

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© Нетребенко О.К., 2004

О.К. Нетребенко

РОЛЬ МЕДИ И СЕЛЕНА В ПИТАНИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Нестле Фуд, РГМУ, Москва

Обеспечение недоношенных новорожденных эссенциальными микроэлементами (МЭ) сопряжено с целым рядом проблем. Прежде всего, это недостаточная продолжительность периода внутриутробного развития. Известно, что большинство МЭ откладываются в органах и тканях плода в III триместре беременности и раннее прерывание беременности не позволяет получить эти необходимые для его развития компоненты рациона.

Другая важная причина заключается в недостаточном питании младенца в раннем постнатальном периоде, что связано обычно с тяжестью состояния, проведением реанимационных мероприятий и другими объективными и субъективными причинами. Причины развития и возможности профилактики дефицита многих микронутриентов довольно хорошо изучены. Менее известны работы по оценке роли меди и селена в питании недоношенных детей.

Медь

Биохимическая основа эссенциальности меди была впервые открыта в 1928 г., когда Hart с соавт. [1] обнаружили, что медь необходима для эритропоэза у животных, получающих молочное питание. Последующие исследования показали, что медь, входя в состав многих ферментов, определяет их функцию и регулирует их действие. Медь входит в состав всех оксидаз — ферментов, удаляющих водород из субстрата, и, таким образом, является важным элементом окислительно-восстановительных реакций организма. Ферменты окислительно-восстановительных реакций необходимы для процессов клеточного дыхания, защиты от действия свободных радикалов; они принимают участие в синтезе миелина, биосинтезе соединительной ткани, метаболизме железа. Примеры функций медь-содержащих ферментов представлены в табл. 1.

Ионы меди вовлечены в процессы антиоксидантной защиты и одновременно обладают прооксидантной активностью, то есть в определенных условиях стимулируют генерацию свободных радикалов. Вступая во взаимодействие с кислородом и тиоло-

выми группами внутриклеточно, йоны меди участвуют в образовании супероксидных йонов и гидроперекисей. Антиоксидантная роль меди связана с ее участием в формировании структуры супероксиддисмутазы (СОД) [3].

Первый год жизни ребенка является критическим периодом для адекватного потребления меди, поскольку быстрый рост скелета и мозга увеличивает потребность организма в этом эссенциальном МЭ. Дефицит меди у грудных детей может развиться в случаях длительного избыточного кормления коровьим молоком [4], а также при наличии других факторов, способствующих потере меди или нарушению ее усвоения, — персистирующая диарея, синдром мальабсорбции, использование высоких доз цинка и железа [5—7].

У недоношенных детей опасность развития дефицита меди увеличивается вследствие недоста-

Таблица 1

Функция некоторых медь-содержащих ферментов у человека*

Ферменты	Функция
Цитохром с-оксидаза	Транспорт электрона, процессы окисления
Супероксиддисмутаза	Удаление супероксидных радикалов
Катехолоксидаза	Синтез меланина
Протеин-лизин 6-оксидаза	Связывание коллагена с эластином
Церулоплазмин	Процессы окисления
Аминоксидаза	Дезаминирование первичных аминов
Допамин-β-монооксигеназа	Катализирует переход допамина в норэпинефрин
Пептидилглициномоноксигеназа	Метаболизм нейропептидов

* по данным [2].

точного накопления ее в печени при преждевременных родах [8, 9] и более длительного периода быстрого роста по сравнению с доношенными детьми [2].

Гомеостаз меди в фетальном и неонатальном периодах. У недоношенного ребенка основным депо меди является печень, и, хотя количество меди зависит от срока гестации, все же значительное количество меди определяется в тканях печени даже у глубоко недоношенных детей [2]. Накопление меди у плода происходит со скоростью 50 мкг/кг/массы тела в день [8, 10], в основном во II половине беременности. Около 50% меди находится в печени в связанном с металлотионином виде. Таким образом, печень 26-недельного плода содержит 3 мг меди, а 40-недельного — 10—12 мг меди. Очевидно, что содержание меди в печени недоношенного ребенка в пересчете на 1 г вещества печени практически соответствует данным у доношенных детей, однако малые размеры печени не позволяют аккумулировать адекватное общее количество меди в организме. Вторым местом накопления меди являются ткани мозга плода. Считается, что печеночные запасы меди должны обеспечить минимальные потребности младенца в раннем постнатальном периоде [10].

Всасывание меди происходит преимущественно в верхнем отделе тонкой кишки (по данным многочисленных исследований в 12-перстной кишке). Более активное всасывание меди происходит в присутствии белка, аминокислот и некоторых других ингредиентов рациона. R. Ehrenkranz с соавт. [11] изучали всасывание меди у недоношенных детей, получавших различное питание. Всасывание меди варьировало от 27% у детей, получавших стандартную смесь на основе коровьего молока, до 57% у детей, получавших обогащенное материнское молоко. Абсорбированная медь связывается с альбумином и медь-связывающим белком — транскупреином — и транспортируется в печень, где включается в состав церулоплазмина и других ферментов или экскретируется через желчные пути. Около 15% экскретируемой меди реабсорбируется в гепатоинтестинальной циркуляции. Печень играет центральную роль в метаболизме меди, так как в ней осуществляется синтез церулоплазмина. Церулоплазмин осуществляет доставку меди к другим органам и тканям. Изучение кристаллической структуры церулоплазмина подтверждает наличие 6 тесно связанных с белком ионов меди, 3 из которых формируют центры, участвующие в процессах передачи электрона, а 3 остальных формируют трехъядерный центр, участвующий в каталитическом цикле СОД [8].

Следует отметить, что уровень церулоплазмина и меди довольно низок у недоношенных детей после рождения и повышается только после начала синтеза церулоплазмина с 6—12-й недели постнатальной жизни. Синтез церулоплазмина начинается несколько раньше у более зрелых детей [12].

Очень небольшое количество меди выделяется с мочой. Основными факторами, регулирующими

всасывание меди, являются концентрация меди в рационе и обеспеченность организма этим МЭ. При высоком содержании меди в рационе происходит снижение всасывания меди и увеличение эндогенных потерь меди [13].

Клинические симптомы дефицита меди у недоношенных детей включают анемию, нейтропению, нарушения развития скелета и функции ЦНС [14]. Менее специфические клинические симптомы дефицита меди у недоношенных детей включают бледность кожных покровов, снижение пигментации кожи и волос, усиление рисунка поверхностных вен, изменения кожи, похожие на себорейный дерматит, уплощение весовой кривой, появление диареи и гепатоспленомегалии. Со стороны ЦНС наблюдаются гипотония, задержка психомоторного развития, снижение ответной реакции на зрительные стимулы и эпизоды апноэ [2, 4].

В целом дефицит меди — довольно редкое клиническое состояние, которое может развиваться на фоне целого ряда неблагоприятных факторов (недоношенность, неправильное питание, лечение препаратами цинка и железа). Однако есть мнение о возможном доклиническом варианте дефицита меди, который может влиять на течение неонатального периода и заболеваемость недоношенных детей. Сравнение постнатальной активности СОД у доношенных и недоношенных детей показало достоверно более низкие показатели у недоношенных и маловесных детей [15]. Низкая активность СОД может увеличивать чувствительность детей к заболеваниям, связанным с активацией процессов ПОЛ (бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных). Кроме того, как показали другие работы, определение активности СОД является более точным методом выявления дефицита меди, чем исследование уровня меди в сыворотке крови. По данным M. L'Abbe и J. Friel [16], активность СОД в эритроцитах недоношенных детей коррелировала с количеством меди в рационе ребенка. Результаты этих исследований также продемонстрировали, что около 30% глубоконедоношенных детей, получающих искусственное вскармливание, сохраняют субоптимальный уровень меди в организме в возрасте от 6 до 12 месяцев жизни. Возможно, это связано с тем фактом, что в этот период времени многих детей переводят на вскармливание коровьим молоком, которое содержит низкий уровень меди. Авторы этой работы рекомендуют использовать в питании детей этой возрастной группы вместо коровьего молока смеси, содержащие медь или специальные медь-содержащие добавки.

Источники меди в рационе детей. Уровень меди в грудном молоке варьирует от 0,4—0,6 мг/л на ранних стадиях лактации, снижаясь постепенно к 2-месячному возрасту до 0,2—0,3 мг/л [17]. В молоке матерей после преждевременных родов уровень меди несколько выше [18]. В грудном молоке медь связана с сывороточными белками (56%), липидами (15%) и в меньшей степени с казеинами

(8%) [19]. Балансовые исследования недоношенных детей, получающих пастеризованное грудное молоко, продемонстрировали отрицательный баланс меди в первые 35 дней жизни и отрицательный баланс цинка в первые 60 дней жизни [20]. Дефицит меди также может развиваться у детей, длительно получающих парентеральное питание.

Современные смеси для доношенных и недоношенных детей обогащены медью в соответствии с потребностями детей. Американская Академия педиатров (1985) и Кодекс Алиментариус рекомендуют содержание меди в детских смесях не менее 60 мкг/100 ккал [21]; Европейский комитет по питанию (ESPGHAN) рекомендует не менее 90 мкг меди/100 ккал [22]. Для смесей, предназначенных для недоношенных детей, содержание меди должно составлять 90—200 мкг/100 ккал [21, 22].

Для обеспечения младенца адекватным количеством меди важно учитывать не только ее содержание в рационе, но и взаимодействие с другими металлами, из которых наибольшее значение придается железу. Использование дополнительного количества железа в рационе грудных детей и обогащение им продуктов питания для детей раннего возраста получило широкое распространение в педиатрической практике. В исследовании F. Haschke и соавт. [5] было показано, что использование смесей, содержащих 11 мг железа на 1 л, приводит к снижению абсорбции меди. Было также показано, что у недоношенных детей, получающих препараты железа, уровень СОД достоверно ниже по сравнению с детьми, не получающими эти препараты. В других исследованиях было выявлено снижение уровня меди и концентрации церулоплазмينا у детей с железodefицитом, получавших препараты железа в течение 2 недель [6].

Исследования на животных показывают, что высокий уровень железа в рационе влияет на всасывание меди тогда, когда в организме имеется низкий или маргинальный уровень меди [23].

Есть данные о конкурентном взаимодействии меди и цинка. Доказано, что терапевтические дозы цинка способствуют развитию дефицита меди [24], а также известно успешное использование препаратов цинка для лечения болезни Вильсона [7].

Учитывая эти взаимодействия, рекомендовано, чтобы молярное соотношение цинка и меди в детской молочной смеси не превышало 20:1 [25].

Селен

Большинство МЭ реализуют свои функции посредством белка, в состав которого они входят. Цинк и медь прикрепляются к белковой молекуле в процессе изменения ее первичной структуры. В отличие от этих МЭ селен инкорпорируется в первичную структуру белковой молекулы в виде аминокислоты — селеноцистеина.

К настоящему времени ученые выделили более 20 селенопротеинов. Наиболее известные и хорошо изученные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Селенопротеины и их функции

Селенопротеины	Функция
Глютатионпероксидаза (4 энзима)	Катаболизм гидроперекисей, структура спермы
Тиоредоксинредуктаза (3 энзима)	Регуляция восстановления тиоловых групп: рециклирование витамина С синтез ДНК
Йодотирониндейодиназа (3 фермента)	Активация T ₄ , инактивация T ₃
Метионинсульфоксид-редуктаза В	Удаление реактивных свободных радикалов через метионин
Селенопротеин W	Антиоксидант
Селенопротеин Р	Транспорт селена, антиоксидант

* по данным [26].

Основная функция селенопротеинов — это предотвращение генерации свободных радикалов и активных форм кислорода. Активность селенопротеинов зависит от адекватного содержания селена в организме.

Посредством селенопротеинов селен влияет на три основных направления клеточных функций — антиоксидантную активность, метаболизм гормонов щитовидной железы и регуляцию активности редуктаз [27]. Эти довольно общие процессы могут определять более специфические функции, как, например, состояние иммунной системы. Селен оказывает многофакторное влияние на состояние иммунной системы, которое зависит от ряда обстоятельств.

Селен, поступающий с питанием, влияет на неспецифический иммунитет (макрофаги) и активность Т- и В-лимфоцитов. У селен-дефицитных лимфоцитов снижена способность к пролиферации, а также снижена способность В-лимфоцитов продуцировать иммуноглобулины. Одно из хорошо изученных влияний дефицита селена на иммунитет — это снижение функциональной активности нейтрофилов. Селен-дефицитные нейтрофилы отличаются сниженной активностью внутриклеточной глютаминпероксидазы (ГПО), что сопровождается снижением бактерицидной активности клеток [28].

Причиной дефицита селена у человека является недостаточное его потребление, что может быть связано с низким содержанием в природных источниках, а также у детей и взрослых, получающих полное парентеральное питание. Основным источником селена в рационе человека и животных являются растения, и содержание селена варьирует в разных географических регионах. Например, в Китае есть регионы с крайне низким содержанием селена в почве, где широко наблюдается эндемическое заболевание, связанное с дефицитом селена — болезнь Кешана — Бека.

Дефицит селена у недоношенных детей. Недоношенные дети входят в группу риска по развитию патологических состояний, связанных с процессами свободнорадикального окисления, таких, как бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, внутрижелудочковые кровоизлияния [29]. Считается, что дефицит селена может играть важную роль в патогенезе этих состояний. В работе G. Lockitch и соавт. [30] представлены данные о достоверном снижении уровня селена у недоношенных детей с заболеваниями легких, не получавших дополнительно селен. При этом у 7 из 16 детей уровень селена в плазме крови был ниже порога чувствительности, то есть ниже 5 мкг/л. В. Darlow и соавт. [31] исследовали 79 недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 г, родившихся в Новой Зеландии — стране с низким уровнем селена в почве. Ему удалось установить, что к концу 1-го месяца жизни у детей на 30% снижался уровень селена в плазме крови, причем это снижение коррелировало с уровнем респираторной заболеваемости. Кроме того, было выявлено высокодостоверное снижение концентрации селена в плазме крови у кислородозависимых детей.

Обеспеченность селеном недоношенных детей.

Работы, проведенные в 80-е годы, показали, что потребление селена у недоношенных детей, получающих смеси, ниже по сравнению с потреблением селена детьми на грудном вскармливании [32]. Имеются довольно противоречивые сведения об обеспеченности селеном новорожденных недоношенных детей. По одним данным, уровень селена в плазме крови у недоношенных детей такой же, как и у доношенных [33]. По другим данным, обеспеченность селеном ниже у недоношенных новорожденных. Однако все исследования подтверждают быстрое снижение уровня селена в плазме крови в течение первых 2 месяцев после рождения [21, 34]. Показано, что у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией уровень селена в плазме крови снижается более быстрыми темпами [35]. В течение длительного времени существовало мнение, что активность ГПО может быть функциональным маркером обеспеченности селеном организма. Однако исследования L. Daniels и соавт. [35] показали, что у недоношенных детей активность ГПО была в большей степени связана с концентрацией кислорода и продолжительностью ИВЛ.

Заболевания, связанные с дефицитом селена, наблюдаются довольно редко у детей грудного возраста, за исключением регионов с тяжелым эндемическим дефицитом и случаев длительного парентерального питания. Тем не менее длительное неадекватное потребление селена может нарушать важные биохимические функции, что предрасполагает к развитию заболеваний, связанных с метаболическим стрессом [21].

Источники селена в питании недоношенных детей. Содержание селена в грудном молоке широко

варьирует. Так, при изучении содержания селена в грудном молоке у женщин, живущих в США, было определено его среднее содержание, равное 18 мкг/л. Максимальный уровень селена в молоке достигал 60 мкг/л [36]. В 1985 г. O. Levander и соавт. [37] представили данные по содержанию селена в грудном молоке у женщин из 6 стран. Содержание селена колебалось от 2,6 мкг/л (при болезни Кешана в Китае) до 283 мкг/л (в эндемичных по селену районах Китая). Молоко женщин после преждевременных родов в Новой Зеландии содержит в среднем 20 мкг/л селена [29]. Этот уровень селена был выше по сравнению со зрелым грудным молоком. Авторы этой работы считают, что адекватное содержание селена связано с увеличенным потреблением кормящими женщинами муки, привезенной из других регионов, поэтому содержащей более высокий по сравнению с местным зерном уровень селена.

Обогащение селеном детских молочных смесей было начато с середины 80-х годов. В 1991 г. R. Huston представил данные о повышении уровня селена в плазме крови у недоношенных детей, получавших в течение 2 недель смесь, содержащую селен в количестве 1,1 мкг/л [38]. Считается, что определение только уровня селена в плазме крови не является достаточным для оценки обеспеченности организма селеном. Помимо этого показателя большинство исследователей считает более достоверным определение активности ГПО [34]. Изучение потребления и статуса селена у 82 недоношенных детей (гестационный возраст 29 недель) показало, что увеличение потребления селена сопровождалось увеличением активности ГПО эритроцитов. Результаты этих исследований позволили авторам предположить, что потребности в селене составляют для недоношенных детей 3—4 мкг/кг/день, и рекомендовать содержание селена в смесях для недоношенных детей в количестве 20—25 мкг/л.

Darlow с соавт. [39] провели большое многоцентровое рандомизированное исследование, целью которого было определить влияние обогащения смеси селеном на клиническое состояние и выживаемость детей массой тела при рождении менее 1500 г, а также провели мета-анализ других исследований этого направления. Результаты анализа свидетельствуют о том, что дополнительное использование селена в питании глубоко недоношенных детей способствует снижению частоты септических осложнений, однако достоверного снижения частоты других осложнений не было выявлено. Тем не менее авторы рекомендуют использовать селен в питании глубоко недоношенных детей [39].

Таким образом, вопрос о потребностях недоношенных детей в селене и содержании селена в смесях для недоношенных окончательно не решен. Однако большинство исследователей рекомендуют обогащать смеси для недоношенных детей селеном в количестве, соответствующем его содержанию в грудном молоке.

1. Hart E.B., Steenbock H., Waddell J. et al. // J. Biol. Chem. — 1928. — Vol. 77. — P. 797—812.
2. Uauy R., Olivares M., Ganzalez M. // A.J. Clin. Nutr. 1998. Vol. 67. — Suppl. — P. 9625S — 9626S.
3. Klotz L., Kronche K., Buchzyk D. et al. // J. Nutr. — 2003. — Vol. 133, № 5 — Suppl. 1. — P. 1448S — 1451S.
4. Levy Y., Zeharia A., Grunebaum M. et al. // J. Pediatr. — 1985. — Vol. 106. — P. 768 — 788.
5. Haschke F., Ziegler E., Edwards B. et al. // J. Ped. Gastroent. Nutr. 1986. Vol. 5. — P. 768 —773.
6. Barclay S.M., Aggett P.J., Lloyd D.J. et al. // Ped. Res.— 1991. — Vol. 29. — P. 297— 301.
7. Polberger S., Fletche M., Graham T. et al. // J. Ped. Gastoent. Nutr. 1996. Vol. 2. — P. 134 —143.
8. Aggett P.J. // Clin. Perinat. — 2000. — Vol. 27. — P. 119 —129.
9. Beshegetoor D., Hambridge M. // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 67. — Suppl. — 1017S — 1021S.
10. Widdowson E.M., Southgate D.A., Hey E. Fetal growth and body composition: In Perinatal Nutrition. // Ed. Lindblad B.S. — N.Y. 1988. — P. 3 —14.
11. Ehrenkranz R.A., Gettner P.A., Nelli C.M. et al. // Ped. Res. — 1989. — Vol. 26. — P. 298 —307.
12. Olivares M., Araya M., Uauy R. // J. Ped. Gastr. Nutr. — 2000. — Vol. 3192. — P. 102 —111.
13. Turnlund J.R., Keyes W.R., Anderson H.L. et al. // Am. J. Clin. Nutr. 1989. — Vol. 49. — 870—878.
14. Cordano A. // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 67, № 5. — Suppl. — 1012S —1016S.
15. Phylactos A.C., Leaf A.A., Costeloe K. et al. // Acta Pediatr. — 1995. — Vol. 84. — P. 1421—1425.
16. L'Abbe M.R., Friel J.K. // Ped. Res. — 1992. — Vol. 32. — P. 183 —188.
17. Casey C.E., Hambridge K.M., Neville M.C. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1985. — Vol. 41. — P. 1193 — 2000.
18. Mendelson R.A., Anderson G.H., Bryan M.H. // Early Hum. Devel. 1982. Vol. 6. — P. 145 —151.
19. Lonnerdal B. // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 67. — 1046S — 1053S.
20. Airede A.K. // East. Afr. Med. J. — 1993. — Vol. 70, № 7. — P. 441— 444.
21. Klein C. Nutritional requirements for preterm infant formulas. — LSRO, Center for the Food Safety and Applied Nutrition FDA, 2001.
22. ESPGHAN Committee on Nutrition of the preterm infants Nutrition and feeding of preterm infants. // Acta Ped. Scand. — 1987. — Vol. 80. — Suppl. — P. 887— 896.

23. Johnson M.A., Murphy C.L. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1988. — Vol. 47. — P. 96 —101.
24. Botash A.S., Nasca J., Dubowy R. et al. // *Am. J. Dis. Child.* — 1992. — Vol. 146. P. 709 —711.
25. Hambridge K.M. // *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy.* / Ed. Lebenthal E. — 2nd ed. — N.Y., 1989. — P. 393 — 401.
26. Burk R.F., Hill K.E., Motley A.K. // *J. Nutr.* — 2003. — Vol. 133, № 5. — Suppl. 1. — 1517S — 1520S.
27. McKenzie R.C., Arthur J.R., Beckett G. // *Antiox. Redox. Signal.* 2002. — Vol. 4. — P. 339 —351.
28. McKenzie R.C., Rafferti T.S., Arthur J.R. // *Nutrition and immune function.* / Eds. Calder P., Field C., Gill N. — Oxford, 2002. — P. 229 —250.
29. Sluis K.B., Darlow B.A., George P.M. et al. // *Pediatr Res.* — 1992. — Vol. 32, № 2. — P. 189— 194.
30. Lockitch G., Jacobson B., Quigley G. et al. // *J. Pediatr.* 1989. — Vol. 114, № 5. — P. 865 — 867.
31. Darlow B.A., Inder T.E., Graham P.J. et. al. / *Pediatrics.* — 1995. — Vol. 96, № 21. P. 314 —319.
32. Smith A.M., Picciafno M.F., Milner J.A. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1982. — Vol. 35. — P. 521— 526.
33. Daniels L., Gibson R., Simmer K. // *Acta Ped.* — 1997. — Vol. 86. — P. 281 — 288.
34. Tyrala E.E., Borschel M.W., Jacobs J.R. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1996. — Vol. 64. — P. 860 — 865.
35. Daniels L., Gibson R., Simmer K. // *J. Ped. Gastr. Nutr.* — 1998. — Vol. 26. — P. 263 —268.
36. Shearer T.R., Hadjimarcos D.M. // *Arch. Environ. Health.* — 1975. — Vol. 30. — P. 230 —233.
37. Levander O.A., Burk R.F. // *Present Knowledge in Nutrition.* / Eds. Ziegler E.E., Filer L.I. — 7th ed. — Washington, 1996. — P. 320 —328.
38. Huston R.K., Jelen B.J., Vidgoff J. // *J. Parent. Enter. Nutr.* — 1991. — Vol. 15. — P. 556 — 559.
39. Darlow B., Austin N. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — Vol. 4. — CD 003312.