57	60–89
Протеин S, мг/п	—	—	—	—	—	105,8	—	—	—	74,1–146,1
СРБ	—	—	—	—	—	43	—	—	37	27–48
D-димер, Нг/мл	161	—	—	—	—	220	—	—	381	0–230,0
Анти-Ха-активность гепарина, МЕ/мл	0,11	0,31	0,48	0,45	0,35	0,29	0,46	0,26	0,50	0,0–1,0

* Референсные значения показателей гемостаза у доношенных детей в зависимости от возраста, по данным разных источников (Mitsiakovs G., 2009; Andrew M., 1987, 1988; Monagle P., 2006).

На 3-й день от начала терапии при контрольном УЗИ сосудов просвет аорты **восстановлен** (рис. 6). Дыхательная недостаточность не нарастает. Гемодинамика стабильная. Ребёнок хорошо усваивает энтеральное питание, начатое после тромблизиса и проводимое с постепенным расширением. Стул самостоятельный. Диурез достаточный.

После стабилизации состояния на 6-е сутки от поступления ребёнок для дальнейшего лечения и наблюдения был переведён в неонатальное отделение, где ему **продолжили гепаринотерапию** с максимальной дозировкой 35 ЕД/кг в час до 17-х суток, а с 18-го дня пребывания в стационаре начали терапию **гепарином натрия** (НМГ) в количестве от 160 до 200 МЕ/кг дважды в день подкожно. Показатели свёртывания на фоне этих антикоагулянтов представлены в табл. 2 и 3.

Несмотря на **ограниченный подбор подходящей дозы препаратов**, лечение было успешным — ребёнок стал активнее, обрёл нормальный мышечный тонус и неврологический статус, характерный для здоровых детей. Результаты инструментального обследования подтвердили **лилиз тромбов** в сосудах бассейна брюшной аорты и значительное уменьшение эхоплотных образований в проекции венозных синусов головного мозга.

УЗИ почек в динамике показало восстановление почечного кровотока с сохранением эхографических признаков диффузных изменений паренхимы и снижения циркуляции в подкорковом слое. Показатели мочевины и креатинина в пределах нормы, диурез адекватный.

Нужды в дальнейшем стационарном лечении больше не было, поэтому пациент был выписан домой с констатацией выздоровления и в удовлетворительном состоянии под наблюдением педиатра и невролога, с рекомендациями о плановом обследовании в отделении гематологии через 3 нед. Возраст

в момент выписки 1 мес, масса тела 4835 г, рост 57 см, окружность головы 40 см, обхват груди 37 см.

Для продолжения амбулаторного лечения гематолог назначил гепарин натрия в дозе 200 МЕ/кг дважды в день в виде подкожных инъекций **на срок не менее 3 мес**. Препарат показан как жизненно необходимый, поэтому замене или отмене не подлежит.



Несмотря на редкость заболевания, **настороженность** по поводу возможности возникновения тромбоза у новорождённого, особенно при наличии **факторов риска**, необходима неонатологам и врачам ОРИТН. К сожалению, симптомы и результаты лабораторных методов обследования **не всегда с высокой точностью** позволяют выявить этот недуг, поэтому среди важных условий для обеспечения благоприятного исхода — привлечение для консультации специалиста с опытом ведения таких пациентов и **коллегальное принятие решений** о тактике лечения.

Хотя у многих препаратов, используемых в лечении тромбозов взрослых, нет доказательной базы, свидетельствующей об эффективности в педиатрической практике, для некоторых лекарств описан **достаточный профиль безопасности** в неонатологии и их вполне хватает для успешного управления таким состоянием у младенцев. Основная проблема при этом — сложности мониторинга показателей свёртывания в ходе терапии из-за трудности получения достаточных для исследования объёмов крови. **SP**

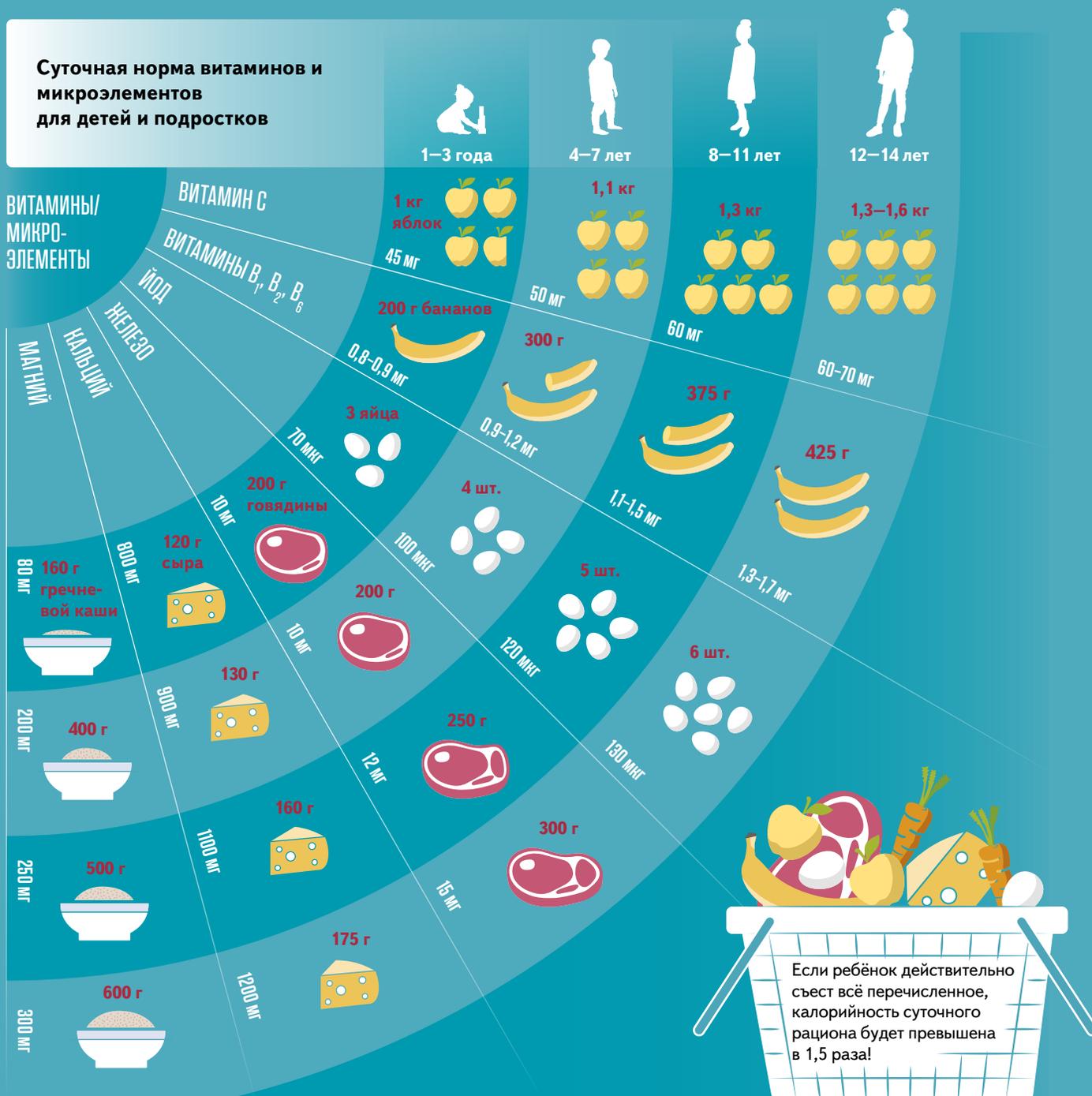
Библиографию см. на с. 98–102.

ПОКА НЕ СЪЕШЬ — ИЗ-ЗА СТОЛА НЕ ВЫЙДЕШЬ?

ВОСПОЛНЕНИЕ СУТОЧНОЙ ПОТРЕБНОСТИ ДЕТЕЙ В ВИТАМИНАХ И МИКРОЭЛЕМЕНТАХ*



Суточная норма витаминов и микроэлементов для детей и подростков



Вывод: Получить необходимую суточную норму **многих нутриентов** только из продуктов питания **практически невозможно!** Без дополнительной фортификации рациона проблему микроэлементных и витаминных дефицитов **не решить...**

* По материалам проф. С.В. Орловой, зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии РУДН.