На правах рукописи

ОКУНЕВА МАРГАРИТА ВАЛЕРЬЕВНА

НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС И ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РОСТА НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

14.01.08 – педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2018

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор РАН **Беляева Ирина Анатольевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Городская детская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы

Чубарова Антонина Игоревна

доктор медицинских наук, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дегтярева Анна Владимировна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » 2018 года в часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 119991, Москва, Ломоносовский проспект 2, строение 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект 2, строение 1 и на сайте организации http://www.nczd.ru

Автореферат разослан « » _____2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН **Ирина Валериевна Винярская**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рациональное питание является важным фактором, обеспечивающим здоровье ребенка, его адекватный рост и гармоничное развитие, высокий уровень иммунологической защиты. Особое значение имеет питание новорожденных и детей первого года жизни, учитывая важность данного этапа онтогенеза для формирования различных органов и систем, закладки фундамента здоровья ребенка в будущем (de Onis M, 1998, Black RE et al., 2008, Bhutta ZA et al., 2008, ESPGHAN Committee on Nutrition, 2010, ВОЗ, 2004, 2010, 2013, 2014, Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ, 2010 г).

В последние годы появились исследования, свидетельствующие о важной роли метаболических сдвигов на ранних этапах онтогенеза человека в развитии отдаленных метаболических нарушений, таких как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, аллергические заболевания (Huxley R, 2007, Lapillonne A, 2014, Alexander BT, 2015, Blake-Lamb TL, 2016, Kopec G, 2017, Polinski KJ, 2017).

Сформулирована концепция DOHAD (developmental origins of health and disease), согласно которой уровень здоровья и риск некоторых заболеваний у взрослых закладываются во внутриутробном периоде и в первые месяцы постнатальной жизни (Gluckman, P.D. et al. 2008, Lin Y-J., 2018). Эти возрастные этапы представляют собой критические окна, во время которых разнообразные действующие факторы могут, как увеличить, так и снизить риск отдаленных заболеваний (Symonds ME, et al., 2007). К таким программирующим факторам относятся факторы окружающей среды и прежде всего – факторы питания беременной женщины и новорожденного ребенка (Rooney K., 2011, Kaar LJ,2014).

Реализация программирования осуществляется через изменение экспрессии генов, обеспечивающих, в частности, продукцию инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1, соматомедина-с), инсулина, соматотропина, а также их рецепторов (Giapros VI, 2012, Griffin IJ, 2012). Согласно концепции «бережливого фенотипа» антропометрические показатели плода и новорожденного непосредственно связаны с уровнем циркулирующего инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1); при этом дети, родившиеся маловесными, имеют значительно более низкие уровни ИФР-1, чем новорожденные с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту (ГВ) (Hawkes CP, 2015, Hellström, A, 2016). Последующее нарастание уровня ИФР-1 может стимулировать адипогенез, что приводит к повышению риска ожирения у ребенка, который имел недостаточность внутриутробного питания (Malamitsi-Puchner A, 2007, Hansen-Pupp I, 2011, Larnkjær A, 2012, Patel N, 2018)

Особую группу риска метаболических нарушений представляют недоношенные дети с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), поскольку у них недостаточно активна постнатальная репликации мышечной ткани; догоняющий рост у этих младенцев стимулирует образование избыточного количества жировой ткани, более центральный характер ее распределения, и более низкую мышечную массу тела в раннем детстве и зрелом возрасте, что

способствует развитию инсулинорезистентности и метаболических нарушений (Dulloo AG, 2006, Valūniene M, 2009).

Все это определяет необходимость дальнейшего изучения становления гормональной регуляции и темпов физического развития недоношенных детей с задержкой внутриутробного роста, а также долгосрочных последствий особенностей раннего онтогенеза нутритивных процессов у этих пациентов во взаимосвязи с характером вскармливания.

Степень разработанности темы

При изучении научной литературы, посвященной проблеме физического развития недоношенных детей и гормональной регуляции пластических процессов у них, выявлена недостаточная освещенность особенностей этих процессов у недоношенных младенцев, родившихся с ЗВУР.

Современная практика нутритивной поддержки недоношенных новорожденных, основанная на принципе ранней форсированной дотации нутриентов, направлена на достижение внутриутробных темпов роста (ESPGHAN Committee on Nutrition, 2010). Эта практика продемонстрировала успешность в улучшении нервно-психического развития, в то же время недоношенные дети имели более высокий уровень ожирения по достижению возраста доношенности по сравнению с их родившимися в срок сверстниками, и высокий риск метаболического синдрома в более позднем возрасте (Ehrenkranz RA. Et al., Latal-Hajnal B, et al., 2003, Ibanez L, et al., 2006, Tinnion R, et al., 2014). В настоящее время, изучается «неонатальная дилемма» между медленным ростом в раннем возрасте и риском нарушений оптимального нервно-психического развития, с одной стороны, и быстрым догоняющим ростом и риском метаболического синдрома в дальнейшем – с другой стороны (Finken MJ, et al., 2006, Roggero P, et al., 2008, Johnson MJ, et al., 2012). Механизмы влияния увеличенной скорости роста в младенчестве на риск развития ожирения в дальнейшем еще до конца не установлены. В настоящее время проверяется несколько оригинальных гипотез. Так, установлено, что избыточное питание в раннем младенчестве нарушает экспрессию рецепторов инсулина, формируют инсулинрезистентное состояние, что в сочетании с нарушением сигнальных путей действия лептина приводит к гиперлептинемии и гиперинсулинемии на периферии (Savino F, et al. 2005). Кроме того, первые недели жизни являются критическим окном развития гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в частности в развитии ядер мозга, ответственных за регуляцию аппетита и потребления пищи (Fukami T. et al., 2012)

Таким образом, у детей с внутриутробной гипотрофией недостаточно изучены взаимодействия генетических и средовых факторов в определении направленности метаболических сдвигов; не разработаны алгоритмы профилактики отсроченных патологических состояний – прежде всего путем персонификации способов вскармливания.

Цель исследования:

Изучение динамики пластических процессов на первом году жизни у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного роста, для разработки стратегии персонифицированного вскармливания.

Задачи исследования

1. Определить особенности физического развития и состава тела у недоношенных детей по достижению ими постконцептуального возраста 38-42 недель («возраста доношенности») в зависимости от гестационного возраста и наличия / отсутствия задержки внутриутробного развития.
2. Провести сравнительную оценку гормонов регуляции роста у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и без нее по достижении ими постконцептуального возраста 38-42 недель.
3. Установить особенности взаимосвязи гормональной регуляции и состава тела у недоношенных детей по окончании неонатального периода в зависимости от вида вскармливания.
4. Оценить динамику физического развития, состава тела и становления гормональной регуляции у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, на протяжении первого года жизни в зависимости от гестационного возраста.
5. Разработать подходы к индивидуализации стартового вскармливания недоношенных младенцев в зависимости от нутритивного и гормонального статуса при рождении и их последующей динамики.

Научная новизна

Впервые установлено, что по достижении возраста доношенности показатели физического развития и пластические процессы недоношенных детей, родившихся с ЗВУР, отличаются от таковых у недоношенных, масса тела при рождении у которых соответствует гестационному возрасту. По достижении постконцептуального возраста 38-42 недели у недоношенных с ЗВУР выявлены меньшие показатели массы тела при одинаковом высоком удельном весе жировой массы в составе тела.

У недоношенных младенцев с ЗВУР впервые в России в раннем постнатальном онтогенезе выявлены более высокие показатели инсулина, кортизола, инсулиноподобного фактора-1 и с-пептида, чем у недоношенных детей без ЗВУР, при сниженных показателях соматотропного гормона.

Впервые представлены взаимосвязи между процентным содержанием жировой массы тела в составе тела, инсулином, инсулиноподобным фактором-1 и с-пептидом и видом вскармливания недоношенных детей в неонатальном периоде – наиболее высокие уровни этих показателей выявлены у детей с ЗВУР на искусственном вскармливании.

Проведено сравнительное проспективное изучение динамики физического развития и состава тела у недоношенных с ЗВУР и без ЗВУР на первом году жизни. Впервые установлено, что к корригированному возрасту (КВ) 3 месяца имеет место снижение темпов роста у недоношенных с ЗВУР и гестационным возрастом < 34 недель по сравнению с детьми, чей гестационный возраст ≥34 недели, у которых установлен «скачок роста», сочетающийся с нарастанием удельного веса жировой ткани в составе тела. В то же время к достижению 6 месяцев корригированного возраста отмечено сближение темпов роста недоношенных

различного гестационного возраста вне зависимости от наличия ЗВУР, и эта тенденция сохраняется до конца первого года жизни.

Впервые выявлено, что в корригированном возрасте 6 месяцев наиболее высокий удельный вес жировой ткани – более 25% – отмечается у недоношенных детей с ЗВУР и гестационным возрастом ≥ 34 недели, что связано с предшествующим «скачком роста», обусловившим избыточную анаболическую направленность гормонально-метаболических процессов как важную характеристику общего онтогенетического механизма догоняющего роста.

Феномен скачкообразного догоняющего роста у недоношенных детей с ЗВУР в раннем онтогенезе ответственен за повышенный риск отдаленных метаболических расстройств. Установлена особая значимость возрастного этапа от момента рождения до 3 месяцев КВ у недоношенных детей с ЗВУР как «критического окна», в период которого осуществляется метаболическое программирование. В то же время в корригированном возрасте 6 месяцев (период введения прикорма) значимых гормональных сдвигов не зарегистрировано, что позволяет считать этот временной этап не связанным с догоняющим ростом.

Впервые установлены особенности физического развития и эндокринной регуляции роста недоношенных детей во втором полугодии жизни; выявлена их взаимосвязь с исходными показателями физического развития, наличием/отсутствием ЗВУР и характером вскармливания пациентов в периоде новорожденности.

Получены новые данные, позволяющие определить рациональную стратегию оптимизации вскармливания недоношенных детей, в том числе родившихся с ЗВУР, в раннем постнатальном онтогенезе.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования определены важные характеристики динамики пластических процессов у недоношенных младенцев с ЗВУР, наличие которой является маркером стартовой нестабильности гормонально-метаболической адаптации у незрелых новорожденных; установлены различные темпы постнатального роста на протяжении первого года жизни в зависимости от срока гестации. Выявлены гормональные сдвиги, сопряженные с избыточным накоплением жировой ткани у младенцев, рожденных преждевременно, что может являться функциональным механизмом метаболического программирования отдаленных сомато-эндокринных нарушений.

Для практического здравоохранения подтверждена значимость грудного вскармливания (материнским или донорским молоком) для недоношенных детей с ЗВУР, как относящихся к группе высокого риска нарушений нутритивного статуса. Установлена важность динамического мониторинга физического развития недоношенных младенцев с использованием современных оценочных шкал. Показана целесообразность внедрения в клиническую практику неинвазивного метода контроля характера пластических процессов у детей первых месяцев жизни – оценки состава тела методом воздушной плетизмографии, что позволяет определить индивидуализированные стратегические направления коррекции вскармливания недоношенных

младенцев: возможная избирательная фортификация грудного молока для недоношенных с ЗВУР ≥ 34 недель гестации. Это позволит обеспечить адекватный догоняющий рост у этих младенцев и предупредить возможные отсроченные метаболические нарушения.

Методология и методы исследования

При выполнении настоящей исследовательской работы были изучены и проанализированы данные отечественных и иностранных источников, касающиеся проблем нутритивного статуса, а также динамики сомато-физического развития у недоношенных детей, родившихся с ЗВУР. Особое внимание уделялось проблеме вскармливания таких младенцев в раннем неонатальном периоде и после выписки из стационара, особенностям нарастания массо-ростовых показателей в разные периоды времени, гормональной регуляции пластических процессов. Для оценки параметров физического развития использовались современные центильные шкалы; проводился расчет пищевых рационов (белково-энергетическая ценность), изучался состав тканей тела методом воздушной плетизмографии. В работе осуществлялось длительное проспективное наблюдение 155 недоношенных детей (с ЗВУР и без ЗВУР). Проводился учет клинико-анамнестических данных, лабораторных и инструментальных методов исследования. Статистическая обработка полученных данных выполнена методами вариационной статистики, включающими расчеты показателей средних величин, их квартильные разбросы, корреляционный анализ и описательные статистики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Темпы физического развития недоношенных детей, родившихся с ЗВУР, зависят от степени зрелости к моменту рождения и этапа постнатального онтогенеза.
2. Состав тела недоношенного ребенка с ЗВУР меняется на протяжении первого года жизни в зависимости от стартовых условий (срок гестации, характер вскармливания) и связан с динамикой постнатального роста.
3. Колебания уровней гормонов, обеспечивающих анаболические процессы, и связанные с особенностями вскармливания, определяют индивидуальные характеристики физического развития и состава тела у недоношенных с ЗВУР.
4. Наибольший дисбаланс метаболических и гормональных процессов, приводящий к увеличению в составе тела жировой массы, наблюдается у недоношенных детей, особенно родившихся с ЗВУР, с момента рождения до трех месяцев жизни, что позволяет считать этот период раннего постнатального онтогенеза важным критическим окном метаболического программирования.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения патологии новорожденных детей, лаборатории питания здорового и больного ребенка, отделения хирургии новорожденных, отделения патологии раннего детского возраста Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также

используются в учебном процессе кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Степень достоверности результатов исследования

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается выбором релевантного дизайна исследования, соответствующего поставленным задачам на этапе планирования, репрезентативной выборкой пациентов, использованием методологических стандартов научно-обоснованной медицинской практики, современных информативных методов лабораторного и инструментального обследования, адекватных методов анализа и статистической обработки данных, а также соответствием полученных результатов сведениям по рассматриваемой проблеме, опубликованным в независимых источниках.

Апробация работы

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на II Конференции студентов и молодых ученых ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России «Педиатрические чтения» (Москва, 2016), European Meeting «Nutrition of Preterms and further preventive nutritional aspects» (Швейцария, Лозанна, 2016), 8-й Европейском Конгрессе педиатров EUROPAEDIATRICS-2017 (Бухарест, Румыния, 2017), XVIII Конгрессе и XX Съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017, 2018), 7th International Conference on Clinical Neonatology (Турин, Италия, 2018).

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 4 работах, включая 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора

Автором лично выполнена основная работа на всех этапах диссертации: анализ литературных источников и подготовка обзора литературы, постановка цели и задач исследования, определение методов, позволяющих точно решить поставленные задачи, осуществление клинического наблюдения, статистическая обработка полученных данных и их интерпретация. В работах, опубликованных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия автора 90%.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, двух глав собственных исследований, главы обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 154 источника, из них 102 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 24 графиками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Научная работа выполнена в отделении патологии новорожденных детей (руководитель – д.м.н. Беляева И.А.), централизованной клинико-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Семикина Е.Л.) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей" Минздрава России (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко).

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Информированное согласие на участие пациента в исследовании подписывалось его родителями или законными представителями.

Дизайн исследования – проспективное когортное наблюдение, включающее 2 этапа с последовательным решением задач от этапа к этапу, с промежуточными и итоговыми оценками результатов (рис. 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования.

На I этапе исследования проводилось перекрестное исследование оценки изменения показателей физического развития, состава тела и гормонального статуса (инсулин, ИФР-1, СТГ, С-пептид, кортизол) у 58 недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, при достижении ими постконцептуального возраста (ПКВ) 38-42 недели (срока доношенности) и сравнение этих показателей с аналогичными у 140 недоношенных детей, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (рис. 1).

Критерии включения: одноплодная беременность, роды до истечения 37 недели гестации, масса тела при рождении менее или более 10-го перцентиля для соответствующего гестационного возраста в соответствии с диаграммами роста Фентона. Критерии исключения: наличие пороков развития, генетической и хромосомной патологии, тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний (сепсис, некротизирующий энтероколит), а также бронхолегочная дисплазия (определяемая использованием дополнительного кислорода в 36 недель ПКВ), внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени и перивентрикулярная лейкомаляция.

На втором этапе работы было проведено нерандомизированное контролируемое проспективное когортное клиническое исследование динамики антропометрических индексов, гормонального статуса и состава тела у 155 недоношенных детей. После выписки из стационара, дети продолжали обследоваться амбулаторно в декретированные сроки 3, 6 и 12 месяцев КВ в консультативно-диагностическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (главный врач – к.м.н. Геворкян А.К.). Включенные в исследование дети были распределены на группы в зависимости от соответствия/несоответствия массы при рождении сроку гестации (наличие/отсутствие ЗВУР) (n = 75 – недоношенные дети без ЗВУР, n = 80 – недоношенные дети с ЗВУР) и по гестационному возрасту (ГВ): пациенты с ЗВУР и ГВ < 34 нед (n = 38), пациенты с ЗВУР и ГВ ≥ 34 нед (n = 42) (рис. 1).

На каждом из этапов проводились следующие исследования:

1. Изучение антропометрических показателей (масса и длина тела, окружность головы и их z-оценки) при рождении и в установленные декретированные сроки: а) по шкале Фентона (с рождения до достижения 49 недель постконцептуального возраста), б) по шкале Anthro, ВОЗ, 2009 – с 50 недель постконцептуального возраста до достижения недоношенными детьми 12 месяцев корригированного возраста. Младенцы с массой тела при рождении больше 10-й перцентили для гестационного возраста, согласно диаграммам Фентона, были классифицированы как соответствующие гестационному возрасту, с массой тела менее 10-й перцентили – как пациенты с ЗВУР; в совокупности с установленным антенатально диагнозом на основании ультразвуковых данных несоответствия массы тела плода гестационному возрасту в 2-х последовательных измерениях в сроки > 22 недель гестации.

2. Диетологические исследования. Ежедневно до выписки из стационара проводился расчет белков и калорийности. Суточный объем питания рассчитывался калорийным методом в соответствии с энергетическими потребностями недоношенного ребенка на фактическую массу тела. Вскармливание недоношенных детей проводилось в соответствии с рекомендациями ESPGHAN (2010), дотация белком для детей с массой тела 1-1,8 кг составляла 3,5-4 г/кг/сут. При достаточной лактации у матери новорожденные дети находились на вскармливании грудным молоком, недоношенным детям с ГВ <34 недель и массой тела при рождении <1800 г проводилось фортификация грудного молока обогатителем, который вводился постепенно до необходимого количества, содержащего 1 г белка и 17,4 ккал на 100 мл грудного молока. Недоношенные дети с массой тела при рождении ≥1800 г получали необогащенное материнское молоко. При его отсутствии назначалась специализированная адаптированная молочная смесь; для пациентов с массой тела при рождении <1800 г назначали молочную смесь, содержавшую 2,6 г белка/79 ккал/100 мл, для детей с массой тела ≥1800 г – 2,0 г белка/74 ккал/100 мл.

После выписки из стационара и до четвертого месяца постконцептуального возраста младенцы получали материнское грудное молоко и/или обогащенную питательными веществами молочную смесь (2,0 г белка/74 ккал/100 мл) и не получали никаких других продуктов. С 4–6 месяцев и до достижения 12 месяцев корригированного возраста, назначались продукты прикорма в соответствии с рекомендациями наблюдающего педиатра.

Содержание белка и энергии в грудном молоке рассчитывали в соответствии с представленными в современных публикациях данными нутритивной ценности грудного молока в разные периоды лактации (Gidrewicz DA, Fenton TR, 2014). При расчете пищевой ценности продуктов прикорма учитывали информацию, содержащуюся в этикетной надписи.

3. Определение состава тела методом воздушной плетизмографии на аппарате PEA POD, LMi, USA. Определяемые параметры состава тканей тела: Fat Free Mass (FFM) – абсолютное количество безжировой (тощей) массы тела, кг; % Fat Free Mass – относительное количество безжировой (тощей) массы тела, %; Fat mass (FM) – абсолютное количество жировой массы, кг, % Fat mass – относительное количество жировой массы, %.

4. Определение уровней гормонов роста – инсулина, С-пептида, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), соматотропного гормона (СТГ), кортизола. Определение концентрации гормонов имело единую методологию – конкурентный хемилюминисцентный магнетический иммуноанализ (CMIA) с использованием в качестве твердой фазы флуоресцентных меченых микрочастиц на платформе двулучевого лазерного анализатора Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США).

5. Определение скорости роста осуществлялось по формуле для расчета экспоненциальной модели роста: СР = [1000 x ln Wn / W1]/ (Dn – D1), где

СР – скорость роста, W – масса тела в граммах, D – день, 1 – начало временного интервала, n – конец временного интервала в днях.

В качестве W1 выступала масса тела при рождении, Wn – масса тела при выписке из стационара, D1 – первый день жизни или сутки восстановления массы тела при рождении, Dn – сутки, на которые ребенок выписался из отделения.

6. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета компьютерных программ «STATISTICA 6.0», «Microsoft Excel 2.0», «SPSS Statistics 24». При использовании параметрической статистики вычислялись средняя арифметическая величина, средняя арифметическая ошибка, среднее квадратичное отклонение. Для выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, в качестве описательной статистики использовались медиана и квартили. Для определения взаимосвязей между средними показателями исследуемых групп использовались параметрический и непараметрический методы (t-критерии Стьюдента и Манна-Уитни, соответственно), для оценки различий дискретных переменных – метод $\chi 2$, критерий Пирсона, точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования проанализирована динамика пластических процессов у недоношенных пациентов по достижении ими 38-42 недель ПКВ (возраста доношенности): 1 группа (n = 140, ГВ = 33,40 [25,00 – 36,90] недель) – недоношенные, родившиеся без ЗВУР, 2 группа (n = 58, ГВ = 34,45 [32,00 – 36,00]) – недоношенные дети, родившиеся с ЗВУР. Показатели физического развития у пациентов сравниваемых групп при рождении имели статистически значимые достоверные различия ($p<0,001$) (рис. 2).

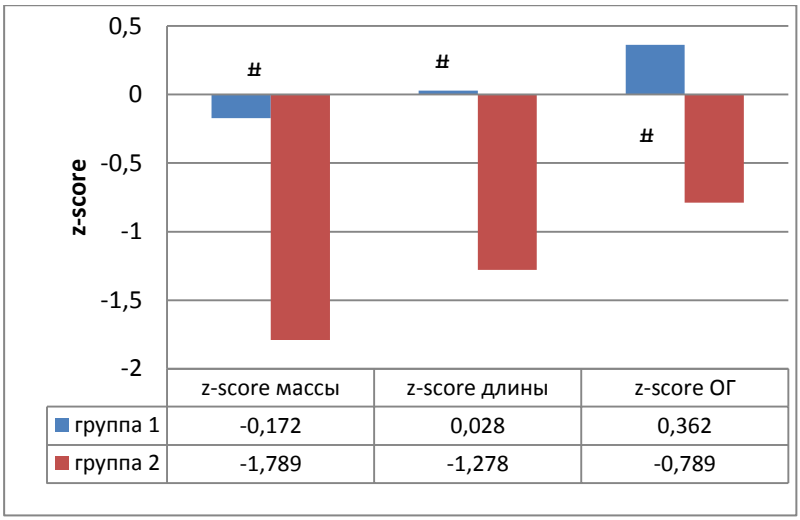


Рисунок 2. Показатели физического развития детей исследуемых групп при рождении
- различия статистически значимы со 2 группой, p < 0,001

При достижении возраста доношенности у недоношенных детей с ЗВУР показатели массы, длины тела, окружности головы и их z-оценки имели статистически меньше значения в сравнении с недоношенными с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (p<0,001). Изучение показателей состава тела выявило также меньшее содержание безжировой и жировой массы в группе недоношенных детей, родившихся с ЗВУР (табл. 1).

Таблица 1. Антропометрические показатели и состав тела у недоношенных детей при достижении 38-42 недель ПКВ

Показатели	Недоношенные без ЗВУР n = 140	Недоношенные с ЗВУР n = 58
ПКВ, нед.	38,96 [34,00 – 57,30]	40,02 [36,4 -57,3]
Масса тела, г	2,917# [2,024 – 6,390]	2,492 [1,636 – 5,715]
Масса тела, Z-оценка	-1,093# [-2,50 – 12,60]	-2,511 [-5,2 – (-0,60)]
Длина тела, см	49,047# [43,50 – 67,00]	47,178 [41,00 – 61,00]
Длина тела, Z-оценка	-0,470# [-2,60 – (-2,20)]	-1,78 [-5,7 – (-0,00)]
Окружность головы, см	33,830# [29,00 – 142,00]	33,56 [31,00 – 42,00]
Окружность головы, z-оценка	-0,418# [-2,80 – 12,30]	-0,879 [-2,80 –1,60]
Fat mass, кг	0,470# [-0,024 – 1,737]	0,38 [0,11 – 1,27]
Fat mass, %	14,871# [1,00 – 32,30]	14,757 [5,80 – 25,10]
FFM, кг	2,44# [1,72 – 4,89]	2,108 [1,38 – 4,50]

- различия статистически значимы со 2 группой, p < 0,001

Таблица 2. Гормональный статус у недоношенных детей при достижении 38-42 нед ПКВ

Показатели	Недоношенные без ЗВУР n = 140	Недоношенные с ЗВУР n = 58
С-пептид, нг/мл	1,299# [0,38 – 3,13]	1,412 [0,61 – 1,92]
Инсулин, мкЕд/мл	9,248# [1,05 – 49,42]	11,908 [3,14 – 30,54]
Кортизол (нмоль/л)	191.8 # [129.7–436,1]	215,8 [135,6–418,1]
СТГ, нг/мл	8,641# [1,17 – 24,95]	7,632 [2,71 – 13,52]
ИФР-1, нг/мл	83,477# [40,98 – 126,90]	88,608 [76,58 – 98,24]

- различия статистически значимы со 2 группой, p < 0,001

Исследование гормонов выявило более высокий уровень инсулина (11,908, мкЕд/мл) и ИФР-1 (88,608, нг/мл) у недоношенных детей с ЗВУР, p<0,001. Высокое содержание С-пептида у них подтверждает интенсивную продукцию инсулина. В то же время уровни СТГ были ниже также в группе пациентов с ЗВУР (p<0,001). Кортизол, обладая антагонистическим действием в отношении СТГ на синтез белка, сгорание жира и линейный рост, был выше у пациентов с ЗВУР (p<0,001) (табл. 2). Таким образом, у пациентов с ЗВУР пластические процессы в неонатальном периоде характеризуются выраженной направленностью к усилению адипонеогенеза.

Дальнейший анализ пластических процессов проводился отдельно для каждой группы пациентов – изучалась зависимость исследуемых показателей от характера вскармливания детей в неонатальном периоде. Пациенты каждой группы были разделены на три подгруппы в зависимости от вида вскармливания: получавшие грудное молоко, обогащаемое по показаниям (ГМ), специализированную молочную смесь (МС) и смешанное вскармливание (ГМ + МС).

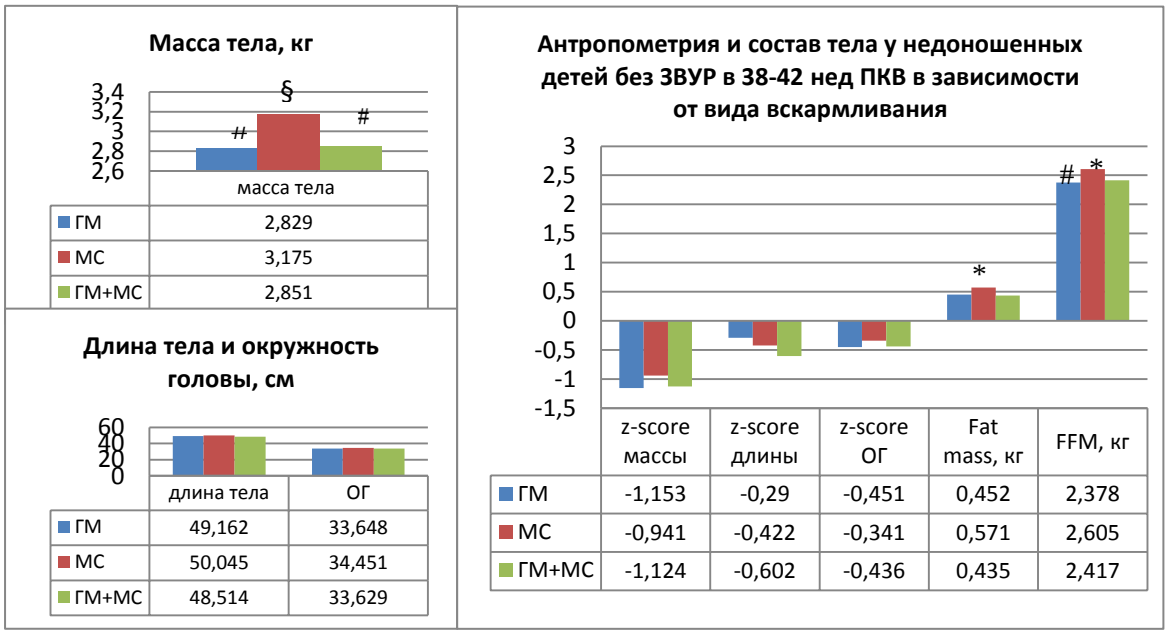


Рисунок 3. Антропометрические показатели и состав тела у недоношенных детей без ЗВУР в 38-42 недели ПКВ в зависимости от вида вскармливания

Таблица 3. Гормональный статус у недоношенных детей без ЗВУР в 38-42 недели ПКВ в зависимости от вида вскармливания.

	ГМ n = 46	МС n = 45	ГМ + МС n = 49
С-пептид, нг/мл	1,083 [0,380 – 3,130]	1,628*§ [0,820 – 3,110]	1,219 [0,710 – 2,270]
СТГ, нг/мл	10,596 [4,94 – 22,31]	3,808*§ [1,17 – 7,39]	10,177 [1,96 – 24,95]
ИФР-1, нг/мл	71,076#§ [40,98 – 104,90]	98,871* [70,66 -126,90]	81,88 [48,36 – 126,90]
Инсулин, мкЕд/мл	8,409#§ [2,22 -9,42]	10,491* [3,68 – 22,68]	9,255 [1,05 – 11,19]

Различия статистически значимы: * - с 1-ой подгруппой, # - со 2-ой подгруппой, § - с 3-ей подгруппой (p<0,001)

Как представлено на рисунке 3, недоношенные дети без ЗВУР и получавшие для вскармливания специализированную МС, при достижении 38-42 недель ПКВ имели достоверно более высокие показатели массы тела и жировой массы в составе тела (p<0,001). Уровни ИФР-1, инсулина, С-пептида были наибольшими, а СТГ наименьшими у пациентов, получавших специализированную молочную смесь в сравнении с детьми на грудном вскармливании (табл.3).

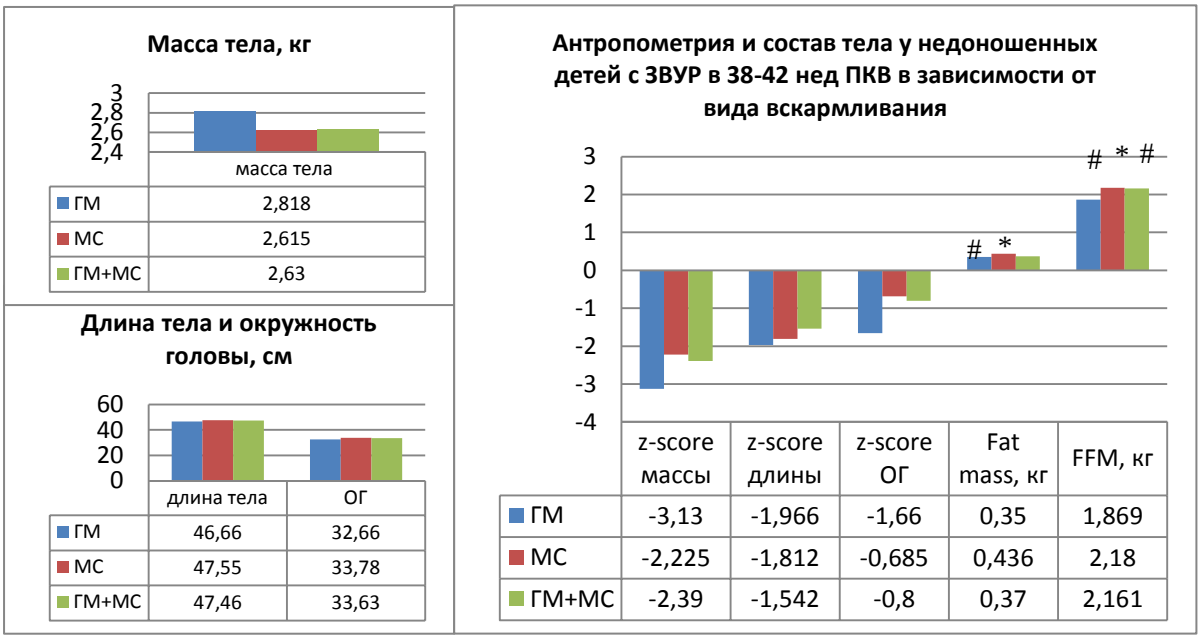


Рисунок 4. Антропометрические показатели и состав тела у недоношенных детей с ЗВУР в 38-42 недели ПКВ в зависимости от вида вскармливания

Исследуя влияние различных видов вскармливания на массо-ростовые показатели у недоношенных детей, родившихся с ЗВУР, мы не выявили достоверные различия ни по одному из показателей, однако в составе тела у детей, получавших специализированную молочную смесь выявлено достоверно более высокое содержание, как абсолютного, так и относительного количества жировой массы (p<0,05) по сравнению с пациентами на грудном вскармливании (рис. 4).

Таблица 4. Гормональный статус у недоношенных детей с ЗВУР в 38-42 недели ПКВ в зависимости от вида вскармливания.

	ГМ n = 20	МС n = 20	ГМ + МС n = 18
С-пептид, нг/мл	0,83# [0,61 – 1,05]	1,71* [1,50 – 1,92]	1,680 [1,45 - 1,86]
СТГ, нг/мл	7,71# [2,71 -9,71]	7,14* [6,715 – 7,581]	5,521 [3,13 -7,01]
ИФР-1, нг/мл	76,58# [54,76 – 60,20]	89,80* [85,42 – 94,19]	88,24 [76,50 – 90,76]
Инсулин, мкЕд/мл	4,00# [3,14 – 4,86]	10,97* [10,16 – 11,92]	9,54 [8,75 – 10,14]

Статистически значимые различия: * - с 1-ой группой, # - со 2-ой группой, § - с 3-ей группой $p < 0,05$

Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении инсулина, ИФР-1 и С-пептида – эти показатели были достоверно выше у детей, вскармливаемых молочной смесью, по сравнению с пациентами, получавшими грудное молоко (табл. 4).

Таким образом, на I этапе исследования установлено, что ранний постнатальный рост (до достижения возраста доношенности) недоношенных детей с ЗВУР сопряжен с более высокими уровнями инсулина, ИФР-1 и С-пептида по сравнению с недоношенными, родившимися без задержки внутриутробного роста, в то время как уровень гормона роста у недоношенных с ЗВУР при сравнении с детьми без ЗВУР достоверно снижен. Обнаруженные разнонаправленные соотношения уровней исследуемых гормонов у недоношенных детей с ЗВУР свидетельствуют о сдвиге метаболических процессов на фоне стартового вскармливания у них в сторону усиления адипонеогенеза. Наиболее отчетливая разница содержания исследованных гормонов, коррелирующая с наиболее высоким удельным весом жировой массы в составе тела, обнаружена у недоношенных детей с ЗВУР на искусственном вскармливании. Противоположная сомато-эндокринная направленность в процессе раннего постнатального роста выявлена у недоношенных детей с ЗВУР, вскармливаемых грудным молоком. При отсутствии значимых статистических различий в антропометрических показателях по сравнению с детьми, получавшими молочные смеси, состав тела у них характеризовался меньшим содержанием жировой ткани при нормальных показателях инсулина, С-пептида, ИФР-1 и СТГ, что позволяет утверждать, что нутритивный статус недоношенных детей с ЗВУР, получавших грудное молоко, является наиболее оптимальным.

У детей обеих групп была исследована скорость роста в периоде новорожденности. Определена более высокая скорость у недоношенных без ЗВУР (12,7 [11,2 – 13,4] г/кг/сут), чем у недоношенных с ЗВУР (10,7 [8,57 – 13,15] г/кг/сут), причем у последних была обнаружена достоверная прямая корреляция скорости роста с накоплением жировой массы в возрасте доношенности (рис. 5), что может быть объяснено недостаточным для этих младенцев поступлением белка, которое обеспечивалось в соответствии с общепринятыми рекомендациями для недоношенных детей.

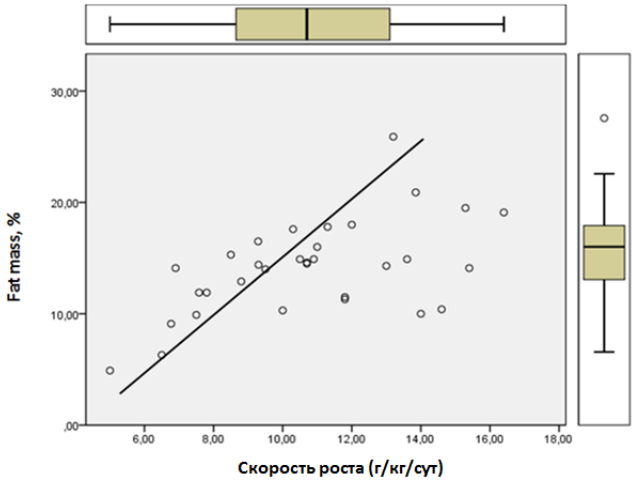


Рисунок 5. Корреляционная взаимосвязь удельного веса жировой массы в составе тела недоношенных детей с ЗВУР при достижении возраста доношенности со скоростью роста.

На втором этапе проведено нерандомизированное контролируемое проспективное когортное клиническое исследование динамики антропометрических параметров и состава тела у 155 недоношенных младенцев на протяжении первого года жизни: в возрасте доношенности (38-42 недели ПКВ), в корригированных возрастах 3, 6 и 12 месяцев.

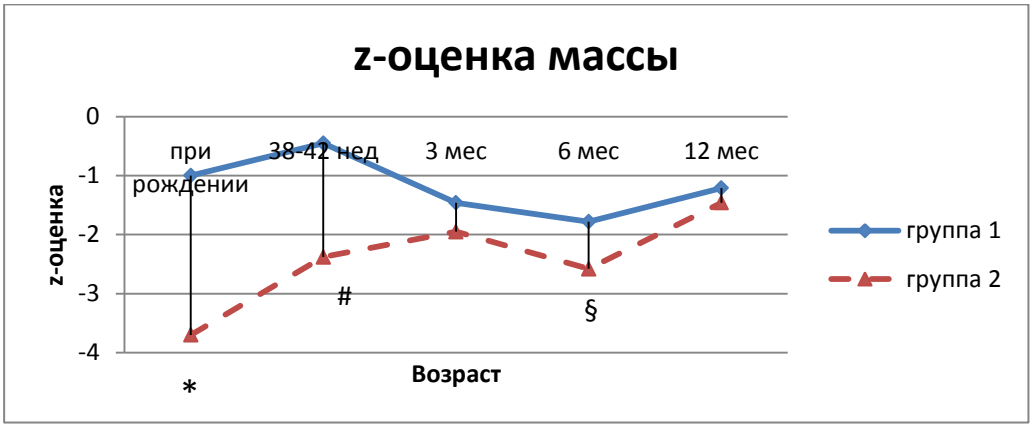


Рисунок 6. Динамика z-оценки массы тела недоношенных детей, родившихся с ЗВУР и без ЗВУР на первом году жизни. Группа 1 – недоношенные дети без ЗВУР, группа 2 – недоношенные дети с ЗВУР. * - $p < 0,001$, # - $p < 0,001$, § - $p < 0,05$

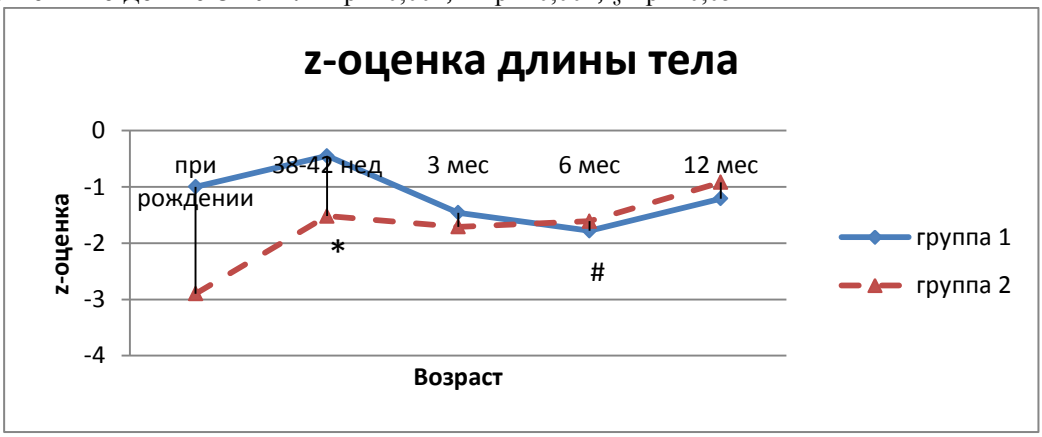


Рисунок 7. Динамика z-оценки длины тела недоношенных детей, родившихся с ЗВУР и без ЗВУР на первом году жизни. Группа 1 – недоношенные дети без ЗВУР, группа 2 – недоношенные дети с ЗВУР. * - $p < 0,05$, # - $p < 0,05$

Обнаружено, что недоношенные дети в обеих группах к возрасту доношенности имели т.н. догоняющий рост, наиболее выраженный в группе недоношенных с задержкой внутриутробного роста, что подтверждается уменьшением различий показателей z-score массы и длины тела по сравнению с недоношенными без ЗВУР в этом возрасте, однако массо-ростовые показатели между исследуемыми группами еще сохраняли достоверную разницу ($p < 0,001$) (рис. 6, 7).

К 3 месяцам корригированного возраста продолжалось интенсивное увеличение массы тела только у недоношенных детей с ЗВУР, что привело к уменьшению различий показателей z-score массы и длины тела в этом возрасте между группами и исчезновению достоверной разницы.

«Скачок роста» у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития сопровождался нарастанием удельного веса жировой массы, достигая максимальных значений к 3 месяцам корригированного возраста (рис. 8). Аналогичная тенденция отмечалась в группе детей без ЗВУР. Снижение темпов нарастания антропометрических показателей к 6 месяцам корригированного возраста происходило на фоне уменьшения содержания удельного веса жировой ткани в организме пациентов обеих групп. При этом достоверных различий между группами при исследовании жировой массы (%) ни в одном из декретированных сроков исследования обнаружено не было.

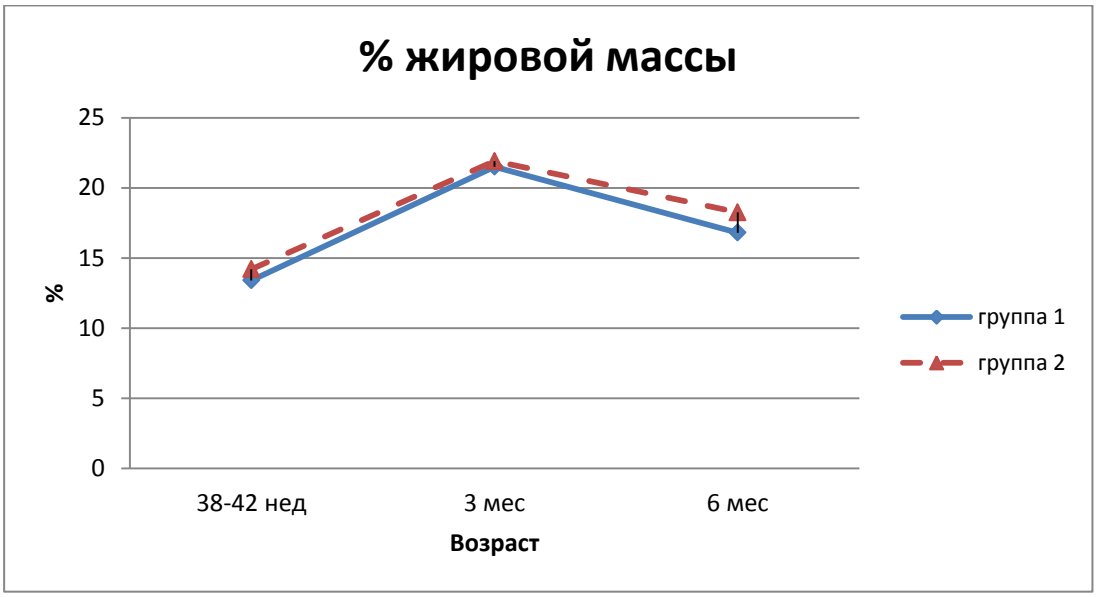


Рисунок 8. Динамика изменений удельного веса жировой ткани в составе тела недоношенных детей, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР, в первом полугодии жизни. Группа 1 – недоношенные дети без ЗВУР, группа 2 – недоношенные дети с ЗВУР.

Постнатальный рост окружности головы наиболее интенсивно происходил в группе недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития до достижения ими возраста доношенности, затем прирост в обеих группах не имел достоверных различий на протяжении всего периода наблюдения (рис. 9).

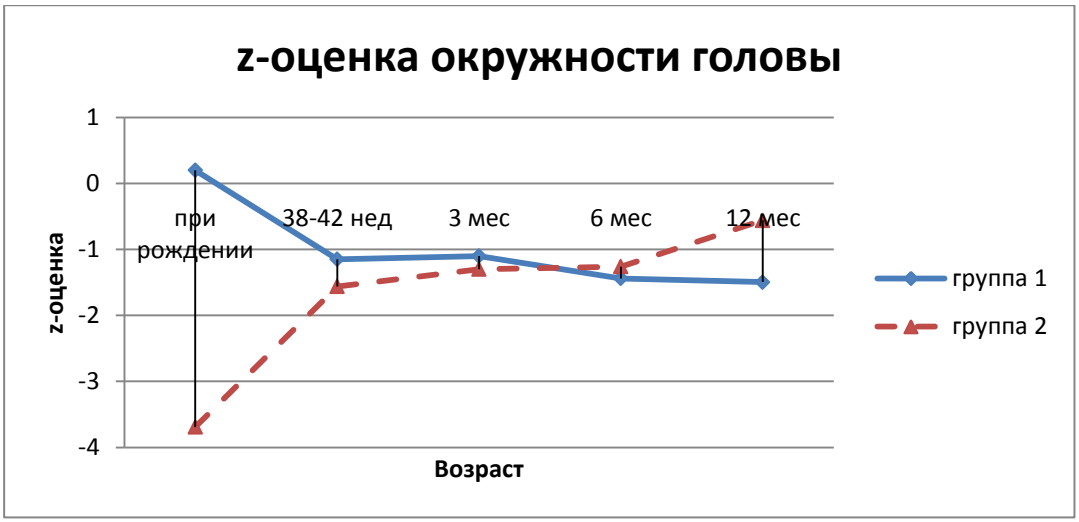


Рисунок 9. Динамика z-оценки окружности головы недоношенных детей, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР на первом году жизни. Группа 1 – недоношенные дети без ЗВУР, группа 2 – недоношенные дети с ЗВУР.

Обнаруженные на первом этапе исследования данные, касающиеся изменения состава тела и гормонов регуляции роста у недоношенных детей с ЗВУР к возрасту доношенности, и наличие «скачка роста», выявленного у недоношенных пациентов с ЗВУР к 3-м месяцам КВ на втором этапе исследования, побудили нас к продолжению изучения нутритивного статуса этих пациентов на первом году жизни не только с учетом несоответствия их массы при рождении сроку гестации, но и в зависимости от гестационного возраста. Предполагают, что недоношенные новорожденные с очень низкой (ОНМТ) и экстремальной низкой массой тела (ЭНМТ) склонны к наибольшему отложению жировой массы в составе тела в процессе раннего постнатального роста. Поэтому, включенные в исследование недоношенные дети с ЗВУР были дополнительно распределены на группы в зависимости от гестационного возраста: пациенты с ЗВУР и ГВ <34 недель, пациенты с ЗВУР и гестационным возрастом ≥34 недель.

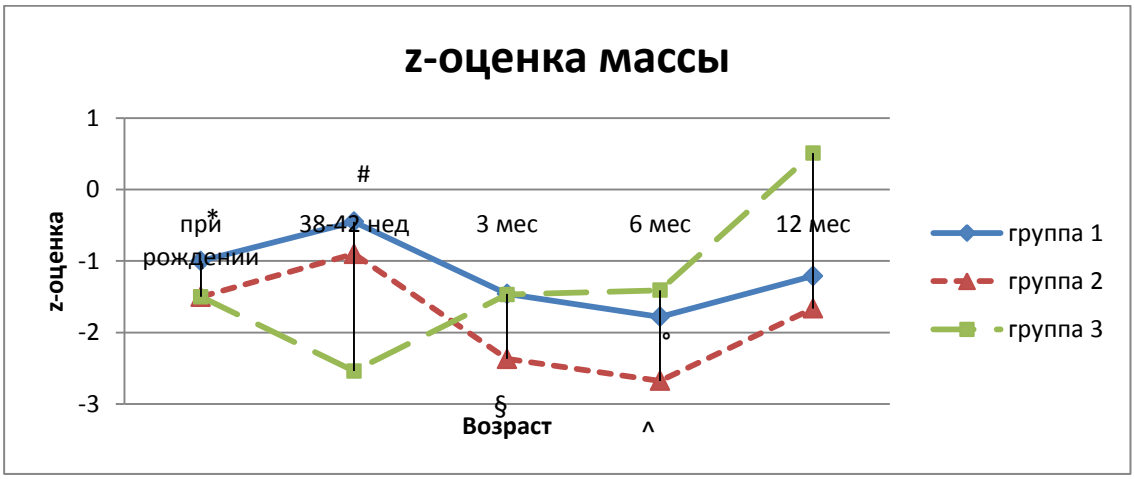


Рисунок 10 Динамика z-оценки массы тела недоношенных детей разного гестационного возраста, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР на первом году жизни.

Группа 1 – недоношенные дети без ЗВУР, группа 2 – недоношенные дети с ЗВУР и ГВ <34 нед, группа 3 - недоношенные дети с ЗВУР и ГВ ≥34 нед. * - $p < 0,001$ 1 vs 2 и 3 группы, # - $p < 0,001$ 1 vs 3 группы, § - $p < 0,05$ 2 vs 3 группы, ° - $p < 0,001$ 1 vs 2 группы, ^ - $p < 0,05$ 2 vs 3 группы

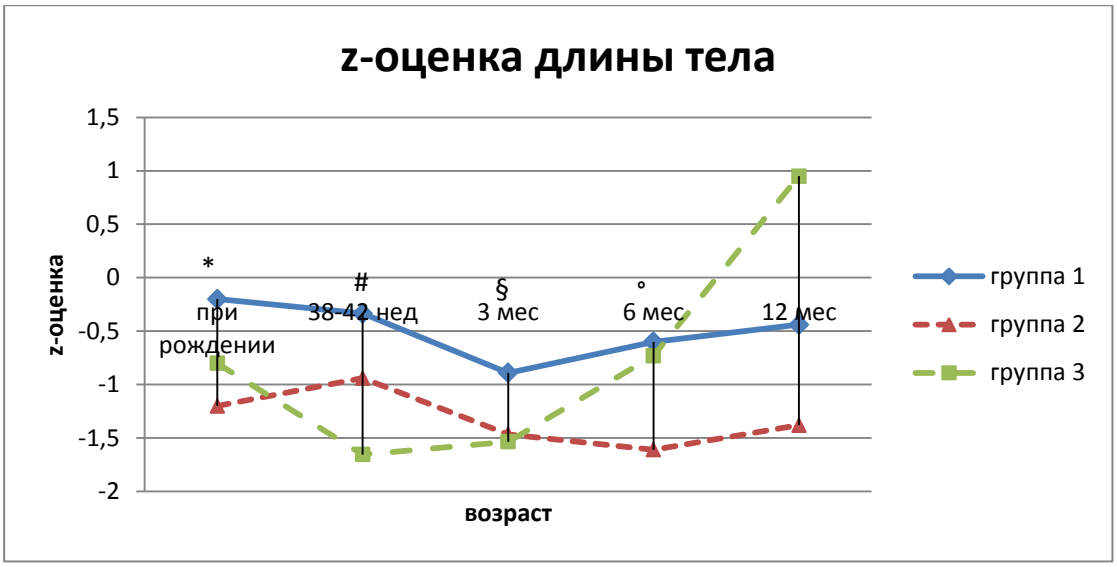


Рисунок 11. Динамика z-оценки длины тела недоношенных детей разного гестационного возраста, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР на первом году жизни.

Группа 1 – недоношенные дети без ЗВУР, группа 2 – недоношенные дети с ЗВУР и ГВ < 34 нед, группа 3 - недоношенные дети с ЗВУР и ГВ ≥ 34 нед. * p < 0,001 1 vs 2 и 3 группы, # p < 0,05 1 vs 3 группы, § p < 0,05 1 vs 2 группы, ° p < 0,001 1 vs 2 группы

Недоношенные пациенты с ЗВУР и ГВ ≥34 недель (3 группа) к сроку «доношенности» продемонстрировали замедление темпов роста («catch down») показателей z-оценки массы и длины тела в сравнении с недоношенными детьми с ЗВУР и ГВ <34 недель (2 группа): z-оценки массы и длины тела недоношенных детей 3 группы в возрасте «доношенности» были достоверно ниже, чем у недоношенных пациентов без ЗВУР (1 группа) (p < 0,001 и p <0,05), соответственно. В то же время, недоношенные младенцы 2 группы имели догоняющий рост, что привело к уменьшению их отставания в физическом развитии при достижении срока доношенности по сравнению с недоношенными пациентами 1 группы. Это подтверждается отсутствием достоверных различий между показателями z-оценки массы и длины тела у пациентов этих групп в возрасте доношенности (рис. 10, 11).

К 3 месяцам корригированного возраста у детей 3 группы отмечалось нарастание z-оценок массы (-1,47 [-2,01 – (-0,04)]) и длины тела (-1,53 [-2,07 – (-0,16)]) («скачок роста»), что привело к исчезновению различий с аналогичными показателями недоношенных пациентов 1 группы. В то же время выявлены достоверные различия z-оценки массы тела между недоношенными детьми 2 и 3 группы (p < 0,05) и z-оценки длины тела между пациентами 1 и 2 групп (p <0,05) (рис. 10, 11).

«Скачок роста» у пациентов 3 группы сопровождался бурным увеличением удельного веса жировой массы в составе тела – с 12,8 [7,0-14,55] % в возрасте доношенности до 26,9 [21,2-30,2] % в 6 месяцев КВ, что достоверно больше, чем у недоношенных пациентов 1 группы (p <0,05) в этом возрасте. Статистически значимых различий данного показателя в 6 месяцев КВ между пациентами 1 и 2, а также 2 и 3 групп не обнаружено (рис. 12).

С 3 до 6 месяцев корригированного возраста у недоношенных младенцев 3 группы отмечалось медленное нарастание z-оценки массы тела (с -1,47 [-2,01 – (-0,04)] в 3 месяцев до -

1,41 [-2,52 – (-0,45] в 6 месяцев (период «плато»), при продолжающемся «скачке роста» по длине (-1,53 [-2,07 – (- 0,16)] и -0,73 [-1,53 – (- 0,01]) в 3 и 6 месяцев КВ, соответственно. Показатели z-оценок массы и длины тела между 1 и 3 группами в 6 месяцев КВ различий не имели, но сохранялись достоверные различия z-оценки массы тела у пациентов 2 и 3 групп ($p < 0,05$) (рис. 10, 11). Наряду с этим, не было обнаружено статистически значимых различий жировой массы в 6 месяцев корригированного возраста между пациентами 1 и 2, а также 2 и 3 групп (рис. 12).

Массо-ростовые показатели пациентов 1 и 2 группы после догоняющего роста в возрасте доношенности характеризовались медленным снижением z-оценки массы и длины тела к 6 месяцам корригированного возраста. В этот период между группами выявлены достоверные различия z-оценки массы и длины тела ($p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно) (рис. 10, 11).

В периоде с 6 до 12 месяцев корригированного возраста отмечается нарастание z-оценки массы и длины тела у пациентов всех исследуемых групп, и, хотя в возрасте 12 месяцев КВ достоверных статистически значимых различий основных антропометрических показателей между недоношенными пациентами не выявлено, именно недоношенные пациенты с ЗВУР и ГВ ≥ 34 недель имели более высокие показатели z-оценок массы и длины тела по сравнению с пациентами других групп (рис. 10, 11).

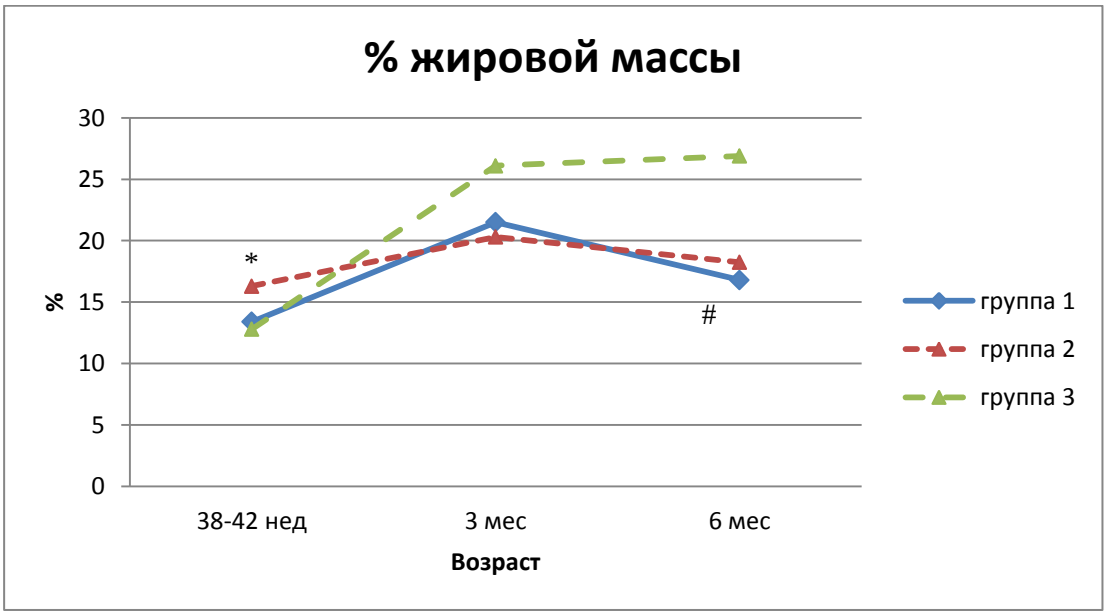


Рисунок 12. Динамика изменений удельного веса жировой ткани в составе тела недоношенных детей разного гестационного возраста, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР, на первом году жизни.

Группа 1 – недоношенные дети без ЗВУР, группа 2 – недоношенные дети с ЗВУР и ГВ < 34 нед, группа 3 - недоношенные дети с ЗВУР и ГВ ≥ 34 нед. * - $p < 0,05$ 2 vs 3 группы, # - $p < 0,05$ 1 vs 3 группы

Увеличение показателей z-оценок окружности головы в трех группах имело тенденцию, аналогичную изменениям z-оценки массо-ростовых показателей, однако достоверных различий между группами не обнаружено (рис. 13).

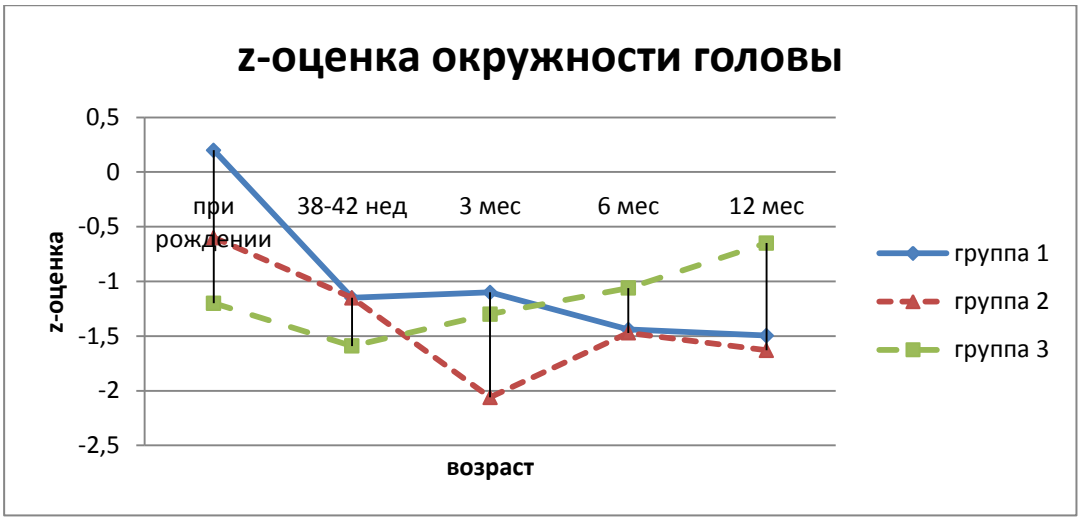


Рисунок 13. Динамика z-оценки окружности головы недоношенных детей разного гестационного возраста, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР, на первом году жизни.

Группа 1 – недоношенные дети без ЗВУР, группа 2 – недоношенные дети с ЗВУР и ГВ <34 нед, группа 3 - недоношенные дети с ЗВУР и ГВ ≥34 нед.

В декретированные сроки проводился расчет суточных рационов питания. Потребление белков и калорийность рационов в изучаемые периоды соответствовало рекомендациям ESPGHAN (2010). Рацион недоношенных пациентов 3 группы в раннем постнатальном периоде содержал субоптимальное количество белка, а с возраста «доношенности» обеспеченность белком в данной когорте пациентов было сравнимым во всех группах детей (табл. 5).

Таблица 5. Среднее содержание белка и энергетическая ценность рационов пациентов исследуемых групп в декретированные сроки

Возраст	Потребление калорий (ккал/кг/сут)						Потребление белков (г/кг/сут)		
	Групп 1	% детей на ГВ	Групп 2	% детей на ГВ	Групп 3	% детей на ГВ	Группа 1	Группа 2	Группа 3
10 дней	110 [80-130]	30	130 [102-140]	25	100 [68-107]	87	2,5 [2,1-3,0]	3,2 [3-3,5]	2,4 [2,3-3,0]
38-42 нед ПКВ	130 [94-138]	11	131 [130-149]	25	130 [125-133]	87	3,0 [1,9-3,7]	3,2 [3-3,4]	2,95 [2,6-3,4]
3 мес КВ	115 [70-117]	39	103 [93-103]	28	118 [103-120]	37	2,3 [2,0-2,5]	2,35 [1,5-2,7]	2,3 [1,7-2,5]
6 мес КВ	110 [100-117]	9	100 [94-113]	25	109 [102-114]	40	1,75 [1,5-1,8]	1,9 [1,8-2,2]	1,9 [1,6-2,7]

Исследование взаимосвязей динамики становления гормональной регуляции, особенностей физического развития и состава тела недоношенных детей с ЗВУР и без ЗВУР показало, что в течение первого полугодия жизни наблюдается низкая концентрации уровня СТГ в сыворотке крови в обеих группах пациентов; наиболее низкий уровень отмечается в 3 месяца КВ. Уровень ИФР-1 и инсулина, напротив, характеризуется резким нарастанием к 3 месяцам КВ как в группе недоношенных с ЗВУР, так и без ЗВУР (рис. 14), что отражает

динамику содержания жировой массы в составе тела пациентов исследуемых групп. Так, между ИФР-1 и удельным содержанием жировой массы в составе тела выявлена умеренная положительная корреляция в возрасте доношенности (r-Пирсона 0,644) в группе недоношенных без ЗВУР. Выявленные особенности гормонального профиля могут быть фактором, провоцирующим инсулинорезистентность и повышенный риск отсроченной метаболической патологии.

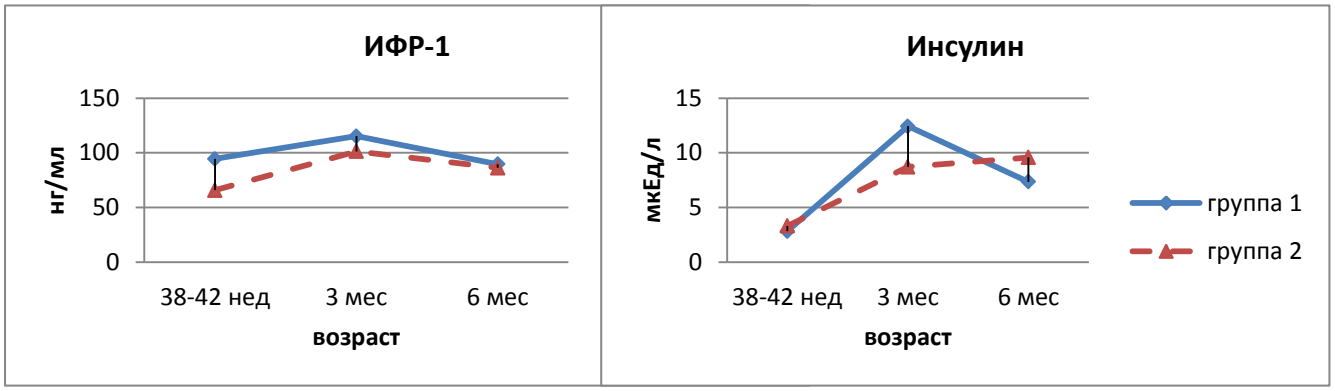


Рисунок 14. Динамика изменений уровня инсулиноподобного фактора роста-1 и инсулина в сыворотке крови недоношенных детей, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР, в первом полугодии жизни. Группа 1 – недоношенные дети без ЗВУР, группа 2 – недоношенные дети с ЗВУР.

Выводы

1. Недоношенные дети, родившиеся с задержкой внутриутробного роста, до достижения возраста доношенности (38-42 недели постконцептуального возраста) отстают по показателям физического развития от недоношенных детей с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту, что подтверждается более низкой скоростью роста у этих младенцев в неонатальном периоде. Наибольшее отставание отмечено у недоношенных с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом ≥ 34 недель. Недоношенные младенцы с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом < 34 недель к достижению «возраста доношенности» демонстрировали интенсивный «догоняющий» рост.

2. Для недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития по достижении возраста доношенности характерны более высокие уровни инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1 и С-пептида при более низком уровне соматотропного гормона, чем у младенцев без задержки внутриутробного роста, особенно у младенцев на искусственном вскармливании.

3. В постконцептуальном возрасте 38–42 недели пластические процессы у недоношенных с задержкой внутриутробного развития характеризуются выраженной направленностью к усилению адипонеогенеза, более выраженном у детей с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом < 34 недель; при этом у детей, находившихся на искусственном вскармливании, в составе тканей тела отмечается достоверно более высокое содержание жира по сравнению с детьми, получавшими грудное вскармливание.

4. К достижению корригированного возраста 3 месяца темпы роста недоношенных с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом < 34 недель снижаются по

сравнению с пациентами с гестационным возрастом ≥ 34 недель, у которых отмечается «скачок роста», коррелирующий с нарастанием удельного веса жировой ткани в составе тела к возрасту 3 месяцев и высоким уровнем адипогенных гормонов, прежде всего инсулина. К 3 месяцам корригированного возраста у них отмечается максимальное содержание удельного веса жировой массы в составе тела – 25%. Таким образом, период от рождения до достижения 3 месяцев корригированного возраста для недоношенных с задержкой внутриутробного развития можно расценивать как «критическое окно» метаболического программирования.

6. По завершении периода интенсивного «догоняющего» роста (с 3-х месяцев и во втором полугодии жизни) отмечено выравнивание различий темпов физического развития между недоношенными детьми различного гестационного возраста с задержкой внутриутробного развития и без нее на фоне снижения активности адипогенных гормонов.

7. Анализ динамики роста и состава тела недоношенных детей, родившихся с ЗВУР, подтверждает необходимость приоритетного обеспечения этих пациентов вскармливанием в неонатальном периоде грудным молоком (материнским или донорским), как действенного способа профилактики гормонально-метаболических сдвигов и «программирования» отдаленных нарушений обмена.

8. Недоношенные дети, родившиеся с задержкой внутриутробного развития, гестационным возрастом ≥ 34 недель и массой тела ≥ 1800 г, нуждаются в обогащении грудного молока белком-фортификатором до достижении массы тела 2500 г; далее – по индивидуальным показаниям на основе анализа темпов физического развития.

Практические рекомендации

1. В неонатальном стационаре и в детской поликлинике необходим динамический контроль показателей физического развития недоношенных детей, особенно родившихся с ЗВУР, на протяжении первого года жизни как группы высокого риска отсроченных нарушений метаболизма. Необходимо использовать современные центильные шкалы с указанием нормативов для корригиованного возраста.

2. При проведении комплексного исследования динамики физического развития недоношенных детей с ЗВУР желательно использование анализатора состава тела методом воздушной плетизмографии.

3. Для контроля напряженности гормональной регуляции пластических процессов у недоношенных детей с ЗВУР, находящихся в неонатальном стационаре, целесообразно использовать определение уровня с-пептида, как независимого маркера развивающейся инсулинорезистентности.

4. При грудном вскармливании недоношенного ребенка с ЗВУР и массой тела ≥ 1800 г целесообразно обогащение грудного молока фортификатором (в настоящее время используемое только для детей ≤1800 г) по крайней мере до достижения возраста доношенности под контролем оценки физического развития.

5. При оценке темпов физического развития недоношенных детей в неонатальном периоде рекомендуется использовать расчет скорости роста по экспоненциальной модели

СР = [1000 x ln Wn / W1]/ (Dn – D1), где

СР – скорость роста, W – масса тела в граммах, D – день, 1 – начало временного интервала, n – конец временного интервала в днях.

При отклонении скорости роста от нормативов может быть решен вопрос об изменении рациона питания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардирова Е.П., Окунева М.В. Нутритивный и гормональный статус недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, при достижении ими постконцептуального возраста 38-42 недели. Вестник РАМН. 2016; 71(6): 436-445.

2. Беляева И.А., Окунева М.В., Бомбардирова Е.П. Физическое развитие и состав тела недоношенных младенцев на первом году жизни: связь потенциалов внутриутробного и постнатального роста. Российский педиатрический журнал. 2018; 21(3):132-137.

3. Belyaeva I., Namazova-Baranova L., Okuneva M., Bombardirova E., Turti T. Body composition and hormonal status at term equivalent age in preterm infants of small and appropriate weight for gestational age. Archives of Disease in Childhood. 2017. Т. 102. № S2. С. A131.

4. Belyaeva I, Namazova-Baranova L, Okuneva M. Premature infants with IUGR: physical development and body composition. Amer J Perinatol 2018; 35(S 01): S1-S26

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГМ – грудное молоко

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

КВ – корригированный возраст

МС – молочная смесь

ОГ – окружность головы

ПКВ – постконцептуальный возраст

СТГ – соматотропный гормон

ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России – Федеральное государственное автономное учреждение" Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова – Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении

ESPGHAN - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition