ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Беляева И. А.

Москва - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..	5
	ВВЕДЕНИЕ…….....	7
Глава 1.	ДЕТИ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА – ГРУППА РИСКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)……..	17
1.1	Введение. Парадигма онтогенетической природы здоровья и болезней.....	17
1.2	Общие закономерности развития детей с ЗВУР: генетическая и эпигенетическая регуляция пластических процессов, феномен «догоняющего роста» или «скачка роста». …….	21
1.3	Становление гормональной регуляции анаболизма у недоношенных младенцев с массой тела при рождении соответствующей / несоответствующей гестационному возрасту в постнатальном онтогенезе ……..	27
1.4	Влияние особенностей вскармливания на динамику пластических процессов у младенцев первого года жизни с ЗВУР ……...	31
Глава 2.	ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…...…….	34
2.1	Общая характеристика этапов детей…….……..	34
2.2	Методы исследования…….…….....	38
2.2.1	Диетологические методы…….……..	38
2.2.2	Изучение антропометрических показателей……	39
2.2.3	Определение состава тела…….….....	40
2.2.4	Определение уровней гормонов роста……	42
2.2.5	Определение скорости роста…….	43

2.2.6 Статистическая обработка данных……..……. 44

Глава 3. I ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ: ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ, СОСТАВ ТЕЛА И УРОВНИ ГОРМОНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ РОСТ, У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПО ДОСТИЖЕНИИ ИМИ ВОЗРАСТА ДОНОШЕННОСТИ (38-42 НЕДЕЛИ)…… 46

3.1 Общая характеристика исследуемых групп детей и матерей……..... 49

3.2 Показатели физического развития и состав тела у недоношенных детей к достижению возраста доношенности…… 58

3.3 Уровни гормонов регуляции анаболических процессов у недоношенных детей на первом этапе исследования..……...……..... 59

3.4 Влияние особенностей вскармливания на физическое развитие, состав тела и эндокринный статус у недоношенных детей, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту..…….. 61

3.5 Влияние особенностей вскармливания на физическое развитие, состав тела и эндокринный статус у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития.…… 64

3.6 Расчет скорости роста недоношенных детей в периоде новорожденности; связь скорости роста с накоплением жировой массы…… 69

Глава 4. I I ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ: ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ, СОСТАВ ТЕЛА И УРОВНИ ГОРМОНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ РОСТ, У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПРОТЯЖЕНИИ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ (ЛОНГИТУДИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)....…….. 74

4.1 Общая характеристика наблюдаемых детей на протяжении первого года жизни …… 74
4.2 Динамика показателей физического развития и состава тела у недоношенных детей, родившихся с ЗВУР и без ЗВУР… 77
4.3 Влияние гестационного возраста на динамику физического развития и состав тела у недоношенных детей на протяжении первого года жизни …….. 83
4.4 Обеспеченность рационов недоношенных детей первых 6 месяцев жизни (белки, калораж)…… 88
4.5 Динамика уровней гормонов у недоношенных детей, родившихся с ЗВУР и без ЗВУР ……... 89
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……..…….. 94
ВЫВОДЫ…… 103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..……. 105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….. 106

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВУИ – внутриутробная инфекция

ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных

ГВ – гестационный возраст

ГМ – грудное молоко

ДН – дыхательная недостаточность

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуно-ферментный анализ

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

КВ – корригированный возраст

МАРС - малые аномалии развития сердца

МС – молочная смесь

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОГ – окружность головы

ОНМТ – очень низкая масса тела

ПКВ – постконцептуальный возраст

СДР – синдром дыхательных расстройств

СТГ – соматотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

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

ФПН – фетоплацентарная недостаточность.

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

Body fat (%) – относительное количество жировой массы тела

ESPGHAN – Комитет Европейского общества педиатров, гепатологов, гастроэнтерологов и нутрициологов

Fat mass, кг - абсолютное количество жировой массы тела

FFM (Fat Free Mass), % – относительное количество безжировой (тощей) массы

FFM (Fat Free Mass), кг – абсолютное количество безжировой (тощей) массы тела

z-оценка (z-score) - отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

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 [33, 64,74, 153, 154].

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 [55, 65, 108, 100, 111, 126].

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 [90, 114]. Эти возрастные этапы представляют собой критические окна, во время которых разнообразные действующие факторы могут, как увеличить, так и снизить риск отдаленных заболеваний [136]. К таким программирующим факторам относятся факторы окружающей среды и прежде всего – факторы питания беременной женщины и новорожденного ребенка [105, 132].

Реализация программирования осуществляется через изменение экспрессии генов, обеспечивающих, в частности, продукцию инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1, соматомедина-с), инсулина, соматотропина, а также их рецепторов [88, 93]. 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) [97, 98]. Последующее нарастание уровня ИФР-1 может стимулировать адипогенез, что приводит к повышению риска ожирения у ребенка, который имел недостаточность внутриутробного питания [94, 112, 116, 125].

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 [76, 149] (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 [53]. 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 [78, 102, 113, 148]. 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 [80, 104, 130]. 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 [134]. 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 [83].

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 2 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 источников, из них 102 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 24 графиками.

ГЛАВА 1

ДЕТИ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА – ГРУППА РИСКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1 Введение. Парадигма онтогенетической природы здоровья и болезней

В последние десятилетия активно изучаются взаимосвязи особенностей стартового развития организма человека и формирования хронической отсроченной соматоэндокринной патологии. Установлено, что динамика роста и развития во внутриутробном и раннем постнатальном онтогенезе, а также особенности питания на этом этапе, могут играть ключевую роль в развитии метаболических нарушений – ожирения, сахарного диабета, гипетронической болезни и других [91, 95, 110]. Накопленные экспериментальные и клинические данные послужили основанием для формулирования концепции «первых 1000 дней» (начиная от момента зачатия), как критического этапа, на протяжении которого возможны направленные воздействия, определяющие динамику и направленность последующих метаболических процессов [51, 73, 151].

Период «первых 1000 дней» может быть условно разделен на 3 этапа [73, 118], для каждого из которых выделены наиболее важные факторы «программирования» избыточного накопления жира у младенца (табл. 1.1.1) (преконцепционный этап может быть включен в пренатальный); на наш взгляд, следует выделить в рамках последнего этапа период, охватывающий второе полугодие жизни – это связано с наибольшей пластичностью детского организма именно на первом году жизни.

Понятие «метаболическое программирование» определяется как индукция или, напротив, торможение направленности отдельных физиологических процессов с долгосрочными последствиями для определяемых этими процессами функций (в т.ч. усвоение питательных веществ); особенно если воздействие на

метаболизм происходит в чувствительные (сенситивные) периоды онтогенеза – прежде всего это период внутриутробного развития плода [95, 118, 142].

Таблица 1.1.1

Факторы риска развития ожирения – первые 1000 дней

Нутрициальная фаза	Факторы риска
Пренатальный (0 – 280 дней)	• Высокий ИМТ у матери до беременности • Избыточное нарастание массы тела матери во время беременности • Сахарный диабет у матери (гестационный или I типа) • Генетическая предрасположенность
Грудное / искусственное вскармливание (280 дней – 6 мес)	Искусственное вскармливание: • Ускоряет нарастание массы тела • Повышена дотация калорий • Высокое содержание белка • Снижена концентрация полиненасыщенных жирных кислот
Комплементарное питание (докорм, прикорм) и особенности питания в раннем детстве (6 мес – 2 года)	• Быстрое нарастание массы тела • Раннее введение плотной пищи • Высокая дотация белка • Дисгармоничный кишечный микробиом

Количественный и качественный состав рационов питания на этом этапе способен модулировать генетически опосредованные составляющие процессов роста – так, установлено, что более 60% изменений массы тела зависят от внешних условий внутриутробного развития (прежде всего питания), и лишь на 40% обусловлены сочетанным влиянием генотипов родителей [71, 89, 92].

В связи с этим обсуждаются парадигмы так называемого «метаболического программирования», «программирования питанием» – т.е. разработки вмешательств в разворачивающуюся экспоненту неблагоприятных сдвигов метаболизма путем направленных изменений пищевых рационов – прежде всего стартового питания внутриутробного ребенка, новорожденного, младенца первых месяцев [39, 56, 63].

В последние годы появились исследования, связывающие некоторые особенности течения беременности с риском метаболических нарушений у потомства – в т.ч. исследования роли как избыточного, так и недостаточного питания беременной. Внутриутробное «программирование» ожирения может быть обусловлено тем, что любые причины, нарушающие маточно-плацентарный кровоток (гипоксия, стресс, анемия и т.д.) приводят к задержке внутриутробного развития плода и формируют т.н. «экономный фенотип», который в дальнейшем способствует накоплению жира, формированию сердечно-сосудистой патологии и инсулинрезистентного диабета [41, 49, 109]. Установлена также связь наличия ожирения или диабета у женщины в прегравидарном периоде как фактора риска ожирения у потомства [13, 15, 123]. Расшифрованы механизмы влияния ожирения на метаболизм потомства: ожирение беременной сопровождается увеличением гликемии и уровня инсулина у плода, это приводит к усилению секреции лептина адипоцитами плода, вторичному повышению уровней активных метаболитов и гормонов, в т.ч. провоспалительных цитокинов, по механизму «порочных кругов» через участие нейронов гипоталамуса и гипофиза и программированию нарастания массы тела у потомства [50, 52, 84]. Именно во внутриутробном периоде программируются ключевые составляющие метаболического синдрома (резистентность к инсулину и дислипидемия), по-разному выраженные в зависимости от степени маточно-плацентарных нарушений [37, 57, 59].

Более связаны с риском развития ожирения у потомства подросткового возраста оказались быстрые темпы нарастания веса у матери в начале беременности, чем в середине этого периода [82].

Программирующим влиянием обладает также фактор избыточной прибавки в весе у здоровых беременных (не имеющих ожирения или сахарного диабета). Считается, что особенности питания беременной могут действовать через эпигенетические механизмы и приводить к программированию ожирения [69], причем возможна передача риска через поколение [137].

Наибольшему риску негативного антенатального метаболического программирования подвержены младенцы, рожденные матерями с разнообразными нарушениями здоровья, осложненным течением беременности, реализующимся в фетоплацентарной недостаточности, развитии у внутриутробного ребенка задержки роста, преждевременном рождении [131].

Как было показано в исследованиях, избыточное питание матери во время беременности, а в дальнейшем и потомства в постнатальном периоде более характерно для Западных стран и стран с развитой экономикой. Напротив, недоедание беременной женщины с последующей задержкой внутриутробного развития ребенка сопровождается перееданием детей в будущем, и более характерно для развивающихся стран и популяций мигрантов [107, 117, 137].

В экспериментальных исследованиях на животных было выявлено, что последствия избыточного питания самки (высокое содержание жира, белка, калорий) оказывали менее выраженное неблагоприятное влияние на потомство грызунов и овец, чем последствия недоедания [62].

Среди общей популяции новорожденных задержка внутриутробного развития отмечается в 3-7% случаев [144]. Причины развития ЗВУР у недоношенных разнообразны; наиболее понятны механизмы развития этого состояния при многоплодных беременностях. При наличии ЗВУР у недоношенного младенца от одноплодной беременности – это, как правило, признак серьезных нарушений внутриутробного питания; у такого новорожденного сочетается неблагоприятное воздействие антенатальных нарушений и фактор незрелости органов и систем [2], часто отмечается тяжелая перинатальная патология (преимущественно респираторные и неврологические нарушения, перинатальные инфекции) [101]. Тем не менее в последние годы успешная первичная неонатальная реанимация и последующая современная интенсивная терапия обеспечивают выживаемость подавляющего большинства недоношенных детей, в т.ч. родившихся с ЭНМТ (экстремально низкой массой тела при рождении) [106], что делает актуальными задачи обеспечения

полноценного последующего развития и профилактики отсроченной патологии этих младенцев [103], динамического контроля процессов их постнатального роста.

Поэтому и для неонатологов-практиков, и для исследователей важно знание современной терминологии, в т.ч. англоязычной, основных понятий, определяющих состояния, связанные с недостаточным внутриутробным ростом. Так, принято выделять «внутриутробную задержку роста» (IUGR – intrauterine growth restriction), используемую при показателях массы тела ниже 10 перцентиля в случае внутриутробного страдания ребенка на фоне какой-либо патологии у матери, и неравнозначное понятие «малый к сроку гестации» (SGA – small for gestational age). Последним принято обозначать младенцев, рожденных с массой тела менее 10 перцентиля для гестационного возраста по соответствующим нормативам [44], связанным с иными причинами (расовые особенности, генетические заболевания и др.). Таким образом, не всякий ребенок с IUGR относится к SGA, хотя для отечественной медицины понятия «ЗВУР» и «малый к сроку гестации» практически равнозначны [2, 51]. Выделяют также младенцев с выраженной недостаточностью веса для гестационного возраста (менее 3 перцентиля), чаще связанной с вредными привычками беременной, в т.ч. курением, или тяжелой преэклампсией [71] – все эти младенцы относятся к наиболее ранимым детям с задержкой внутриутробного развития. Для оценки антропометрических параметров у младенцев целесообразно использовать современные центильные оценочные шкалы – например, шкалы Фентона и Anthro, позволяющие рассчитать стандартизированную оценку разброса показателей [129].

1.2 Общие закономерности развития детей с ЗВУР: генетическая и эпигенетическая регуляция пластических процессов, феномен «догоняющего роста» или «скачка роста»

Задержка внутриутробного развития, как правило, имеет в своей основе патологические процессы, препятствующие реализации генетической программы оптимального роста – это различные состояния, приводящие к плацентарной недостаточности [108].

При рождении дети с задержкой внутриутробного роста не только имеют меньшую массу и длину тела, чем дети без ЗВУР в соответствующем гестационном возрасте, но и сниженные запасы жировой ткани [115]. Для новорожденных с ЗВУР характерен неблагоприятный глюкозо-инсулиновый профиль, что является фактором риска развития инсулинорезистентности в последующие годы [124]. В то же время данные экспериментальных исследований, моделирующих ограничения питания внутриутробного ребенка, неоднозначны, они не указывают на прямые связи веса ребенка при рождении и динамики метаболических процессов в последующем [122].

Однако в 90-е годы британским эпидемиологом Дэвидом Баркером было замечено, что люди, рожденные в 1920-1930 годах с низкой массой тела, во взрослом возрасте имели более высокий уровень заболеваемости сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, ожирения. Была выдвинута гипотеза DOHAD (developmental origin of health and disease), согласно которой, ряд органных структур и связанных с ними функций подвергается программированию во время эмбрионального и фетального периода жизни (в последующих исследованиях было показано, что критическое окно продолжается и до неонатального периода [121]), что определяет физиологические и метаболические реакции, которые переносятся во взрослую жизнь [75]. Наиболее принятой теорией, объясняющей гипотезу развития происхождения здоровья и болезней, является теория «экономного фенотипа» (также известна как гипотеза Баркера) [59, 60]. На фоне ограничения поступления питательных веществ к внутриутробному ребенку фетальная адаптация происходит путем перераспределения нутриентов, в частности глюкозы, в пользу головного мозга, сердца и надпочечников. Костная

ткань, мышцы и другие внутренние органы оказываются в дефиците. Снижаются продукция инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 и чувствительность органов к ним, таким образом основным механизмом такого ограничения является компенсаторное появление инсулинорезистентности в периферических тканях [58, 61].

Для младенцев, родившихся с задержкой внутриутробного развиия, основным адаптационным процессом является т.н. «догоняющий» рост, или «скачок роста» (catch up growth) – т.е. ускоренный прирост массы тела в сочетании с непропорциональным повышением удельного веса жировой ткани, как проявление механизма сохранения энергии путем подавления термогенеза [67, 70]. Именно феномен интенсивного постнатального роста большинство исследователей связывает с программированием анаболических процессов и гормональных сдвигов, ответственных за поздние метаболические расстройства [79, 120].

Низкий вес при рождении и последующий догоняющий рост на фоне высококалорийного питания сопряжен с развитием инсулинорезистентности и учащением центрального распределения жировой ткани (висцеральное отложение жира) [127].

Важно отметить, что из всех нутриентов именно белок играет ключевую роль не только в обеспечении роста, но и в увеличении удельного веса жировой ткани, посредством повышения инсулиногенных аминокислот, что в свою очередь стимулирует выработку инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 [107] (рис. 1.2.1). В то же время имеются экспериментальные исследования, не подтверждающие обязательность догоняющего роста у новорожденных с задержкой внутриутробного развития и связывающие последующие изменения состава тела только с внутриутробным периодом онтогенеза [128]. Некоторыми исследователями было установлено, что темпы нарастания веса в младенчестве оказывают более отчетливое влияние на состав тела, чем масса тела при рождении [135, 149].

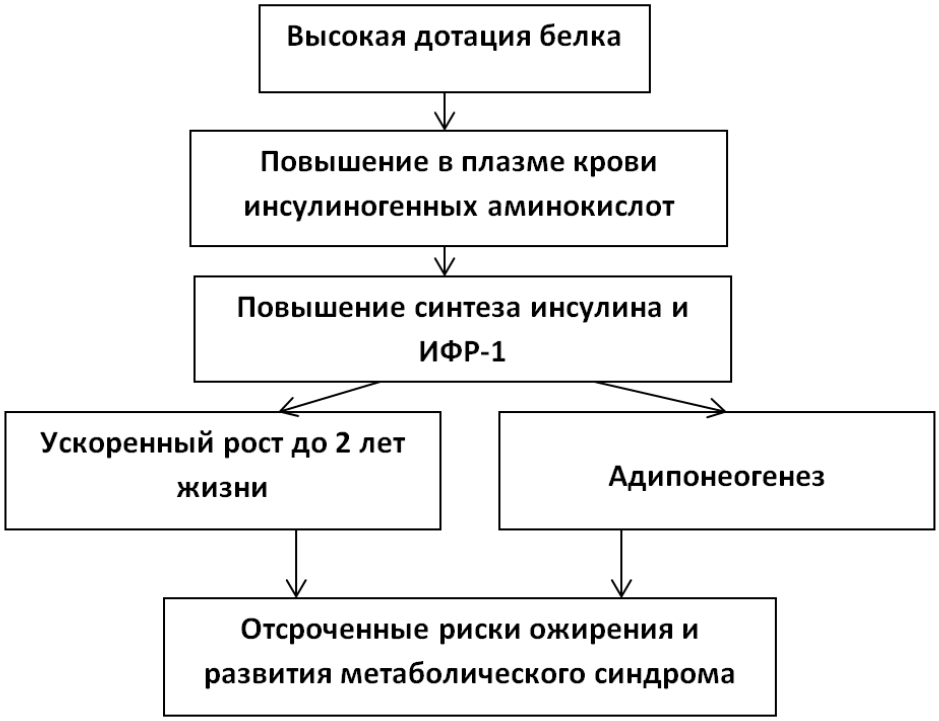


Рис.1.2.1 Схема, демонстрирующая влияние избыточной дотации белка на гормонально-метаболические процессы у новорожденных (Koletzko et al.) [107**].**

Начиная с 80-х гг. XX столетия в качестве решающего фактора профилактики детского ожирения признано адекватное грудное вскармливание (ГВ) [109]. Концепция превентивной роли грудного вскармливания в отношении метаболических нарушений принята в большинстве зарубежных стран [138], при этом имеет место дифференцированный анализ – в зависимости от исключительности и / или продолжительности грудного вскармливания [109].

Грудное вскармливание, как было показано в ряде исследований, сопровождается снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, гиперхолестеринемии, ожирения, сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии [145]. Эти преимущества могут нивелироваться социально-биологическими различиями между детьми, получающими различные виды вскармливания, тем не менее причинно-следственная связь была подтверждена, в частности, у преждевременно родившихся младенцев. Так, недоношенные пациенты, получавшие в неонатальном периоде материнское или

донорское грудное молоко, к возрасту 13–16 лет имели более низкие показатели артериального давления, сывороточного холестерина, резистентности к инсулину, а также к лептину, гормону, связанному с высоким риском ожирения в последующей жизни [139, 140, 141]. Значимость профилактического эффекта грудного вскармливания была сравнимой или большей, чем другие нефармакологические вмешательства, воздействующие на факторы риска ожирения в зрелом возрасте [138]. Еще одно свидетельство причинно-следственной связи грудного вскармливания и низкого риска метаболических нарушений получено в ходе анализа, выявившего дозозависимый эффект грудного молока: больший объем потребляемого грудного молока в неонатальном периоде снижал риск развития метаболического синдрома в подростковом возрасте. Аналогичные выводы получены другими авторами [96], доказавшими, что продолжительность грудного вскармливания обратно пропорциональна риску избыточной массы тела; указывается, что каждый месяц грудного вскармливания на первом году жизни обеспечивает снижение риска отсроченного ожирения или избыточного веса на 4%.

Еще в 80-е года XX века было сформулировано представление о «раннем рикошете ожирения» при быстром догоняющем росте [101, 150]. Помимо ожирения, значительный и быстрый догоняющий рост в младенчестве может быть связан с повышенными рисками развития в более старших возрастах диабета, гипертонии, других сердечно-сосудистых заболеваний и остеопении [146]. Поэтому при обеспечении энергией и нутриентами детей с задержкой внуриутробного развития следует соблюдать баланс между ближайшими и отдаленными результатами ускоренного постнатального роста, который является необходимым условием полноценного психофизического развития [133]. Таким образом, постнатальный догоняющий рост является компенсаторным феноменом, его онтогенетическая значимость – приближение к индивидуальным генетически запрограммированным нормативам физического развития; при этом недостаточное развитие мышечной ткани у недоношенных детей приводит к

избыточному адипонеогенезу с центральным распределением жировой ткани, т.е. «программирует» отсроченные метаболические расстройства [31, 34, 147].

При анализе данных литературы можно заключить, что в оценке роли анте– и / или постнатального метаболического программирования в генезе отсроченной патологии (в т.ч. ожирения) имеют место некоторые противоречия. Так, большинство исследователей при обследовании взрослых пациентов описывают более частое развитие инсулинорезистентности, центрального отложения жировой ткани и метаболических расстройств у субъектов, родившихся недоношенными или с явлениями ЗВУР [131].

В то же время, отдельные авторы указывают на более низкие показатели физического развития (в том числе более низкий ИМТ) у детей, рожденных с ЗВУР, в отличие от детей, чей вес при рождении соответствовал гестационному возрасту [129]. Вероятно, вышеописанные противоречия обусловлены как различием социально-экономических условий проведения исследований, так и разным возрастом в сравниваемых контингентах пациентов.

Так, есть публикации, в которых отмечено существенно более высокое содержание жира у недоношенных детей при достижении срока доношенности, но при этом в возрасте 12-15 месяцев недоношенные имели более низкий удельный вес жировой ткани при сравнении доношенными [86, 87].

В настоящее время проводятся углубленные исследования механизмов эпигенетической модификации наследственных составляющих метаболической патологии. Установлено, что в основе этого процесса – метилирование ДНК и изменение гистонов, что приводит к изменению транскрипции генетической информации при неизменной последовательности молекул ДНК [62] и изменяет экспрессию соответствующих генов (рис. 1.2.2).

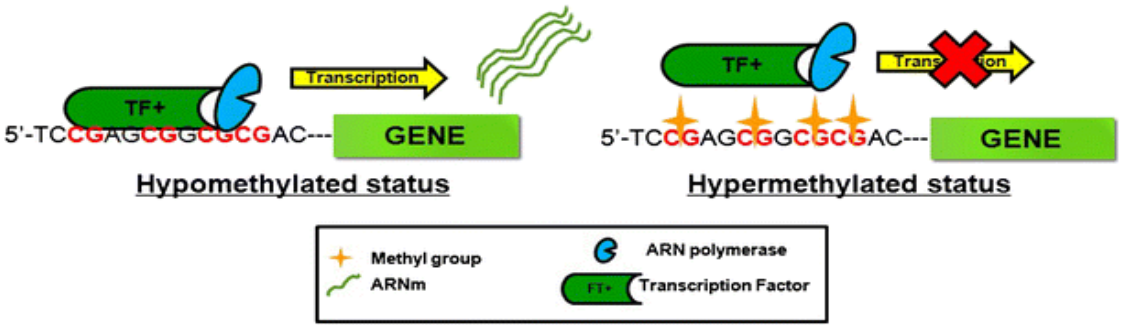


Рис. 1.2.2 Схема процесса эпигенетической регуляции экспрессии генов, кодирующие процессы анаболизма [117].

Если беременная женщина голодает, у внутриутробного ребенка, как правило, вследствие пренатального стресса сначала развивается антенатальная задержка роста, сопровождающаяся изменениями в ходе гистонов и метилированием ДНК, как бы «настраивающими» организм на усиление метаболических процессов после рождения [17, 36, 73, 111]. Поэтому в годы мировых войн отмечено учащение рождения детей с ЗВУР, у которых впоследствии отмечено более частое развитие ишемии миокарда, гипертонии и диабета, чем в среднем в популяции [84].

1.3 Становление гормональной регуляции анаболизма у недоношенных младенцев с массой тела при рождении соответствующей / несоответствующей гестационному возрасту в постнатальном онтогенезе

Исследования, выполненные в последние годы, позволили оценить особенности созревания эндокринной системы у внутриутробного ребенка, основные характеристики гормонального статуса у недоношенных и доношенных детей, при разнообразной перинатальной патологии, в т.ч. при ЗВУР (внутриутробной гипотрофии).

Концепция фетального программирования объясняет установленную многими исследователями связь ЗВУР с повышенными уровнями инсулина у этих детей при рождении – как доношенных, так и недоношенных: негативное воздействие дефицита нутриентов, прежде всего белка, в критические периоды

внутриутробного развития плода стимулирует механизмы продукции гормонов; в то же время формируется инсулинорезистентность, что является предиктором отсроченной метаболической патологии [75, 79, 114].

Эпигенетические факторы в периоде внутриутробного развития контролируют экспрессию ИФР-1 [28, 29], поэтому новорожденные от матерей с фетоплацентарной недостаточностью имеют низкий уровень ИФР-1, что позднее может быть связано с формированием инсулинорезистентности и предрасположенностью к патологии коронарных артерий [22, 23, 66]. Молекулярно-генетические исследования выявили полиморфизм генов, кодирующих ИФР-1 у младенцев с ЗВУР [23, 68].

Активно обсуждаются изменения в оси ИФР-1 – СТГ у детей, родившихся с ЗВУР (рис. 1.3.1), как основного патогенетического механизма задержки внутриутробного роста [21, 22, 23, 117].

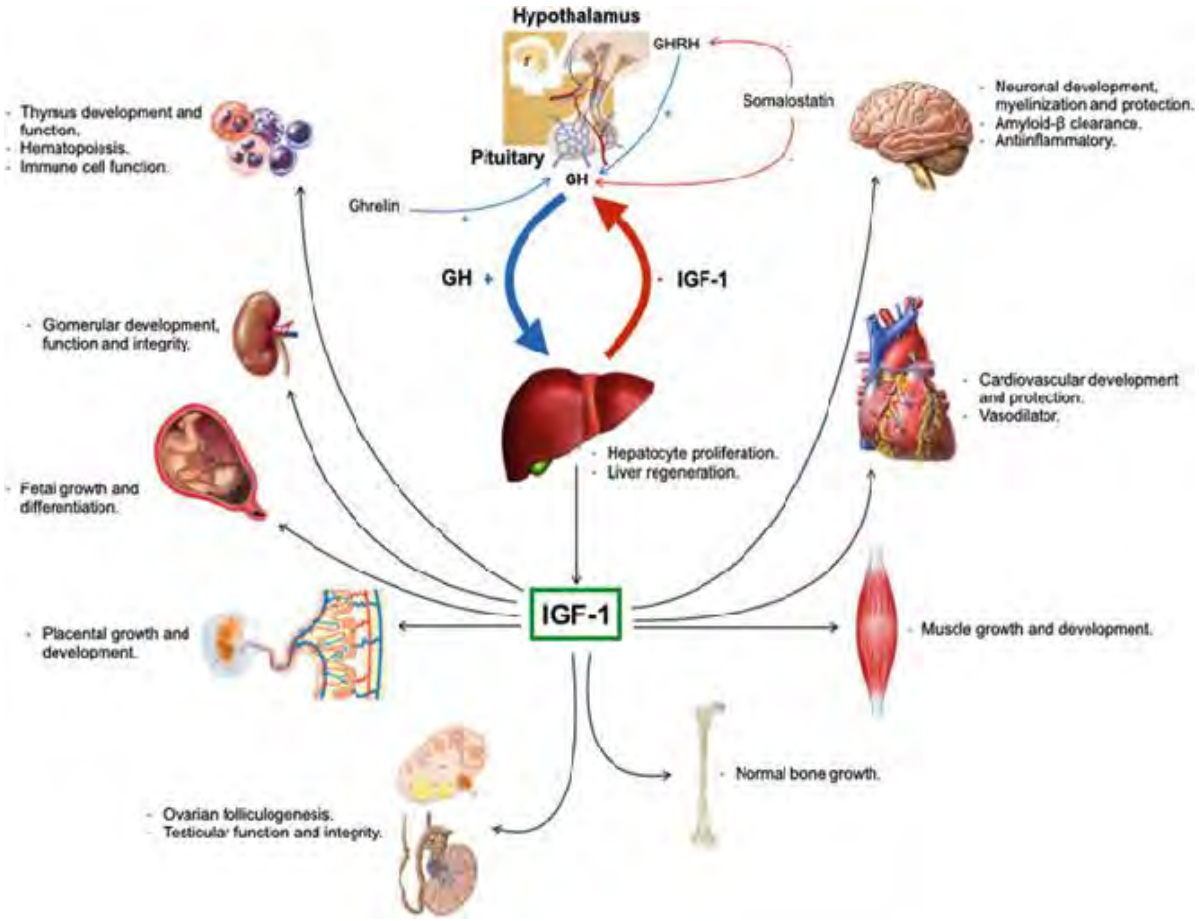


Рис. 1.3.1 Модель оси «СТГ – ИФР-1» и ее основные мишени (Martín I., Rocío G., Inma C.) [117]

Как представлено на рисунке 1.3.1, по принципу обратной отрицательной связи ИФР-1 ингибирует экспрессию гена СТГ, стимулируя секрецию соматостатина. Рилизинг-фактор гормона роста, в свою очередь, стимулирует синтез СТГ, который способствует повышению ИФР-1 [117].

СТГ, являющийся главным регулятором роста человека, во внутриутробном и раннем постнатальном периодах имеет весьма ограниченное влияние на процессы роста ребенка. Это связано в первую очередь с малым количеством специфических рецепторов, с которым взаимодействует гормон роста, в эти периоды онтогенеза. К 6 месяцам постнатальной жизни количество рецепторов к СТГ нарастает, тем самым увеличивается значимость гормона в обеспечении роста ребенка [23, 89].

ИФР-1 и инсулин внутриутробно и в раннем постнатальном периодах влияют на клеточную пролиферацию, обеспечивая адекватный рост ребенка. Разработана гипотеза о связи темпов внутриутробного роста с уровнями циркулирующего ИФР-1; причем именно недостаточное питание плода является триггерным фактором, определяющим снижение уровня циркулирующего ИФР-1 у новорожденных с ЗВУР [23]. Сведения о постнатальной динамике содержания этого гормона у детей с ЗВУР противоречивы [99]. Некоторые исследователи выявили корреляцию между массой тела ребенка при рождении и концентрацией ИФР-1 в пуповинной крови [68], в других исследованиях такая закономерность не прослеживается [88]. Задержка внутриутробного роста, в свою очередь, способствует снижению пролиферации b-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению синтеза инсулина [23].

Таким образом, у детей с задержкой внутриутробного развития обнаруживаются при рождении низкие концентрации инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 при относительно высоком содержании гормона роста, причем на протяжении первых трех месяцев эти изменения нивелируются – вероятно, в связи с формированием инсулинорезистентности как своеобразного механизма защиты от гипогликемии, причем на этом этапе около

80% детей с ЗВУР демонстрируют догоняющий рост [120, 131]. Отмечено, что дети с задержкой внутриутробного развития и последующим ускоренным увеличением массы тела имеют более значительный глюкозоиндуцированный выброс инсулина в сравнении с детьми, у которых догоняющий рост был замедленным. Поэтому младенцы с наиболее высокими темпами догоняющего роста подвержены и большему риску метаболических срывов – через формирование инсулинорезистентности к сахарному диабету во взрослом возрасте [129].

Фактор преждевременного рождения, наряду с состоянием задержки внутриутробного роста, накладывает отпечаток на выраженность гормональных реакций и особенности формирования инсулинрезистентности у недоношенных младенцев. Эти особенности отражены в метаанализе Gretchen Kopec – в представленной таблице объединены сведения о гормональном статусе у детей и взрослых во взаимосвязи с факторами недоношенности и ЗВУР (табл. 1.3.1).

Таблица 1.3.1

Взаимосвязь между задержкой внутриутробного развития, недоношенностью и резистентностью к инсулину (Kopec G.) [108].

Авторы, год публикации	Обследованные пациенты	Основные выводы
Leger at al. 1997	Молодые взрослые, родившиеся с ЗВУР	Имеют более высокий уровень глюкозы, инсулина и проинсулина и меньший рост, чем взрослые, не имевшие ЗВУР
Kistner et al. 2012	10-летние дети, рожденные преждевременно, с ЗВУР и без ЗВУР	Дети с ЗВУР имеют более высокую периферическую резистентность к инсулину
Rotteveel et al. 2008	Взрослые, родившиеся недоношенными с ЗВУР	Повышение уровня триглицеридов и инсулина
Wang et al. 2014	Доношенные и «ранние» недоношенные (< 32 недель гестационного возраста)	Обратная связь между гестационным возрастом и уровнем инсулина при рождении и в раннем детстве
Crump et al. 2011	Взрослые, родившиеся недоношенными	Увеличена частота назначения инсулина и пероральных препаратов для лечения диабета
Morrison et al. 2016	Взрослые, рожденные с ЭНМТ	Взрослые, которые родились с ЭНМТ, в 4 раза чаще развивали диабет / предиабет, чем взрослые, которые родились доношенными
Hovi et al. 2007	Взрослые, рожденные с ОНМТ	Имели более высокую резистентность к инсулину и непереносимость глюкозы, чем взрослые, которые родились в срок

1.4 Влияние особенностей вскармливания на динамику пластических процессов у младенцев первого года жизни с ЗВУР

Как известно, «золотым стандартом» для вскармливания младенцев от рождения и, по меньшей мере, до достижения 6-8 месяцев постнатального возраста, является грудное молоко [3, 7, 9, 47]. Наибольшую значимость обеспечение грудного вскармливания (материнским или при его отсутствии донорским грудным молоком) приобретает для младенцев группы риска отсроченных эндокринных и метаболических нарушений – для родившихся преждевременно и для детей с ЗВУР [40, 45, 46, 48].

В последние годы установлено, что пролонгированное грудное вскармливание не только обеспечивает наиболее оптимальное соматофизическое и психомоторное развитие младенца, но и способствует профилактике эндокринной патологии – дислипидемии, ожирения, сахарного диабета [16, 42, 43, 72, 81]. В то же время при выхаживании маловесных недоношенных младенцев (с массой тела менее 1800 г) было установлено, что вскармливание необогащенным грудным молоком у них не обеспечивает достаточной дотации белка, минералов и калорий для реализации догоняющего роста [14, 27, 30]. Поэтому в 80-е годы XX столетия были разработаны белково-минеральные обогатители (фортификаторы) для грудного молока, что позволило оптимизировать темпы физического развития маловесных младенцев [5, 6, 119].

Для недоношенных и гипотрофичных новорожденных, по объективным данным причинам находившимся на искусственном вскармливании, были разработаны специализированные адаптационные молочные смеси с повышенным содержанием белка (2 варианта для детей с различной массой тела) [48, 53, 54].

Оценки влияния «стартового» вскармливания на динамику роста и состава тела младенцев с ЗВУР немногочисленны и противоречивы; большинство исследователей указывает на более высокий прирост жировой массы тела в сочетании с гормональным дисбалансом у детей на искусственном вскармливании [1, 4, 18, 19]. Этапность адипонеогенеза также зависит от характера вскармливания,

например, наиболее интенсивные темпы прироста жировой ткани у недоношенных детей с ЗВУР установлены в первые 3 месяца корригированного возраста при переводе детей после достижения возраста доношенности на искусственное вскармливание специализированной смесью для недоношенных [10, 20, 24].

Таким образом, как при искусственном вскармливании высокобелковой смесью, так и при обогащении грудного молока, существует дилемма интересов недоношенных детей и детей с ЗВУР – с одной стороны, такое обогащение необходимо для обеспечения догоняющего роста, полноценного физического и когнитивного развития младенцев, с другой – повышенная дотация белка способствует избыточному адипонеогенезу и, следовательно, создает повышенный риск отсроченной метаболической патологии [11,12, 25, 26].

В исследовании Тарзян Э.О., выполненном в нашей клинике [1, 4], установлено, что недоношенные дети на грудном вскармливании при достижении возраста доношенности имеют более низкие темпы физического развития, чем дети на смешанном и искусственном вскармливании, даже при фортификации грудного молока; в то же время удельный вес безжировой массы тела на грудном вскармливании выше, чем на искусственном.

Таким образом, недоношенные дети-искусственники – группа повышенного риска дисбаланса отложения жира и отсроченной эндокринной патологии [4, 8, 35, 38], причем у наиболее незрелых недоношенных этот риск увеличивается.

Тем не менее, в указанной работе особенности пластических процессов при ЗВУР у недоношенных детей не исследовались; не изучена динамика физического развития за пределами возраста доношенности.

Большинство исследований, посвященных особенностям физического развития и состава тела детей, родившихся с ЗВУР – это зарубежные работы, отечественных публикаций на эту тему практически нет, что связано с малой доступностью современных неинвазивных исследовательских методик (в том числе метода воздушной плетизмографии). Недостаточно изучены взаимосвязи динамики развития недоношенных младенцев-гипотрофиков с генетическими и

эпигенетическими влияниями, степенью зрелости к моменту рождения. Сведения о гормональной регуляции анаболизма у этих детей, начиная с внутриутробного периода, противоречивы, что в настоящее время не позволяет использовать гормонометрию для оценки гармоничности пластических процессов и определения направлений их коррекции. Существующие рекомендации по применению фортификаторов грудного молока не дифференцированы в отношении младенцев с ЗВУР/ без ЗВУР.

Все это послужило обоснованием для формулирования задач настоящего исследования.

ГЛАВА 2

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная работа выполнена в отделении патологии новорожденных детей (руководитель – д.м.н. Беляева И.А.) ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко).

2.1 Общая характеристика этапов исследования

В соответствии с задачами диссертационной работы дизайн исследования включал 2 этапа: 1 – с момента поступления недоношенных пациентов в стационар (3-7 сутки жизни) и до достижения ими возраста доношенности (38-42 недели); 2 – катамнестическое наблюдение в декретированные сроки: возраст доношенности и в корригированных возрастах 3, 6 и 12 месяцев (рис. 2.1.1).

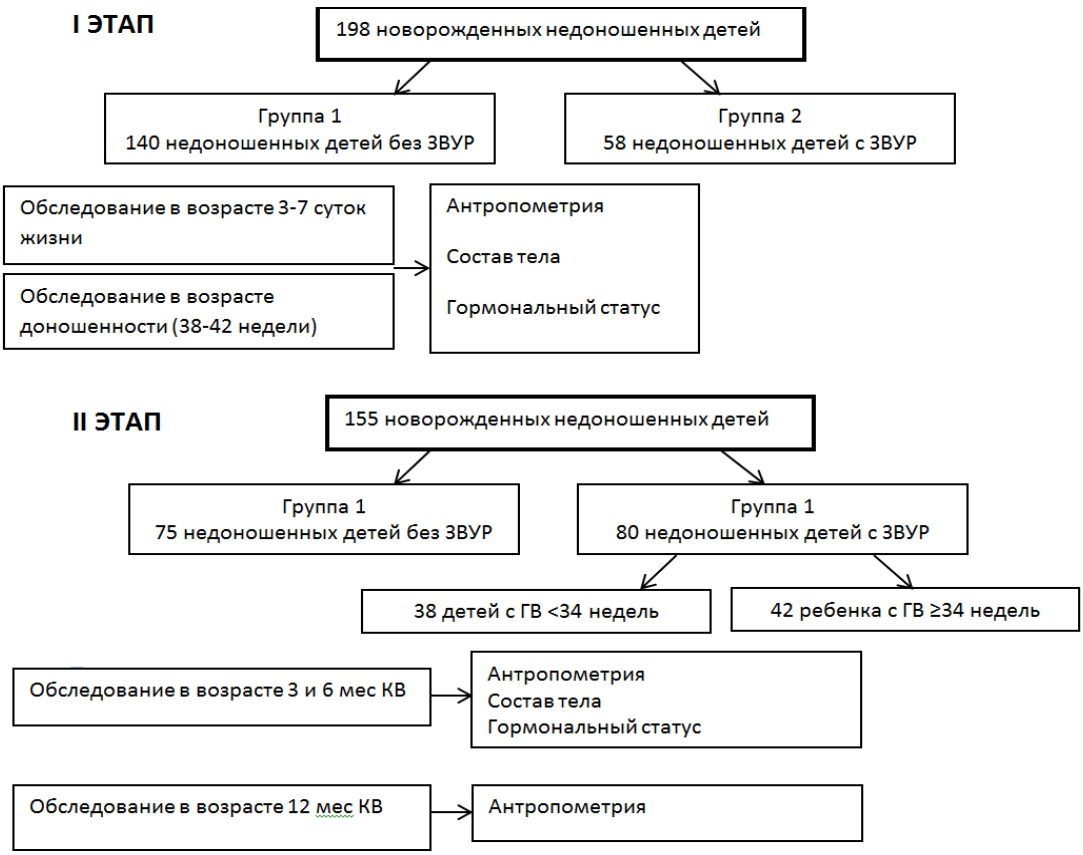


Рис. 2.1.1 Дизайн исследования

При поступлении в клинику у матерей всех недоношенных детей, включенных в исследование, было получено добровольное информированное согласие для контроля адекватности вскармливания методом воздушной плетизмографии. План и дизайн исследования согласован и одобрен Этическим комитетом и Диссертационным советом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 12 от 07.07.2015).

Для проведения первого этапа исследования в период с декабря 2015 по июль 2016 годов было включено 198 недоношенных младенцев на первой неделе жизни, поступавших в отделение патологии новорожденных детей для обследования и лечения. Критериями включения в исследование являлись: одноплодная беременность, роды до истечения 37 недели гестации, масса тела при рождении менее 10-го перцентиля для соответствующего гестационного возраста для основной группы или более 10-го перцентиля в соответствии с диаграммами роста Фентона для детей группы сравнения. 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 постконцептуальном возрасте 36 недель), внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени и перивентрикулярная лейкомаляция.

Изучение генеалогического анамнеза матери, а также состояние ее здоровья на протяжении беременности показало, что женщины, у которых родились дети с ЗВУР, в большинстве своем имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (предшествующие выкидыши, рождение предыдущих детей с ЗВУР, гестозы в течение данной беременности). Еще внутриутробно по данным ультразвуковой диагностики в 100% случаев у них выявлялась фетоплацентарная недостаточность и диагностировался синдром задержки плода.

На первом этапе проведено перекрестное исследование оценки изменения показателей физического развития, состава тканей тела и гормонального статуса

(инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1, соматотропный гормон, С-пептид, кортизол), характеризующего процесс роста, при поступлении (3-7 сутки жизни) и при достижении недоношенными детьми возраста «доношенности» - 38-42 недель (на момент выписки из стационара, если их возраст в этот момент составлял не менее 38 недель, или приглашались повторно для обследования в декретированные сроки, если их выписка осуществлялась ранее 38-й недели постконцептуального возраста).

Недоношенные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от соответствия / несоответствия массы при рождении сроку гестации (наличие / отсутствие ЗВУР): а) 140 новорожденных недоношенных детей, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту 2001,80 [0,650-3110,00] г (масса тела при рождении между 10-м и 90-м перцентилем по стандартизированной шкале роста) и сроком гестации 33,40 [25,00-36,90] недели, б) 58 недоношенных пациентов с гестационным возрастом 34,45 [32,00-36,00] недели, родившихся с задержкой внутриутробного развития (масса тела при рождении 1605,75 [0,720-2150,00] г), диагностируемой внутриутробно на основании ультразвуковых данных несоответствия массы тела внутриутробного ребенка гестационному возрасту в 2-х последовательных измерениях в сроки гестации > 22 недель гестации, а также по массе тела при рождении < 10 перцентиля.

Все пациенты, включенные в исследование, в периоде новорожденности получали лечение в отделении патологии новорожденных детей. Все дети были этническими славянами.

Недоношенные дети, включенные в исследование, поступали в неонатальный стационар из реанимационных отделений родильных домов в возрасте 3 – 7 дней жизни, поэтому мы не располагали достоверными данными об их обеспеченности белком и энергией в этот период.

Для учета вариабельности точного возраста на момент обследования, возможных различий в составе тканей тела между полами, вида вскармливания –

мы включали оценку пола пациентов, постконцептуальный возраст, характер вскармливания (категории «искусственное вскармливание», «вскармливание грудным молоком», «смешанное вскармливание») как ковариантны.

Второй этап нерандомизированного контролируемого проспективного когортного одноцентрового клинического исследования проходил с июля 2016 по сентябрь 2017 года. Часть детей (65), включенных в исследование на первом этапе, выбыла по причине отказа родителей от участия или возвращения в регион постоянного проживания. В группу младенцев с задержкой внутриутробного роста было вновь включено 42 ребенка в период с августа 2016 по сентябрь 2017 года (20 из них выбыло в периоде новорожденности по тем же причинам).

В катамнестическом исследовании приняло участие 155 детей, родившихся преждевременно, на протяжении первого года жизни. Включенные в исследование дети были распределены на группы в зависимости от соответствия / несоответствия массы при рождении сроку гестации (наличие / отсутствие ЗВУР) и по гестационному возрасту: а) 75 недоношенных пациентов, родившиеся без признаков ЗВУР, б) 38 младенцев с ЗВУР и ГВ < 34 недель, в) 42 пациента с ЗВУР и гестационным возрастом ≥ 34 недель.

Обследование вновь включенных в исследование детей проводилось так же при рождении и при достижении возраста «доношенности» и далее в декретированные сроки 3, 6 и 12 месяцев корригированного возраста.

На протяжении всего периода наблюдения не отмечено случаев младенческой смертности.

При рождении и в сроки 3, 6, 12 месяцев КВ проводилась регистрация антропометрических показателей (масса, длина тела, окружность головы и их z-оценки). В установленные декретированные сроки до 6 месяцев корригированного возраста включительно исследовались состав тела, что связано с техническими возможностями метода (ограничение по массе тела до 8 кг), и гормональный статус (СТГ, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1, кортизол, С-пептид).

2.2 Методы исследования

В нашей работе на каждого пациента заполнялась карта обследования, в которой указывались паспортная часть, клинический диагноз основной и сопутствующий, данные анамнеза (соматические и гинекологические заболевания матери, течение беременности и родов), оценка тяжести состояния, данные клинического осмотра, показатели физического развития и их z-оценки, вид вскармливания и объем питания с расчетом количества потребляемого белка и калорий, результаты клинико-лабораторных и инструментальных анализов.

На каждом из этапов проводились следующие исследования:

2.2.1. Диетологические исследования

Ежедневно до выписки из стационара проводился расчет дотации белка 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): вскармливание недоношенных детей с массой тела 1000-1800 г проводилось с дотацией белка 3,5 – 4,0 г/кг/сут (рис. 2.2.1). Пациенты получали парентеральное и минимальное энтеральное питание сцеженным материнским молоком или специализированной молочной смесью для недоношенных детей (2,6 г белка / 100 мл и 79 ккал / 100 мл) в течение как минимум двух недель. Энтеральное питание увеличивалось на 10-20 мл/кг/сут до достижения 160-180 мл/кг/сут в зависимости от индивидуальной переносимости. По достижении объема 70-90 мл/кг/сут энтерального питания, недоношенные дети, вскармливаемые грудным молоком, начали получать обогатитель, который вводился постепенно до необходимого количества, содержащего 1 г белка и 17,4 ккал, на 100 мл грудного молока. Далее, до момента выписки из стационара, рацион питания состоял из обогащенного грудного молока (2,2 г белка / 100 мл и 82 ккал / 100 мл) или специализированной молочной смеси (2,3 г / 100 мл и 80 ккал / 100 мл), если грудное молоко было недоступно или его

количество недостаточно. Недоношенные дети с массой тела при рождении > 1800 г получали необогащенное материнское молоко или специализированную молочную смесь (2,0 г / 100 мл и 74 ккал / 100 мл).

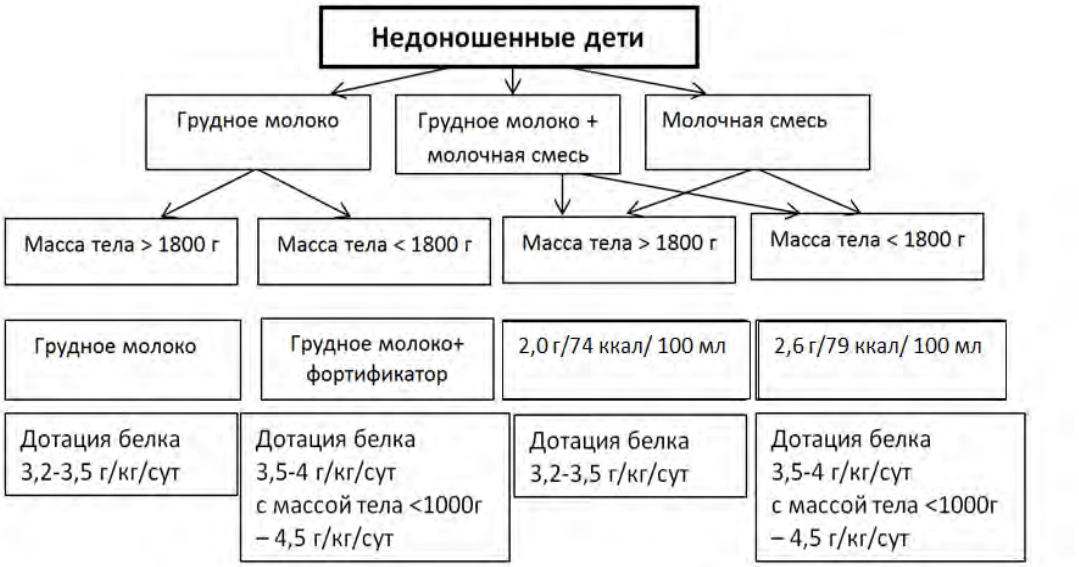


Рис. 2.2.1. Стратегия вскармливания недоношенных детей

С возраста доношенности и до четвертого месяца младенцы получали материнское грудное молоко и / или обогащенную питательными веществами молочную смесь (белок 2 г / 100 мл, энергия 75 ккал / 100 мл) и не получали никаких других продуктов. С 4 – 6 месяцев недоношенным пациентам последовательно, до достижения 12 месяцев корригированного возраста, назначались продукты прикорма в соответствии с рекомендациями наблюдающего педиатра. Расчет среднесуточного потребления белка и энергии производился в течение всего периода наблюдения. Содержание белка и энергии в грудном молоке рассчитывали в соответствии с представленными в современных публикациях данными нутритивной ценности грудного молока в разные периоды лактации [77]. При расчете пищевой ценности продуктов прикорма учитывали информацию, содержащуюся в этикетной надписи.

2.2.2 Изучение антропометрических показателей

Антропометрические данные (масса и длина тела, окружность головы) были измерены и зарегистрированы в декретированные сроки.

Масса тела измерялась на электронных весах с точностью до 0,1 г. Длина тела измерялась в положении лежа на спине по борту с точностью до 0,1 см, окружности головы и груди измерялись с помощью гибкой тканевой рулетки с точностью до 0,1 см. Все измерения производились одним исследователем.

Оценивали массу, длину тела, окружности головы и их z-оценки (standard deviation score – отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения) у недоношенных детей при рождении, а также при достижении ими постконцептуального возраста 38-42 недели по шкале Фентона (с рождения до достижения 49 недель постконцептуального возраста), с 50 недели постконцептуального возраста использовалась шкала Anthro, WHO, 2009.

2.2.3. Определение состава тела

Измерение жировой и тощей массы производили анализатором состава тела грудных детей методом воздушной плетизмографии (PEA POD, LMi, USA). Исследование проводилось в отделении патологии новорожденных детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» РФ. Методика основана на неинвазивном определении абсолютного (кг) и относительного (%) содержания тощей (безжировй) массы – Fat Free Mass (FFM) и жировой массы – Fat Mass (FM) у новорожденных и грудных детей весом от 1 до 8 кг и ростом до 80 см с использованием основных принципов денситометрии. После измерения массы тела (M_B), ребенок помещается в тестовую камеру устройства для проведения процедуры определения состава тела. В камере устройства измеряется объем тела (V_B) по методу плетизмографии на основе вытесняемого пациентом воздуха в камере устройства. Далее рассчитывается плотность тела (D_B) по следующей формуле:

$$D_B = \frac{M_B}{V_B}.$$

Для получения точных данных по содержанию жировой и тощей массы в составе тела ребенка измеряется плотность тела с использованием двухкомпонентная модели.

Безжировой (тощий) компонент массы включает в себя протеин, воду, минеральные вещества и гликоген. В анализаторе состава тела процент жировых тканей рассчитывается по формуле, основанной на современных исследованиях и результатах, опубликованных в научной литературе, с использованием стандартных значений массы жировых и безжировых тканей. Поскольку плотность жировых тканей остается постоянной в течение всей жизни и составляет 0,9007 кг/л, это значение используется в анализаторе PEA POD по умолчанию. В свою очередь плотность безжировых тканей изменяется с возрастом. В связи с этим в анализаторе PEA POD применяются значения плотности безжировых тканей для конкретного возраста и пола, рассчитанные на основе результатов многокомпонентных исследований. После определения процента жировых тканей этот показатель отображается вместе с процентом массы безжировых тканей, массой, кг жировых тканей и массой, кг безжировых тканей по завершении обследования с помощью анализатора PEA POD.

Определяемые параметры состава тканей тела:

1. Fat Free Mass (FFM) – абсолютное количество безжировой (тощей) массы тела, кг;

2. % Fat Free Mass (FFM) – относительное количество безжировой (тощей) массы тела, %;

3. Fat mass (FM) – абсолютное количество жировой массы, кг;

4. % Fat – относительное количество жировой массы, %.

Учитывая безопасность, простоту использования и малую затратность по времени (около 7 минут), данная методика идеально подходит для частого и продолжительного наблюдения за ребенком, отслеживая его состав тела и метаболическую направленность.

2.2.4. Определение уровней гормонов роста

Уровни гормонов (СТГ, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1, кортизол, С-пептид) в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп изучали в тех же временных точках. Забор крови производился в условиях процедурного кабинета до 8 часов утра, строго натощак, методом стандартной венопункции. Все исследования проводились в централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России под руководством д.м.н. Семикиной Е.Л.

Уровни содержания в сыворотке крови соматотропного гормона (СТГ) и инсулина измеряли на аппарате Beckman Coulter, Access 2, USA, определение кортизола и с-пептида проводили на приборе ARCHITECT i1000SR, Abbot, USA. 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), оснащенного программой BioPlexManager, версия 5.0, с использованием готовых мультиплексных тест-систем того же производителя (панели Bio-PlexHumancytokine). Методика представляет собой одноэтапный иммунологический анализ, в котором образцы исследуемой жидкости (в частности сыворотка) и магнетические микрочастицы, покрытые веществом, взаимодействующим с гормоном, связывают его. Полученную хемилюминисцентную реакцию измеряют как относительные единицы светового потока, таким образом, по изменению интенсивности свечения измеряя концентрацию исследуемого гормона.

Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) исследовался на аппарате LIAISON XL, Dia Sorin, Italy. Метод количественной оценки уровня гормона одноступенчатый, осуществляется посредством твердофазного иммунохимического анализа с хемилюминисцентной детекцией (CLIA) («сэндвич»-метод) после первичной сепарации ИФР-1 на связующие белки.

Моноклональные антитела, покрывающие магнитные частицы, связываются с производным изолинола, увеличивающим эмиссию света в 3000 раз, и взаимодействуют с гормоном (антигеном) на твердой поверхности. Несвязанные вещества промываются. После серии отмывок вновь добавляют стартовые реагенты, индуцируя таким образом реакцию хемилюминесцентной вспышки. Световой сигнал, а следовательно и количество конъюгата изолинола, измеряется фотометрическими единицами, что указывает на концентрацию ИФР-1 в сывороточном образце.

2.2.5 Определение скорости роста

Для каждого ребенка, поступавшего в отделение патологии новорожденных детей, рассчитывалась скорость роста, исходя из данных ежедневного измерения массы тела от момента поступления недоношенного пациента в отделение до его выписки. Взвешивание пациентов ежедневно проводилось медицинскими сестрами отделения с использованием стандартных процедур.

Расчетные методы определения скорости роста используются в течение двух интервалов времени: от дня рождения до выписки из отделения и с первого дня от восстановления массы тела при рождении до выписки из отделения. Мы производили расчет скорости роста по экспоненциальной модели роста (ЭМ):

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

CP – 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.

В нашей работе в качестве D1 выступали первые сутки жизни ребенка. Данный выбор был оправдан тем, что на расчет скорости роста может повлиять

длительность пребывания пациента в стационаре – при непродолжительной госпитализации расчет от момента восстановления исходной массы недостаточно точен.

Желательной характеристикой любой модели, используемой для расчета средней скорости роста, является простота применения. С практической точки зрения, экспоненциальная модель проста в использовании, обеспечивая более точные оценки фактической скорости роста; требуются только показатели массы тела в двух временных точках.

Потенциальным ограничением модели является зависимость от точности двух используемых измерений массы. Таким образом, тщательный анализ массы тела позволяет убедиться, что масса тела точно отражает характер роста младенца в течение изучаемого периода.

2.2.6 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета компьютерных программ «STATISTICA 6.0», «Microsoft Excel 2.0», «IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.». 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 χ 2, критерий Пирсона, точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. При анализе связи между признаками использован метод корреляции (r) Пирсона. Сила связи считалась слабой при r= 0-0,299, средней при r= 0,3- 0,699, сильной при r= 0,7-1,0.

Этическая экспертиза

План и дизайн исследования согласован и одобрен Этическим комитетом и Диссертационным советом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 12 от 07.07.2015).

ГЛАВА 3

I ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ: ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ, СОСТАВ ТЕЛА И УРОВНИ ГОРМОНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ РОСТ, У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПО ДОСТИЖЕНИИ ИМИ ВОЗРАСТА ДОНОШЕННОСТИ (38-42 НЕДЕЛИ)

Младенцы, родившиеся с задержкой внутриутробного развития (масса тела при рождении <10 перцентиля), развиваются при неблагоприятных внутриутробных условиях, что приводит к недостаточной аккреции у них жировой массы. Установлено, что новорожденные дети с ЗВУР, имеют меньшую массу и длину тела, а также более низкий процент жировой массы по сравнению с младенцами, рожденными с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (масса тела при рождении между 10-м и 90-перцентилями) [129]. Обнаружено, что жировая масса, мышечная масса и содержание минеральных веществ в костях у новорожденных с ЗВУР были ниже, чем у младенцев того же гестационного возраста, родившихся с массой тела, соответствующей сроку [128].

Известно, что наличие у младенцев ЗВУР при рождении связано с повышенным риском патологических изменений состава тела; раннее нарушение сомато-эндокринного статуса у них может стать причиной высокого риска развития гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности, а также сахарного диабета 2 типа и ожирения в зрелом возрасте [59, 60, 85]. Таким образом, недоношенные дети, рожденные с ЗВУР, в большей степени могут быть подвержены риску дальнейшего ожирения, фактора риска метаболического синдрома в зрелом возрасте.

Данных о составе тела недоношенных детей, имеющих ЗВУР при рождении, оцениваемых в срок, соответствующий доношенности, очень мало. Rogerro и соавт. [130] показали, что жировая масса у недоношенных детей с ЗВУР,

оцениваемых в срок эквивалентный доношенности, была выше, чем у доношенных младенцев, соответствующих сроку.

Учитывая представленные аргументы, мониторинг качества набора массы тела является важным инструментом для определения оптимального постнатального роста и состава тела недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития.

Цель исследования на этом этапе состояла в изучении показателей физического развития, состава тела и гормонов роста (инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1, соматотропный гормон, С-пептид) недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) при достижении ими постконцептуального возраста 38-42 недели (срока доношенности) и сравнении этих показателей с аналогичными у недоношенных детей, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту.

Проведено перекрестное исследование оценки изменения состава тканей тела и гормонов роста: а) у 140 новорожденных недоношенных детей, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (масса тела при рождении между 10-м и 90-м перцентилем по стандартизированной шкале роста), б) 58 недоношенных пациентов, родившихся с задержкой внутриутробного развития, диагностируемой внутриутробно на основании УЗ данных несоответствия массы тела внутриутробного ребенка гестационному возрасту в 2-х последовательных измерениях в сроки гестации > 22 недель гестации, а также по массе тела при рождении < 10 перцентиля.

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в отделении патологии новорожденных детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Все дети были этническими славянами.

При поступлении в клинику у матерей всех недоношенных детей, включенных в исследование, было получено добровольное информированное согласие для контроля адекватности вскармливания методом воздушной плетизмографии. План и дизайн исследования согласован и одобрен Этическим

комитетом и Диссертационным советом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 12 от 07.07.2015).

Критерии включения пациентов в исследование: масса тела при рождении < 10 перцентиля для гестационного возраста в соответствии с диаграммами роста Фентона, одноплодная беременность, недоношенность < 37 недель и гестационный возраст при рождении доношенных пациентов 37 – 42 недели.

Критериями исключения являлись наличие врожденных заболеваний, хромосомных аномалий, тяжелой сердечной, почечной, наследственной эндокринной патологии или желудочно-кишечных заболеваний (3А степень некротизирующего энтероколита в соответствии с классификацией Белла и др.), тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания, хронические заболевания легких (в том числе бронхолегочная дисплазия), внутримозговые, внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени и перивентрикулярная лейкомаляция.

Недоношенные дети были осмотрены при достижении ими постконцептуального возраста 38-42 недели: на момент выписки из стационара, если их возраст в этот момент составлял не менее 38 недель; или приглашались повторно для обследования в декретированные сроки, если их выписка осуществлялась ранее 38-й недели (рис. 3.1).

Для учета вариабельности точного возраста на момент обследования, возможных различий в составе тканей тела между полами, вида вскармливания мы включали оценку пола пациентов, постконцептуальный возраст, характер вскармливания (категории «искусственное вскармливание», «грудное вскармливание», «смешанное вскармливание») как ковариантны. Масса тела матери до беременности и прибавки в массе во время беременности также были учтены в качестве возможного ковариантa.



Рис. 3.1 Дизайн первого этапа исследования

Недоношенные дети, включенные в исследование, поступали в стационар из реанимационных отделений родильных домов в возрасте 3 – 7 дней жизни, поэтому мы не располагали достоверными данными об их обеспеченности белком и энергией в этот период.

Вскармливание недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1800 г осуществлялось обогащенным грудным молоком (1 г фортификатора на 25 мл грудного молока – 0,76 г белка / 88 ккал) или специализированной молочной смесью (2,6 г белка / 79 ккал / 100 мл) с дотацией белка 3,5 г/кг/сут. Младенцы, родившиеся с массой тела более 1800 г вскармливались необогащенным материнским или донорским грудным молоком или специализированной молочной месью с содержанием белка 2,0 г / 74 ккал / 100 мл; поступление белка составляло в среднем 3,2-3,5 г/кг/сут.

3.1 Общая характеристика исследуемых групп детей и матерей

Гестационный возраст пациентов обеих групп не имел статистически значимых различий. Анализ антропометрических данных при рождении выявил

статистически значимые различия между двумя группами недоношенных детей (p<0,001) (табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1

Гестационный возраст и показатели физического развития детей исследуемых групп при рождении (Me, 25-й – 75-й перцентиль)

	Недоношенные, соответствующие ГВ n = 140	Недоношенные с ЗВУР n = 58
Гестационный возраст, нед.	33,40 [25,00 – 36,90]	34,45 [32,00 – 36,00]
Масса тела при рождении, г	2001,80# [0,650-3110,00]	1605,75 [0,720–2150,00]
Масса тела при рождении, Z-оценка	-0,172# [-1,30 – 1,30]	-1,789 [-2,90 – (-1,30)]
Длина тела, см	43,54# [29,00 – 53,50]	41,96 [30,00 – 49,00]
Длина тела, Z-оценка	0,028# [-2,90 – 3,10]	-1,278 [-4,70 – 0,70]
Окружность головы, см	28,29# [-20,00 – 34,00]	30,24 [25,00 – 33,00]
Окружность головы при рождении, Z-оценка	0,362# [-2,10 – 3,90]	-0,789 [-3,00 – 1,00]

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

Указанные различия z-оценок показателей физического развития пациентов исследуемых групп представлены на рисунке 3.1.1.

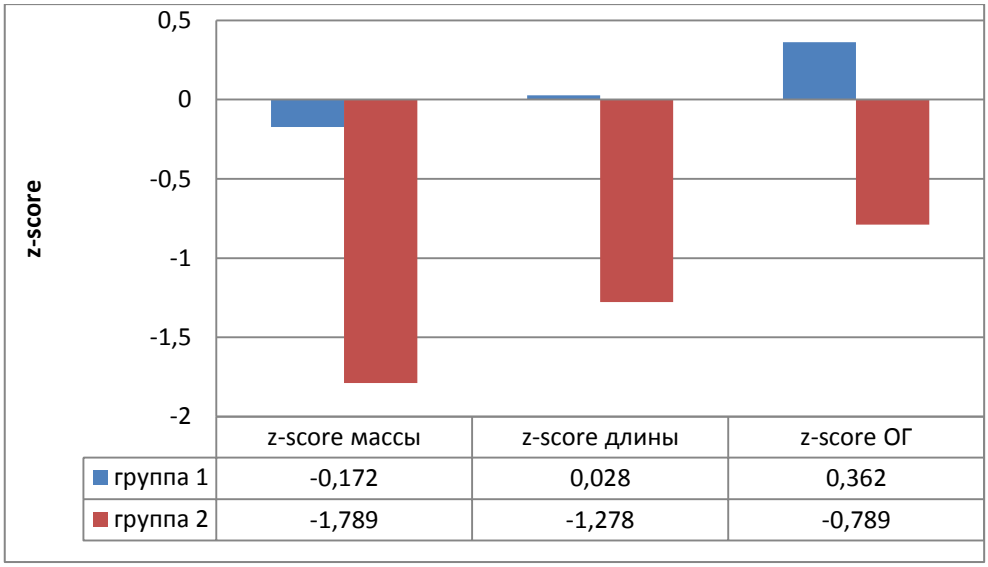


Рис. 3.1.1 Z-оценки физического развития детей исследуемых групп при рождении

Различия статистически значимы: * - с 1-ой группой, # - со 2 группой, p < 0,001

В настоящее время в рамках концепции 1000 дней обсуждается взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) родителей и массой тела ребенка при рождении. Нами оценивались медико-биологические и медико-социальные факторы риска в анамнезе родителей, в т.ч. исходная масса тела матери и ее прибавка во время беременности (табл. 3.1.2), для оценки вклада этих составляющих в физическое развитие недоношенных детей на первом году жизни.

Таблица 3.1.2

Клиническая характеристика матерей и новорожденных детей, включенных в исследование

Показатели	n
Матери (n=198)*	
Масса тела до беременности, кг	60,7(9,7)
Прибавка во время беременности, кг	13,6(4,3)
Рост, см	162(6,2)
Паритет	0 – 77(38,9) 1 – 75(37,9) ≥ 2 – 46(23,2)
Курение во время беременности, n (%)	30 (15,2)
Прием алкоголя во время беременности, n (%)	11 (5,5)
Высшее образование, n (%)	114 (57,6)
Материальное благополучие, n (%)	127 (64,1)
Способ родоразрешения	
Самопроизвольные вагинальные, n (%)	51 (25,7)
Экстренное кесарево сечение, n (%)	31 (15,7)
Плановое кесарево сечение, n (%)	116 (58,6)
Использование антенатальных стероидов, n (%)	23 (11,6)
Недоношенные новорожденные (n=198)	
Гестационный возраст ≤ 34 нед, n (%)	118 (59,6)
Масса тела при рождении: 10-90 перцентиль <10 перцентиль	 140 (70,7) 58 (29,3)

Масса тела и рост отцов были статистически незначимо связаны с некоторыми антропометрическими показателями у новорожденных. Наоборот, масса тела при рождении у детей исследуемых групп, независимо от гестационного возраста и пола, увеличивались в среднем на 9,7 [2,1-17,2] г (p <0,01) на каждый кг массы тела матери до беременности. Также масса и длина тела при рождении детей исследуемых групп, независимо от гестационного возраста и пола, увеличивались в среднем на 17 [4,3-27,2] г, p <0,01 и 0,08 [0,03-0,14] см, p <0,01 соответственно на каждую единицу длины матери (см).

Возраст матерей наблюдаемых детей составлял от 16 до 49 лет, женщин старше 30 лет было 65,5 %: в группе детей без ЗВУР средний возраст матерей составил – 31 год, во второй группе – 31,2 лет.

Соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей исследуемых детей, а также течение данной беременности и родов представлены в таблицах 3.1.3, 3.1.4.

Таблица 3.1.3

Характер соматических заболеваний матерей в исследуемых группах

	1 группа, n=140	2 группа, n=58
Возраст матери более 30 лет	62 (44,3%)	7 (53,4%)
Считают себя здоровыми	29 (20,7%)	10 (17,2%)
Хронические ЛОР заболевания	6 (4,3%)	5 (8,6%)
Хронический цистит / пиелонефрит	27 (19,3%)	24 (41,3%)
Хронические заболевания ЖКТ	14 (10%)	5 (8,6%)
Аллергические заболевания	7 (5%)	6 (10,3%)
Гипертоническая болезнь	1 (0,7%)	3 (5,2%)
Миопия	19 (13,5%)	16 (27,5%)

Значительная часть матерей детей, родившихся с задержкой внутриутробного роста, имела сопутствующую патологию со стороны мочевыделительной системы (41,3%), органов желудочно-кишечного тракта (8,6%), зрительного анализатора (27,5%), а также аллергические заболевания (27,5%) (поллиноз, крапивница в анамнезе, атопический дерматит) (табл. 3.1.3).

Таблица 3.1.4

Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза матерей

	1 группа, n=140	2 группа, n=58
Наличие гинекологической патологии	**23 (16,4%)**	**11 (55,1%)**
Эрозия шейки матки	4 (2,8%)	8 (13,8%)
Хронический кольпит	1 (0,7%)	3 (5,2%)
Хронический аднексит	2 (1,4%)	4 (6,7%)
Миома матки	3 (2,1%)	5 (8,6%)
Бесплодие	13 (9,3%)	11 (18,9%)
Уреаплазмоз	-	1 (1,7%)
Отягощенный акушерский анамнез	**12 (16,4%)**	**6 (46,5%)**
Внематочные беременности	6 (4,3%)	8 (13,8%)
Медицинские аборты	15 (10,7%)	15 (25,9%)
Самопроизвольный выкидыш	2 (1,4%)	-
Антенатальная гибель плода в анамнезе	-	1 (1,7%)
Неразвивающиеся беременности		3 (3,4%)

Как представлено в таблице 3.1.4, около половины матерей группы недоношенных детей, родившихся с ЗВУР, имела отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, а также неблагоприятное течение беременности.

Таблица 3.1.5

Характеристика течения настоящей беременности у матерей исследуемых групп

	1 группа, n=140	2 группа, n=58
Патологическое течение беременности	99 (70,7%)	58 (100%)
Экстракорпоральное оплодотворение	14 (10%)	3 (5,17)
ОРВИ: 1 триместр	10 (7,1%)	9 (15,5%)
2-3 триместр	26 (18,5%)	16 (27,6%)
Угроза прерывания (в 1-2 триместрах)	78 (55,7%)	24 (41,4%)
Угроза преждевременных родов (в 3-м триместре)	25 (17,8%)	40 (68,9%)
Пиелонефрит	4 (2,8%)	5 (8,6%)
Кольпит	10 (7,14%)	8 (13,8%)
Ранний гестоз	27 (19,3%)	18 (31,0%)
Поздний гестоз	37 (26,4%)	18 (31,0%)
Фетоплацентарная недостаточность	19 (13,5%)	58 (100%)
Анемия	10 (7,14%)	12 (20,7%)

Матери недоношенных детей с задержкой внутриутробного роста в 100% случаев имели патологическое течение беременности (фетоплацентарная недостаточность по данным ультразвукового исследования) на фоне различной патологии, как соматической, так и акушерско-гинекологической. В 1/3 случаев данная беременность протекала с ранним и поздним гестозом (табл. 3.1.5), что существенно превышало этот показатель у матерей детей без ЗВУР. Неблагоприятное течение беременности способствовало тому, что при рождении у 7 детей состояние оценивалось как очень тяжелое, у 64 – как тяжелое. Признаки асфиксии при рождении (оценка по шкале Апгар на 1 минуте < 6 баллов, на 5 минуте < 7 баллов) отмечались у 28,5% детей первой группы и у 26,8% детей второй группы. Проведения реанимационных мероприятий потребовали 39 детей, ИВЛ, длительность которой составляла от 2 до 5 дней – 25 детей (табл. 3.1.6).

Таблица 3.1.6

Оценка состояния обследованных детей при рождении и в первые сутки жизни

группы	Оценка по шкале Апгар (баллы)				Состояние детей в первые сутки жизни		
		1-3	4-6	7-8	средней тяжести	тяжелое	очень тяжелое
1 группа, n=140	через 1'	11 (7,8%)	29 (20,7%)	100 (71,5%)	98 (70%)	39 (27,8%)	3 (2,2%)
	через 5'	2 (1,4)	13 (9,3%)	125 (89,3%)			
2 группа, n=58	через 1'	4 (6,8%)	12 (20,8%)	42 (72,4%)	29 (50%)	25 (43,1%)	4 (6,9%)
	через 5'	1 (1,7%)	7 (12%)	50 (86,3%)			

В периоде ранней неонатальной адаптации недоношенных новорожденных детей потребовалось выхаживание в условиях кувеза с дополнительной дотацией увлажненного кислорода у 96 детей (48,5%) в среднем в течение одной недели. На фоне проводимой терапии первичная потеря веса находилась в пределах

нормальных значений – до 10%. Явления неонатальной конъюгационной желтухи были купированы на 12-21 сутки жизни (табл. 3.1.7).

Таблица 3.1.7

Характеристика течения периода ранней постнатальной адаптации

	1 группа, n=140	2 группа, n=58
Максимальная потеря веса (%)	7,1±2,5	7,9±2,8
Восстановление веса (дни)	8,1±3,5	10,9±3,2
Вскармливание через зонд (abs,%)	34 (24,3%)	19 (32,7%)
Самостоятельное сосание (дни)	7,6±1,8	7,5±2,0
Эпителизация пупочной ранки (дни)	10,4±2,6	12,6±2,5
Длительность желтухи (дни)	9,8±3,5	11,4±3,6
Длительность выхаживания в инкубаторе (дни)	6,9±2,6	7,1±2,8

Основной патологией у новорожденных в раннем неонатальном периоде при поступлении в стационар являлось перинатальное поражение центральной нервной системы (88,9%), ведущими неврологическими синдромами были: синдром угнетения, угнетения с элементами возбуждения, синдром вегето-висцеральных нарушений и мышечной дистонии (табл. 3.1.8). В качестве сопутствующей патологии отмечены заболевания со стороны дыхательной системы – синдром дыхательных расстройств (СДР) и пневмонии в стадии репарации. Другими сопутствующими заболеваниями являлись конъюгационная желтуха, нетяжелые формы гемолитической болезни новорожденных (ГБН), анемии (железодефицитные, ранние анемии недоношенных), малые аномалии развития сердца, пиелоэктазия, ретинопатия недоношенных, гемангиомы (табл. 3.1.8).

Таблица 3.1.8

Структура перинатальной патологии у недоношенных пациентов исследуемых групп

		1 группа, n=140	2 группа, n=58
Церебральная ишемия	1 степени	70 (50%)	28 (48,3%)
	2 степени	55 (39,3%)	23 (39,6%)
Синдром дыхательных расстройств		33 (23,6%)	15 (25,9%)
Внутриутробная пневмония		7 (5%)	3 (5,2%)
Аспирационная пневмония		-	2 (3,4%)
Внутриутробная инфекция без очага		11 (7,8%)	4 (6,7%)
Коньюгационная желтуха		103 (73,6%)	38 (65,5%)
Гемолитическая болезнь новорожденных		8 (5,7%)	1 (1,7%)
Анемия		6 (4,3%)	2 (3,4%)
Малые аномалии развития сердца		98 (70%)	16 (27,6%)
Пиелоэктазия		4 (2,8%)	3 (5,2%)
Ретинопатия недоношенных		9 (6,4%)	9 (15,5%)
Гемангиомы		3 (2,1%)	1 (1,7%)

Все дети в нашем отделении госпитализировались с матерями и получали лечение согласно тяжести и характера имеющейся патологии. Матери недоношенных детей были особенно заинтересованы в сохранении и продолжении грудного вскармливания, поэтому даже при минимальном энтеральном питании ребенок получал грудное молоко через назогастральный зонд или соску.

Таким образом, анализ клинико-анамнестических данных выявил, что матери недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного роста, имели более неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез, чем матери

детей без ЗВУР. Настоящая беременность у матерей 2 группы детей во всех случаях протекала на фоне соматической и / или гинекологической патологии, сопровождавшейся фетоплацентарной недостаточностью.

3.2 Показатели физического развития и состав тела у недоношенных детей к достижению возраста доношенности.

По достижении возраста доношенности показатели массы, длины тела и окружности головы, а также их z-оценки у недоношенных пациентов с ЗВУР характеризовались статистически меньшими величинами в сравнении с недоношенными, родившимися с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (p <0,01). Не выявлено статистически значимых различий между показателями окружности головы у пациентов исследуемых групп по достижении возраста доношенности (табл. 3.2.1).

Таблица 3.2.1

Показатели физического развития и состав тела у недоношенных детей при достижении 38-42 нед ПКВ (Me, 25-й – 75-й перцентиль)

	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-ой группой, p < 0,001

Для определения состава тканей тела и выявления направленности пластических процессов у недоношенных детей в зависимости от срока гестации, массы и длины тела при рождении было проведено исследование абсолютных (кг) и относительных (%) количеств жировой (Fat mass) и безжировой (Fat free mass) массы тела. Изучение показателей состава тела выявило наличие достоверных различий в обеих группах недоношенных детей в отношении как жировой, так и тощей (безжировой) массы (табл. 3.2.1, рис. 3.2.1).

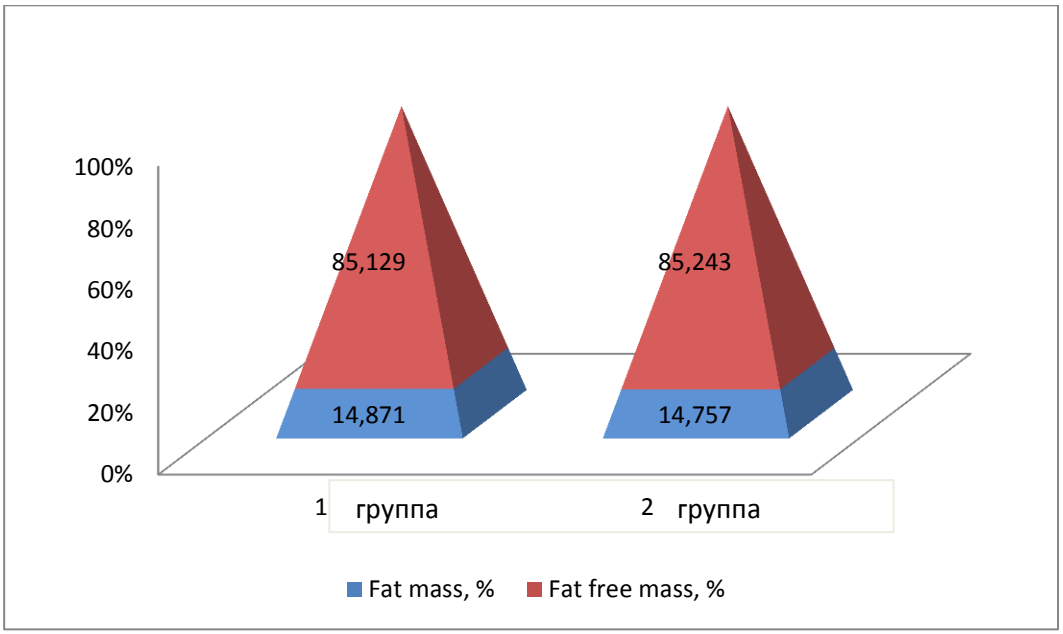


Рис. 3.2.1. Состав тела (Fat mass, Fat free mass, %) у пациентов исследуемых групп по достижении возраста доношенности.

3.3 Уровни гормонов регуляции анаболических процессов у недоношенных детей на первом этапе исследования.

Исследование величин гормональных показателей, характеризующих процессы постнатального роста, продемонстрировало более высокое содержание инсулина в сыворотке крови недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития - 11,908 мкЕд/мл против 9,248 мкЕд/мл ($p<0,001$) у недоношенных, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту. Высокое содержание С-пептида у пациентов с ЗВУР подтверждает интенсивную продукцию инсулина Аналогичная тенденция выявлена в отношении содержания ИФР-1:

наиболее высокие его уровни обнаружены у пациентов с ЗВУР: 88,608 нг/мл (p<0,001) (табл. 3.3.1).

В то же время концентрации в сыворотке крови СТГ, обладающего контринсулярным и анаболическим действием, характеризовались меньшими значениями в группе пациентов с задержкой внутриутробного развития по сравнению с недоношенными детьми без ЗВУР (p<0,001) (табл. 3.3.1).

Как известно, антагонистическим действием по отношению к действию соматотропина на синтез белка, «сгорание» жира и линейный рост обладают глюкокортикоиды, в частности кортизол – наиболее высокие показатели кортизола в сыворотке крови выявлены у пациентов, родившихся с ЗВУР (p<0,001) (табл. 3.3.1).

Таблица 3.3.1

Гормональный статус недоношенных детей исследуемых групп при достижении 38-42 нед ПКВ (Me, 25-й – 75-й перцентиль)

	Недоношенные без ЗВУР n = 140	Недоношенные с ЗВУР n = 58
ПКВ, нед.	38,96 [34,00 – 57,30]	40,02 [36,4 -57,3]
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-ой группой, p < 0,001

Таким образом, у недоношенных пациентов с ЗВУР в раннем неонатальном периоде гормональная регуляция пластических процессов характеризуется выраженной направленностью к усилению адипонеогенеза.

3.4 Влияние особенностей вскармливания на физическое развитие, состав тела и эндокринный статус у недоношенных детей, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту.

Анализ физического развития, состава тела и гормонов роста в зависимости от характера вскармливания в неонатальном периоде проводился отдельно для каждой группы пациентов.

Пациенты каждой группы были разделены на три подгруппы в зависимости от вида вскармливания: пациенты, получавшие грудное молоко, обогащаемое по показаниям (ГМ), пациенты, вскармливаемые специализированной молочной смесью (МС), дети, получавшие смешанное вскармливание (ГМ + МС).

Способ кормления выбирался в зависимости от степени зрелости ребенка, его массы тела и состояния. С матерями активно проводились беседы о пользе грудного вскармливания с целью мотивации для его сохранения. В случае активного сосательного и глотательного рефлексов ребенок прикладывался к груди. С целью контроля объема потребляемого молока производилось контрольное взвешивание ребенка до и после каждого кормления. В случае недостаточного потребляемого объема питания или малой прибавки массы тела при ежедневном взвешивании производился докорм сцеженным грудным молоком из бутылочки или через назогастральный зонд (болюсно, дробно или через шприцевой насос в течение 1 часа в зависимости от переносимости ребенком энтерального кормления), если сосание было неэффективным. По показаниям назначался обогатитель грудного молока, увеличение дотации которого осуществлялось ежедневно согласно инструкции под контролем расчетов суточного потребления белка и калорий на килограмм массы тела и переносимости ребенком. В случае гипогалактии вынужденной мерой являлся докорм ребенка специализированной молочной смесью. Выбор осуществлялся в зависимости от массы тела ребенка при рождении и темпов его набора веса.

Расчет питания производился ежедневно калорийным способом из расчета на фактическую массу тела ребенка.

Таблица 3.4.1

Энергетические потребности недоношенных детей [33]

Сутки жизни	1	2	3	4	5	6	7	10-14
ккал/кг	25-30	35-40	50	60-65	70-80	80-90	90-100	100-120

К 3 неделям жизни калорийность рациона повышалась до 130 ккал/кг в сутки.

Нами проведен анализ параметров физического развития, состава тела и уровней гормонов в зависимости от вида вскармливания (табл. 3.4.2).

Таблица 3.4.2

Физическое развитие и состав тела у недоношенных детей без ЗВУР в 38-42 нед ПКВ в зависимости от вида вскармливания (Me, 25-й – 75-й перцентиль)

	ГМ n = 46	МС n = 45	ГМ + МС n = 49
Масса тела, г	2,829# [2,035 – 5,024]	3,175§ [2,310 – 6,029]	2,851# [2,02 – 6,39]
Масса тела, Z-оценка	-1,153 [-2,50 – 2,60]	-0,941 [-2,40 – 0,70]	-1,124 [-2,20 – 1,20]
Длина тела, см	49,162 [45,00 – 58,50]	50,045 [44,00 – 59,50]	48,514 [43,50 – 61,00]
Длина тела, Z-оценка	-0,290 [-2,60 – 2,20]	-0,422 [-2,30 – 2,30]	-0,602 [-2,20 – 1,20]
Окружность головы, см	33,648 [30,50 – 37,50]	34,451 [30,00 – 41,00]	33,629 [29,00 – 42,00]
Окр. головы, Z-оценка	-0,451 [-2,80 – 1,20]	-0,341 [-2,30 – 2,30]	-0,436 [-2,80 – 1,90]
Fat mass, кг	0,452 [0,024 – 1,573]	0,571*§ [0,209 – 1,665]	0,435 [0,010 – 1,737]
Fat mass, %	14,967 [1,00 – 32,300]	16,53 [7,40 – 32,20]	14,042 [1,70 – 31,40]
FFM, кг	2,378# [1,720 – 3,541]	2,605* [1,950 – 4,655]	2,417 [1,796 – 4,890]

* - различия статистически значимы с 1-ой группой, $p < 0,001$

\# - различия статистически значимы со 2-ой группой, $p < 0,001$

§ - различия статистически значимы с 3-ей группой, $p < 0,001$

Таблица 3.4.3

Гормональный статус у недоношенных детей без ЗВУР в 38-42 нед ПКВ в зависимости от вида вскармливания (Me, 25-й – 75-й перцентиль)

	ГМ n = 46	МС n = 45	ГМ + МС n = 49
C-peptid, 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 группой, $p < 0,001$
\# - различия статистически значимы со 2-ой группой, $p < 0,001$
§ - различия статистически значимы с 3-ей группой, $p < 0,001$

Как представлено в таблице 3.4.2, в группе недоношенных детей, родившихся без задержки внутриутробного развития, достоверно большую массу тела при достижении возраста доношенности (38-42 недели постконцептуального возраста) имели пациенты, получавшие для вскармливания специализированную молочную смесь ($p<0,001$). Состав тканей тела этих пациентов характеризовался высоким содержанием жировой массы ($p<0,001$) (рис. 3.4.1). Уровни инсулиноподобного фактора роста-1, инсулина, С-пептида были наибольшими, а соматотропного гормона наименьшими у пациентов, вскармливаемых специализированной молочной смесью в сравнении с детьми на грудном вскармливании (табл. 3.4.3, рис. 3.5.2-3.5.4).

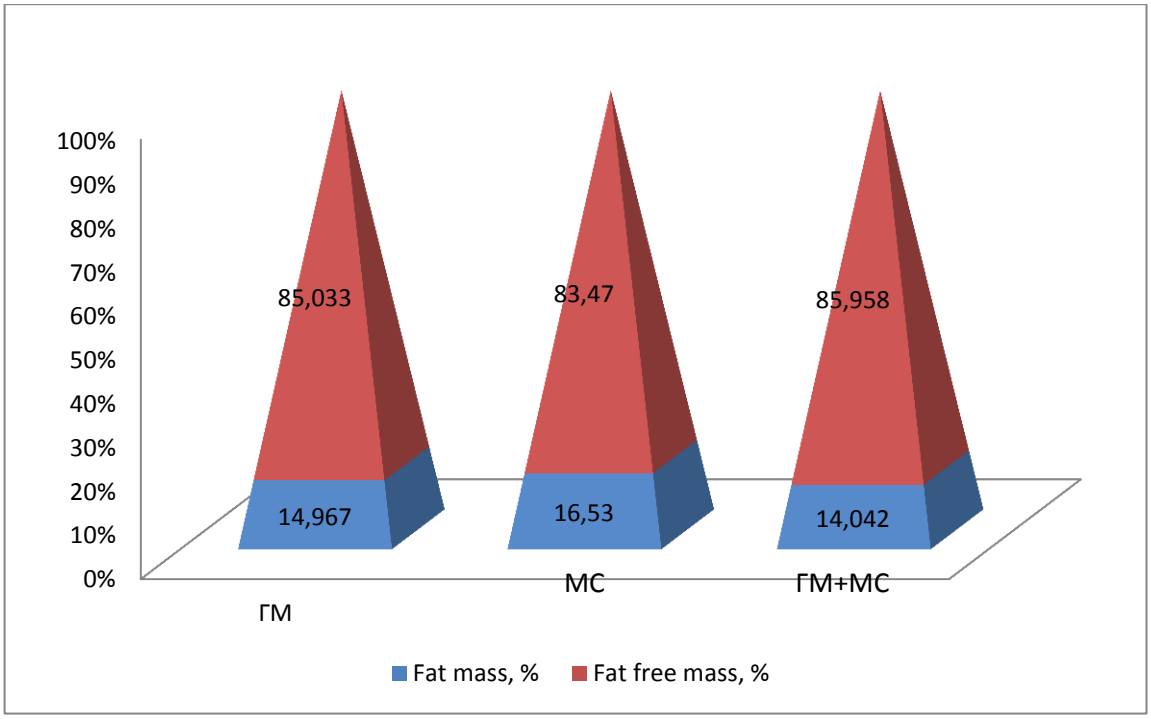


Рис. 3.4.1. Состав тела (Fat mass, Fat free mass, %) у пациентов без ЗВУР по достижении возраста доношенности в зависимости от вида вскармливания.

Эти данные свидетельствую о том, что раннее искусственное вскармливание младенцев с антенатальным нарушением пластических процессов является значимым фактором риска усиления адипонеогенеза.

3.5 Влияние особенностей вскармливания на физическое развитие, состав тела и эндокринный статус у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития.

У недоношенных детей, родившихся с ЗВУР, в возрасте доношенности проанализированы зависимости темпов физического развития, состава тела и уровней гормонов от вида вскармливания.

Таблица 3.5.1

Физическое развитие, состав тела и гормональный статус у недоношенных детей с ЗВУР в 38-42 нед ПКВ в зависимости от вида вскармливания (Me, 25-й – 75-й перцентиль)

	ГМ n = 20	МС n = 20	ГМ + МС n = 18
Масса тела, г	2,818 [1,250 – 2,135]	2,615 [2,210 – 4,571]	2,630 [1,95 – 5,71]
Масса тела, Z-оценка	-3,130 [-3,80 – (-2,50)]	-2,225 [-5,20 – (-0,60)]	-2,39 [-3,10 – (-1,70)]
Длина тела, см	46,66 [45,00 – 50,00]	47,55 [45,00 – 57,00]	47,46 [42,00 – 61,00]
Длина тела, Z-оценка	-1,966 [-3,10 – (-0,30)]	-1,812 [-5,70 – (-0,80)]	-1,542 [-2,90 – 0,00]
Окружность головы, см	32,66 [32,00 – 33,50]	33,78 [32,00 - 36,00]	33,63 [31,00 – 42,00]
Окр. головы, Z-оценка	-1,66 [-2,20 – (-0,90)]	-0,685 [-2,80 – 0,80]	-0,80 [-1,80 – 1,60]
Fat mass, кг	0,350# [0,284 – 0,402]	0,436* [0,284 – 1,036]	0,370 [0,113 – 1,211]
Fat mass, %	15,80# [13,50 – 18,70]	16,07* [11,40 -22,70]	14,72 [5,800 – 25,00]
FFM, кг	1,869# [1,753 – 2,033]	2,18* [1,785 – 3,530]	2,161# [1,708 – 4,505]
C-peptid, 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]

* - различия статистически значимы с 1-ой группой, $p < 0,05$
\# - различия статистически значимы со 2-ой группой, $p < 0,05$
§ - различия статистически значимы с 3-ей группой, $p < 0,05$

При анализе антропометрических данных недоношенных пациентов, родившихся с ЗВУР (табл. 3.5.1), не выявлено достоверных различий массы, длины тела, окружности головы и их z-оценок по достижении «возраста доношенности» у

детей на различных видах вскармливания. Однако, в составе тканей тела недоношенных пациентов с ЗВУР, получавших специализированную молочную смесь выявлено достоверно более высокое содержание, как абсолютных, так и относительных (%) количеств жировой массы ($p<0,05$) по сравнению с пациентами на грудном вскармливании (рис. 3.5.1).

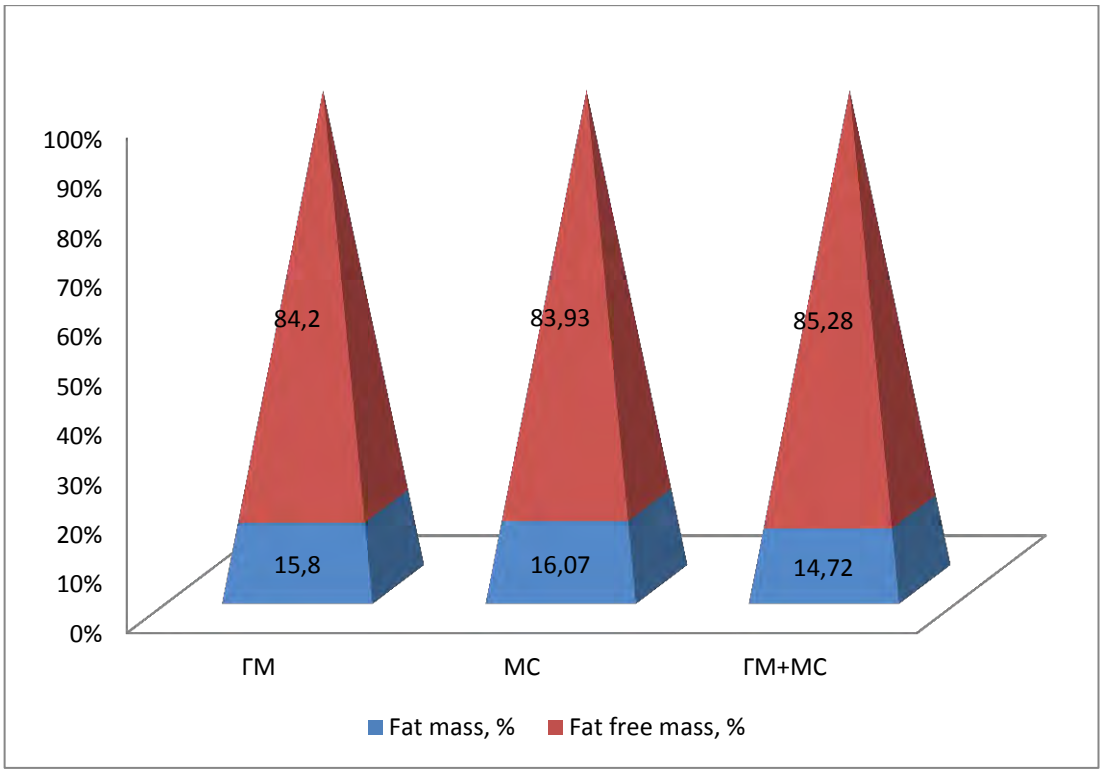
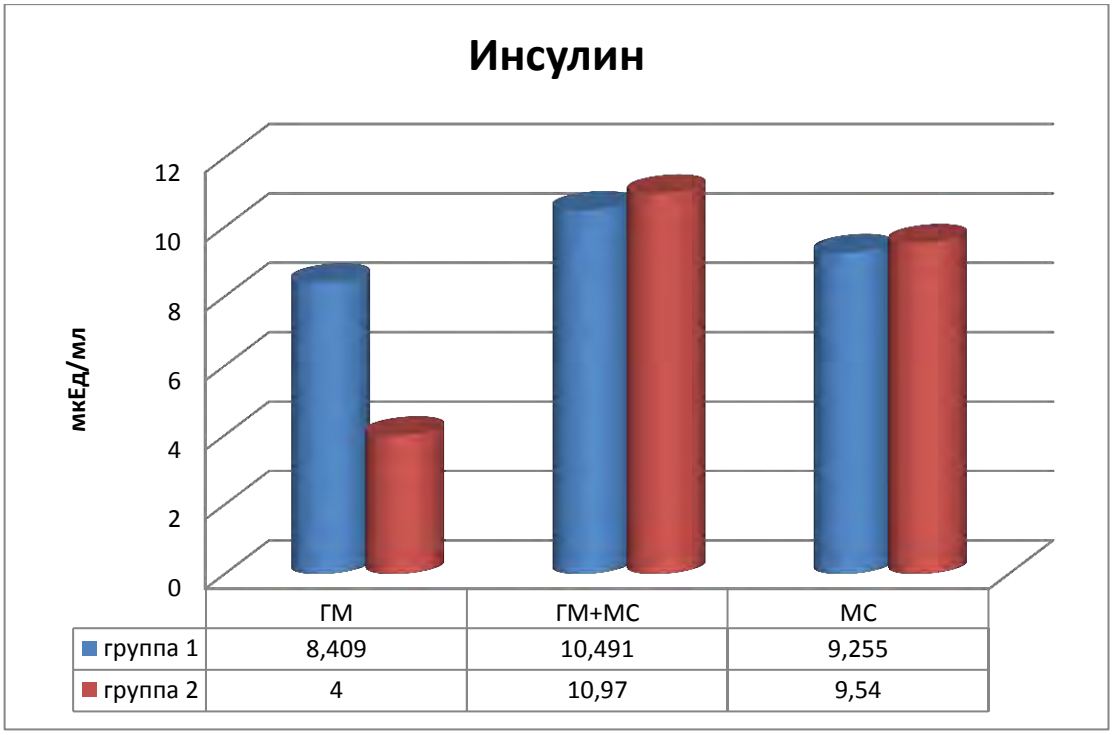


Рис. 3.5.1. Состав тела (Fat mass, Fat free mass, %) у пациентов с ЗВУР по достижении возраста доношенности в зависимости от вида вскармливания.

Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1 и С-пептида – эти показатели были достоверно выше у детей, вскармливаемых молочной смесью, по сравнению с пациентами, получавшими для вскармливания грудное молоко (табл. 3.5.1, рис. 3.5.2-3.5.4).



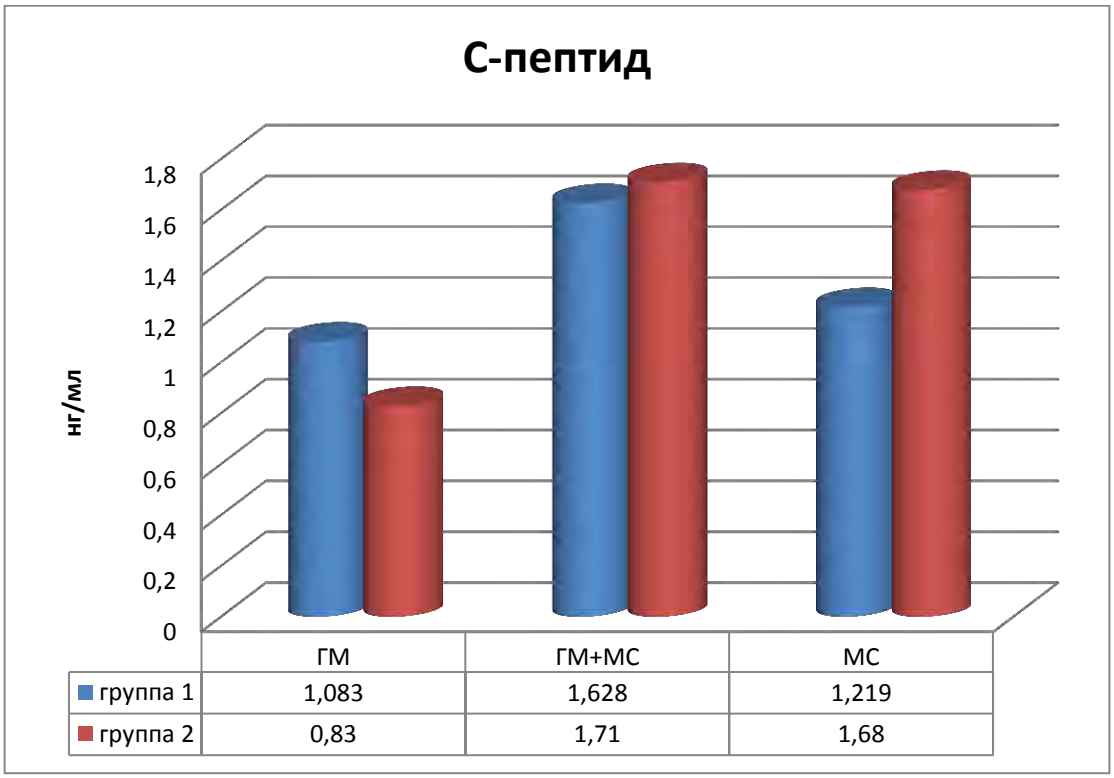


Рис. 3.5.2. Уровни инсулина и с-пептида в обеих группах недоношенных детей в зависимости от вида вскармливания (группа 1 – недоношенные без ЗВУР, группа 2 – недоношенные с ЗВУР)

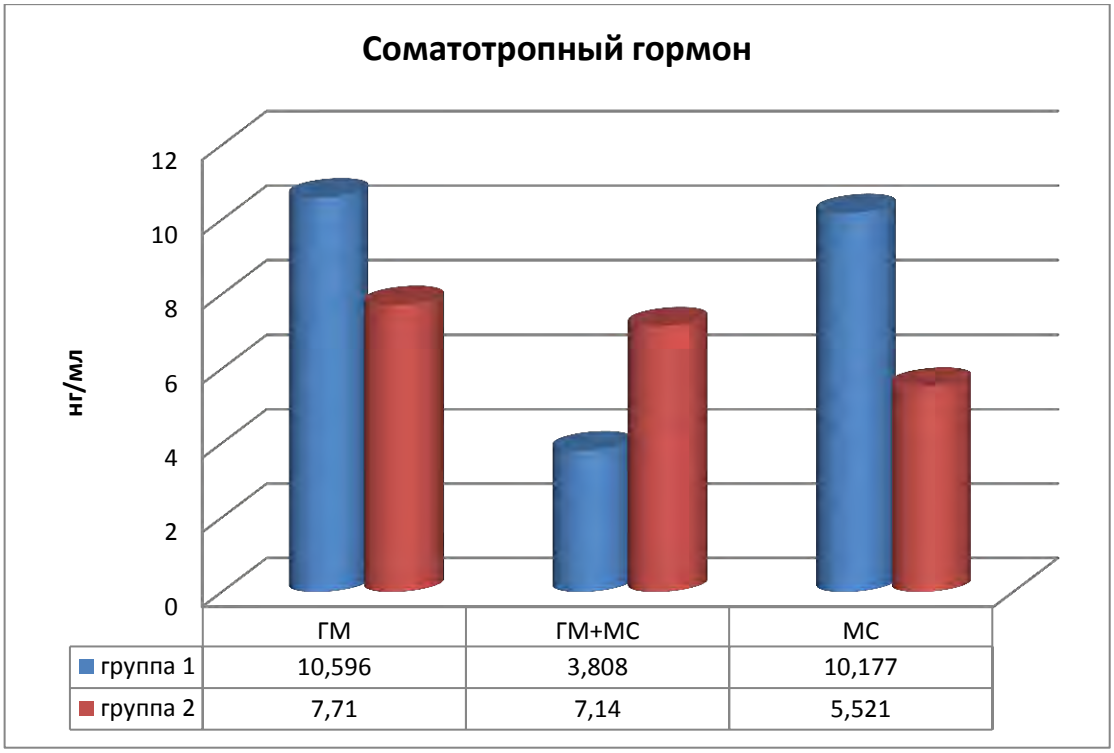


Рис. 3.5.3. Уровень СТГ в группах недоношенных детей в зависимости от вида вскармливания (группа 1 – недоношенные без ЗВУР, группа 2 – недоношенные с ЗВУР).

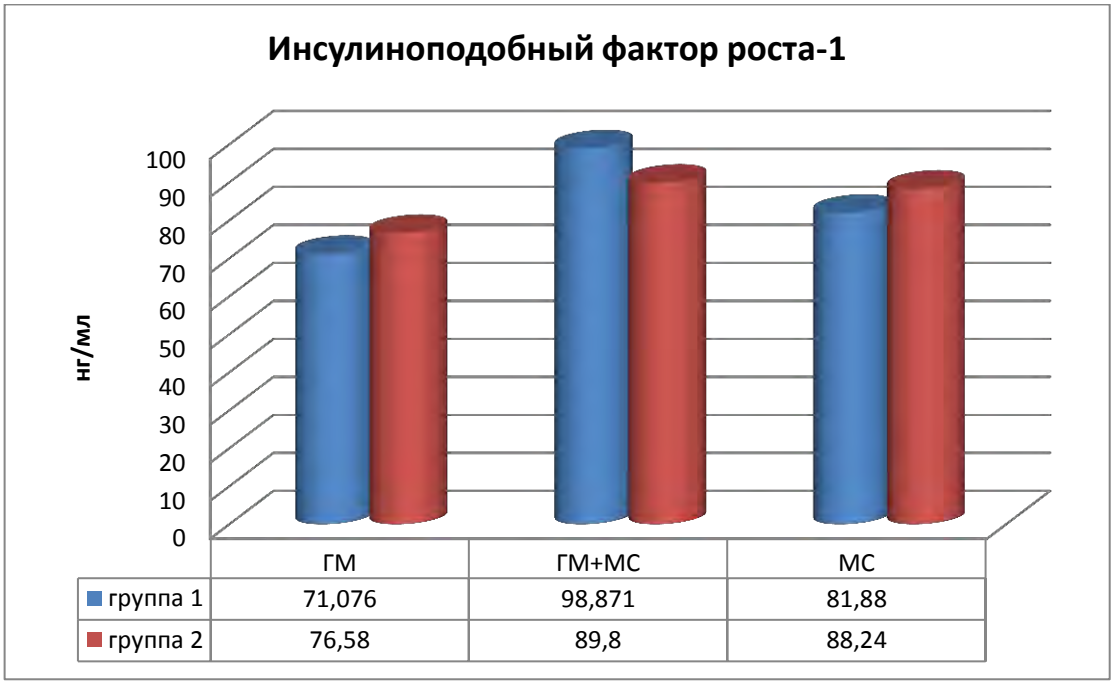


Рис. 3.5.4 Уровень ИФР-1 в группах недоношенных детей в зависимости от вида вскармливания (группа 1 – недоношенные без ЗВУР, группа 2 – недоношенные с ЗВУР)

Мы предполагаем, что значительные усилия, направленные организмом новорожденного ребенка с ЗВУР на восстановление массо-ростовых показателей после рождения, связаны со сверхактивацией системы ИФР, находящейся в состоянии покоя в течение внутриутробной жизни, чтобы отвлечь ограниченные питательные вещества от роста к сохранению жизненно важных органов, что затем индуцирует метаболическую дезадаптацию с долгосрочными эффектами. Вторичная резистентность к инсулину, связанная с другими факторами риска, такими как генетическая предрасположенность или ожирение, может в конечном итоге привести к развитию инсулинзависимого сахарного диабета, который, таким образом, представляет собой потенциально долгосрочное последствие догоняющего роста у детей с ЗВУР.

3.6 Расчет скорости роста недоношенных детей в периоде новорожденности; связь скорости роста с накоплением жировой массы

По данным нашего исследования недоношенные дети с ЗВУР имели достоверно более высокое содержание жира в составе тела, что побудило нас к изучению взаимосвязей выявленных изменений с интенсивностью нарастания веса (скорость роста) в раннем неонатальном периоде.

Для каждого ребенка, поступавшего в отделение патологии новорожденных детей, рассчитывалась скорость роста, исходя из данных ежедневного измерения массы тела от момента поступления недоношенного пациента в отделение до его выписки. Взвешивание пациентов ежедневно проводилось медицинскими сестрами отделения с использованием стандартных процедур.

Расчетные методы определения скорости роста используются в течение двух интервалов времени: от дня рождения до выписки из отделения и с первого дня от восстановления массы тела при рождении до выписки из отделения. Мы производили расчет скорости роста по экспоненциальной модели роста (ЭМ):

$CP = [1000 \times \ln W_n / W_1] / (D_n - D_1)$, где

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

В качестве W_1 выступала масса тела при рождении, W_n – масса тела при выписке из стационара, D_1 – первый день жизни или сутки восстановления массы тела при рождении, D_n – сутки, на которые ребенок выписался из отделения.

В нашей работе в качестве D_1 выступали первые сутки жизни ребенка. Данный выбор был оправдан тем, что на расчет скорости роста может повлиять длительность пребывания пациента в стационаре – при непродолжительной госпитализации расчет от момента восстановления исходной массы недостаточно точен.

Желательной характеристикой любой модели, используемой для расчета средней скорости роста, является простота применения. С практической точки зрения, экспоненциальная модель проста в использовании, обеспечивая более точные оценки фактической скорости роста; требуются только показатели массы тела в двух временных точках.

Потенциальным ограничением модели является зависимость от точности двух используемых измерений массы. Таким образом, тщательный анализ массы тела позволяет убедиться, что масса тела точно отражает характер роста младенца в течение изучаемого периода. ЭМ является простой и эффективной моделью, которая обладает достаточной точностью и не зависит от клинических факторов, обычно наблюдающихся у недоношенных детей, что позволяет широко применять данную модель для исследования роста новорожденных и решения вопроса о коррекции питания.

Известно, что постнатальный рост является важным предиктором, определяющим ближайшее и отдаленное здоровье выживших недоношенных детей, в том числе таких состояний как сопутствующие хронические заболевания, а также особенности последующего развития нервной системы.

Таким образом, поскольку скорость постнатального роста связана в значительной мере с особенностями отдаленного здоровья и последствия

недостаточного роста в период новорожденности могут долговременно влиять на развитие недоношенных детей, точная оценка скорости постнатального роста имеет важное значение для клинической практики и научных исследований у этой категории пациентов.

Нами была изучена скорость роста в группе недоношенных пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что недоношенные дети, не имевшие ЗВУР, в неонатальном периоде продемонстрировали более высокую скорость роста – 12,7 [11,2 – 13,4] г/кг/сут против 10,7 [8,57 – 13,15] г/кг/сут у недоношенных с ЗВУР. При проведении корреляционного анализа у недоношенных детей без ЗВУР не было обнаружено корреляции между скоростью роста и жировой массой в раннем неонатальном периоде, однако к 3 месяцам корригированного возраста обнаружена достоверная отрицательная корреляция между данными показателями (r-Пирсона -0,56) (рис. 3.6.2). В этом же возрасте выявлена достоверная прямая корреляция с безжировой массой тела (r-Пирсона 0,56) (рис. 3.6.1)

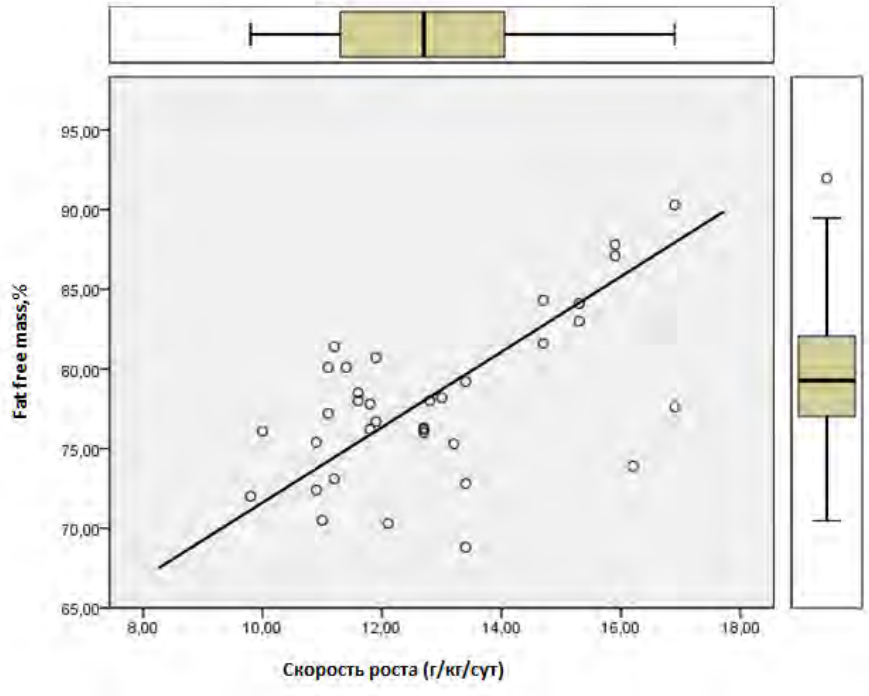


Рис. 3.6.1 Корреляционная взаимосвязь безжировой массы в составе тела недоношенных детей без ЗВУР в 3 месяца КВ со скоростью роста.

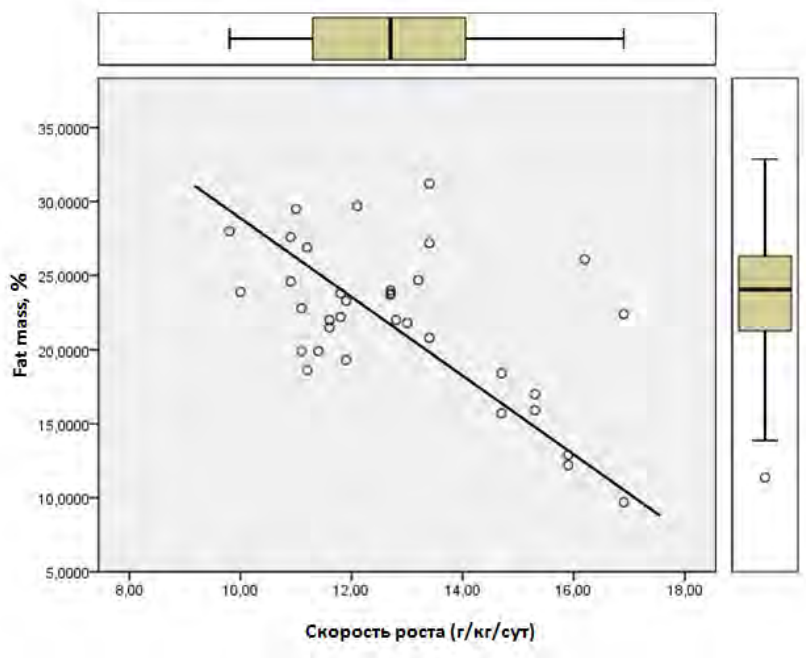


Рис. 3.6.2 Корреляционная взаимосвязь удельного веса жировой массы в составе тела недоношенных детей без ЗВУР в 3 месяца КВ со скоростью роста.

В то же время обнаружена достоверная прямая корреляция между скоростью роста и удельным весом жировой массы в составе тела при достижении недоношенным ребенком возраста доношенности (r-Пирсона 0,554) (рис. 3.6.2).

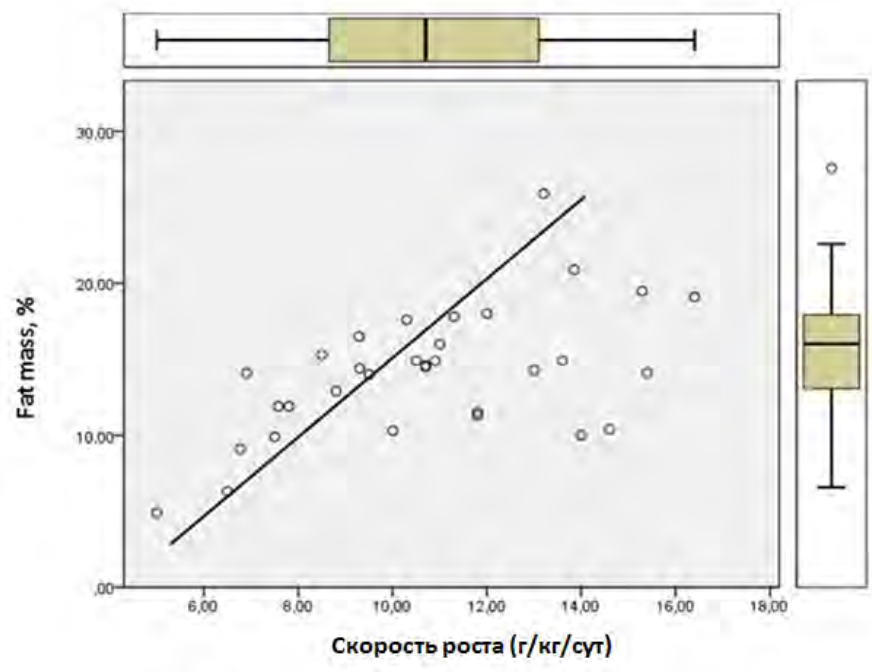


Рис. 3.6.3. Корреляционная взаимосвязь удельного веса жировой массы в составе тела недоношенных детей с ЗВУР при достижении возраста доношенности со скоростью роста.

Обнаруженные нами взаимосвязи свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения различных режимов вскармливания недоношенных детей с ЗВУР, прежде всего их обеспеченности белком и энергией, и влияния этих факторов на количество безжировой и жировой массы тела у них.

Таким образом, по результатам выполнения 1-го этапа работы можно сделать следующее заключение: при оценке антропометрических данных и состава тела, выполненной по достижении недоношенными детьми «возраста доношенности» (постконцептуальный возраст 38-42 недель), нами установлены меньшие показатели z-оценок массы и длины тела у недоношенных пациентов с ЗВУР по сравнению с детьми без ЗВУР, что коррелировало с достоверно меньшими показателями безжировой (FFM, кг) массы у них и достоверно увеличенным процентным содержанием жира (Body fat, %). Эта динамика роста сочеталась с характерными изменениями уровней гормонов: у недоношенных с ЗВУР было выявлено повышение содержания инсулина, ИФР-1, с-пептида и кортизола в отличие от недоношенных с массой тела при рождении соответствующей гестационному возрасту. У недоношенных детей без ЗВУР выявлена прямая корреляция скорости роста с накоплением безжировой массы тела, что подтверждает достаточную обеспеченность белком этих пациентов в неонатальном периоде (при условии обогащения грудного молока по показаниям или использования специализированной молочной смеси для недоношенных). Гормональный фон у этих пациентов характеризовался относительно невысокими уровнями инсулина и ИФР-1 (более низкими, чем у детей с ЗВУР), что свидетельствует об адекватном становлении эндокринной системы.

ГЛАВА 4

I I ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ: ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ, СОСТАВ ТЕЛА И УРОВНИ ГОРМОНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ РОСТ, У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПРОТЯЖЕНИИ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ (ЛОНГИТУДИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

4.1 Общая характеристика наблюдаемых детей на протяжении первого года жизни

Исследования, посвященные динамике физического развития недоношенных детей, в особенности имеющих задержку внутриутробного роста, противоречивы. Недостаточно изучены темпы и характеристики компенсаторных процессов, обеспечивающих нивелирование негативных воздействий внутриутробного программирования, а также взаимосвязь этих процессов с индивидуальным потенциалом компенсации в первые годы жизни – период «1000 дней» [65].

Требует дальнейшего изучения феномен догоняющего роста у недоношенных детей, в особенности родившихся с задержкой внутриутробного роста, поскольку недостаточно исследованы характеристики гормонально-метаболической адаптации, обеспечивающие этот процесс, а также связи темпов и количественных параметров «скачка» с риском отсроченных метаболических нарушений [123]. Все это послужило основанием для выполнения настоящего этапа исследования.

Дети, включенные в исследование, после выписки из стационара приглашались для катамнестического наблюдения, однако, по различным причинам, не все младенцы смогли принять участие в длительном наблюдении, поэтому в исследуемую группу были дополнительно включены новорожденные недоношенные дети различного гестационного возраста с наличием / отсутствием

задержки внутриутробного роста при поступлении на второй этап выхаживания из родильного дома.

На 2-м этапе проведено нерандомизированное контролируемое проспективное исследование динамики антропометрических показателей и состава тела в когорте, включавшей 155 недоношенных младенцев, родившихся с ЗВУР и без ЗВУР, на протяжении первого года жизни (рис. 4.1.1). В установленные сроки, 3, 6 и 12 месяцев КВ, у включенных в исследование пациентов регистрировались показатели физического развития. Гормоны, ответственные за регуляцию роста, и состав тела недоношенных пациентов обеих групп исследовали в 3 и 6 месяцев корригированного возраста.

Ведущей патологией у недоношенных пациентов являлись последствия перинатального поражения центральной нервной системы в виде негрубой задержки психомоторного развития, синдрома двигательных нарушений, минимальных вегето-висцеральных расстройств. Сопутствующая патология была представлена следующими заболеваниями – анемия легкой и средней степени тяжести (железодефицитная, ранняя / поздняя анемия недоношенных), рахит 1 степени тяжести, начальный период / период разгара, острое / подострое течение, локализованные формы аллергодерматозов, частичная лактазная недостаточность.

Все дети находились на совместном пребывании с матерями, получали курс реабилитационных мероприятий (кинезотерапия, механотерапия, физиотерапия), а также лечение сопутствующей патологии.

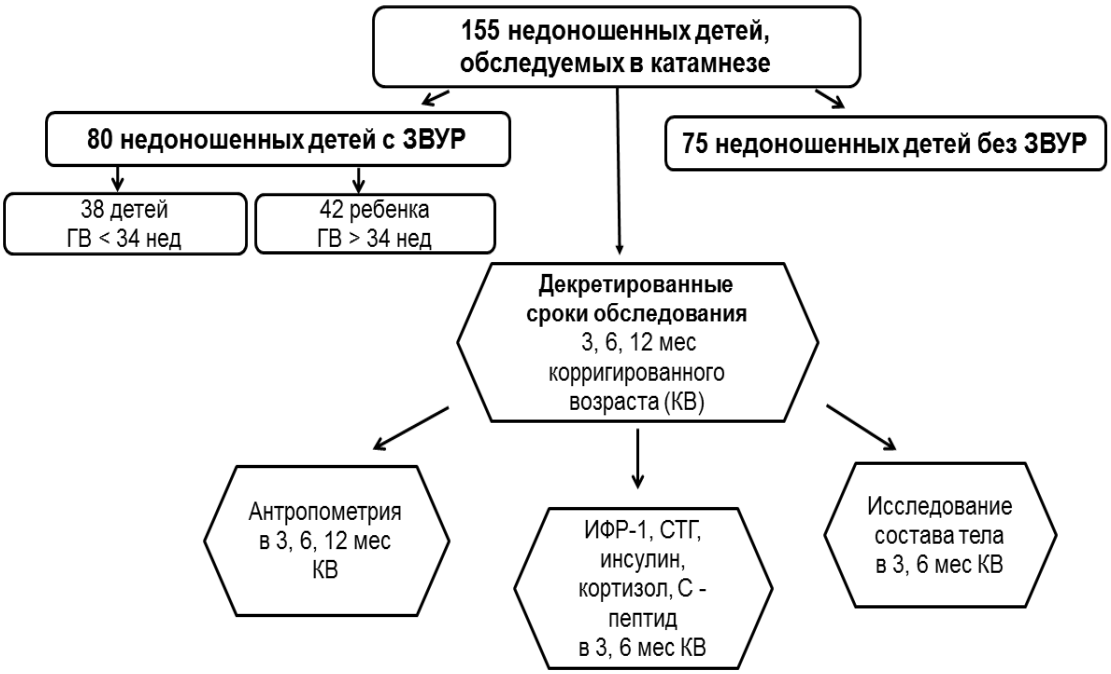


Рис. 4.1.1 Дизайн второго этапа исследования.

Для обеспечения корректных характеристик физического развития и гестационного возраста обновленной когорты детей при рождении, а также для адекватной оценки исследуемых показателей в общей популяции на протяжении первого года жизни в таблице 4.1.1 нами представлены масса тела и гестационный возраст во всей когорте пациентов в целом.

Таблица 4.1.1

Гестационный возраст (недели) и масса тела (г) при рождении у недоношенных детей исследуемых групп

	Медиана	Минимум	Максимум	Перцентили	
				25-й	75-й
ГВ 1 группы (n=75)	33,6	25	36	27,0	36,7
ГВ 2 группы (n=80)	32,5	25	36	29,7	36,0
МТ 1 группы (n=75)	2020,5	600,0	2500,0	630,0	3050,0
МТ 2 группы (n=80)	1351,0	550,0	2650,0	877,5	1920,0

Гестационный возраст недоношенных новорожденных детей группы контроля составлял 33,6 [27,00 – 36,7] недель, вес при рождении 2020 [630 – 3050] граммов (табл. 4.1.1), что было соизмеримо с исследуемыми показателями в когорте детей, включенных в I этап исследования. В группе недоношенных с ЗВУР гестационный возраст и масса тела при рождении также были ниже искомых показателей детей на I этапе (32,5 [29,70 – 36,0] недель и 1351 [877,5 – 1920,0]), что связано с включением большего количества детей с ОНМТ И ЭНМТ и меньшим сроком гестации.

4.2 Динамика показателей физического развития и состава тела у недоношенных детей, родившихся с ЗВУР и без ЗВУР

Была изучена и проанализирована динамика массо-ростовых показателей (рис. 4.2.1, 4.2.2), состава тела и эндокринного статуса у недоношенных детей с ЗВУР на протяжении первого года жизни (табл. 4.2.1, 4.2.2).

Таблица 4.2.1

Физическое развитие у недоношенных детей с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту, на первом году жизни

	Возраст доношенности	3 месяца КВ	6 месяцев КВ	12 месяцев КВ
Масса тела, г	3,135 [2,54-3,60]	5,11 [4,51-5,52]	6,14 [4,51-5,52]	8,04 [7,27-8,90]
Масса тела, Z-оценка	-0,45 [-1,765 – 0,585]	-1,46 [-1,995 – (-0,70)]	-1,78 [-1,78 – (-1,36)]	-1,21 [-1,70 – (-0,73)]
Длина тела, см	49,0 [46,62-51,75]	59,0 [57,0-61,25]	65,0 [57,0-61,25]	73,0 [71,0-77,0]
Длина тела, Z-оценка	-0,335 [-1,495 –1,395]	-0,89 [-1,82 – 0,14]	-0,60 [-1,54 – 0,0325]	-0,44 [-1,36 – 0,33]
Окружность головы, см	33,0 [32,0-35,25]	39,0 [37,0-40,0]	41,0 [39,5-42,5]	43,25 [41,75-45,0]
Окружность головы, Z-оценка	-1,15 [-1,59 – 0,815]	-1,10 [-2-0,525]	-1,44 [-2,45 – (-0,41)]	-1,495 [-3,0375 – (-0,225)]

Таблица 4.2.1

Состав тела и гормональный статус у недоношенных детей с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту, в первом полугодии жизни

	Возраст доношенности	3 месяца КВ	6 месяцев КВ
Fat mass, кг	0,3268 [0,2606-0,6676]	1,0204 [0,8059-1,5554]	0,9634 [0,8193-1,6019]
Fat mass, %	13,4 [9,05-18,95]	21,5 [17,80-26,65]	16,8 [13,37-24,05]
FFM, кг	2,2365 [2,0227-2,6110]	3,9258 [3,5517-4,4316]	4,9496 [5,4098]
С-пептид, нг/мл	0,8 [0,65 – 1,25]	1,93 [1,36-2,98]	0,86 [0,69-2,01]
Инсулин, мкЕд/мл	2,835 [1,75 – 4,35]	12,44 [8,92 – 39,28]	7,35 [4,98-10,34]
Кортизол, (нмоль/л)	99,1 [40,2 – 230,0]	184,6* [92,0 –297,7]	151,3 [130,8 –151,3]
СТГ, нг/мл	6,892 [5,78 – 10,60]	2,476 [0,87-3,26]	0,785 [0,40-1,00]
ИФР-1, нг/мл	94,42 [81,88 – 112,2]	115,3 [79,61-142,87]	89,62 [84,70-98,48]

Аналогичные показатели исследовались и у основной группы недоношенных детей (с задержкой внутриутробного роста) – физическое развитие на протяжении первого года жизни, состав тела и гормональный статус – в первом полугодии жизни (рис. 4.2.3, 4.2.4).

Таблица 4.2.3

Физическое развитие у недоношенных детей с ЗВУР на первом году жизни

	Возраст доношенности	3 месяца КВ	6 месяцев КВ	12 месяцев КВ
Масса тела, г	2,3118 [2,1458-2,9089]	4,9891 [4,2-5,3581]	5,82 [5,20-6,386]	7,8 [7,26-8,60]
Масса тела, Z-оценка	-2,38 [-2,6825 – (-0,8095)]	-1,95 [-2,74 – (-1,38)]	-2,58 [-3,22 – (-1,73)]	-1,46 [-2,09 – (-0,83)]
Длина тела, см	47,0 [45,25-47,875]	58,0 [55,5-60,00]	63,0 [62,0-65,0]	72,0 [69,87-74,25]
Длина тела, Z-оценка	-1,52 [-2,185 – (-0,91)]	-1,71 [-2,39 – (- 0,73)]	-1,61 [-2,12 – (-0,73)]	-0,92 [-1,79 – 0,21]
Окружность головы, см	32,25 [30,5-33,25]	39,0 [37,0-40,0]	41,5 [38,87-42,12]	44,5 [41,0-45,0]
Окружность головы, Z-оценка	-1,56 [-2,89-(-0,85)]	-1,3 [-2,43 – (-0,45]	-1,26 [-2,62 – (-0,41]	-0,65 [-2,64 – (-0,54]

Таблица 4.2.4

Состав тела и гормональный статус у недоношенных детей с ЗВУР на первом году жизни

	Возраст доношенности	3 месяца КВ	6 месяцев КВ
Fat mass, %	14,35 [10,075 – 16,80]	24,95 [18,75-28,15]	19,7 [13,57-26,9]
FFM, кг	2,0184 [1,8791-2,2247]	3,8767 [3,5499-4,1484]	4,6742 [4,4983-4,9748]
С-пептид, нг/мл	0,805 [0,525 – 2,210]	1,92 [1,20-2,35]	1,54 [1,1875-2,87]
Инсулин, мкЕд/мл	3,315 [1,16-12,09]	8,71 [4,84-17,08]	9,58 [4,27-21,91]
Кортизол (нмоль/л)	42,1 [26,5–67,65]	159,3 [76,8–209,6]	151,8 [106,9–228,7]
СТГ, нг/мл	9,532 [6,83-18,69]	1,80 [0,99-2,51]	0,666 [0,51-1,77]
ИФР-1, нг/мл	65,77 [46,65 – 91,58]	101,30 [81,52-112,30]	86,26 [55,05-118,67]

Приведенные в таблицах данные наглядно представлены на линейных диаграммах (рис. 4.2.1, 4.2.4)

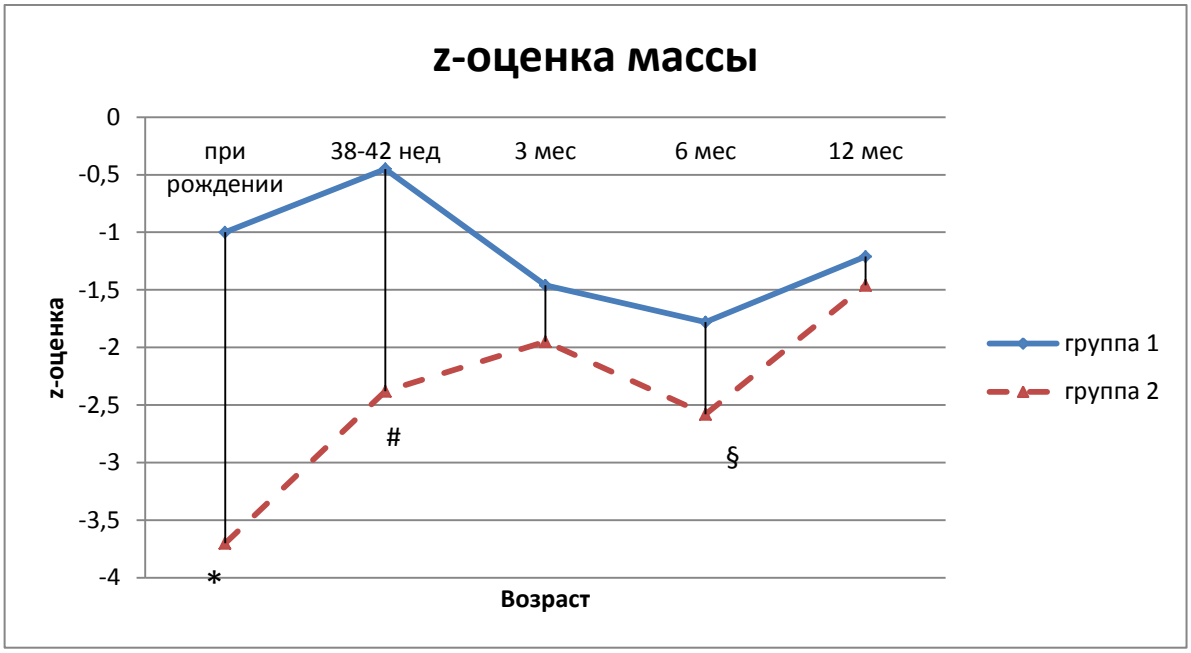


Рис. 4.2.1. Динамика z-оценки массы тела недоношенных детей, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР на первом году жизни.
* p < 0,001
# p < 0,001
§ p < 0,05

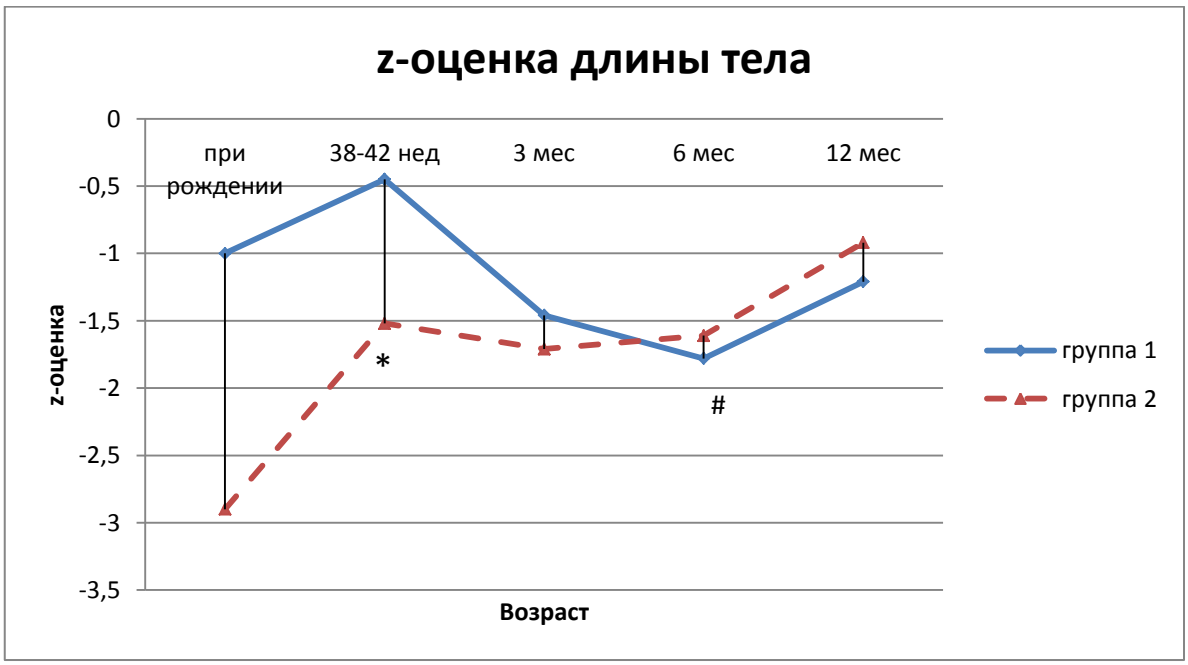


Рис. 4.2.2. Динамика z-оценки длины тела недоношенных детей, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР на первом году жизни.
* p < 0,05
# p < 0,05

Как представлено на диаграммах, недоношенные дети в обеих группах к «возрасту доношенности» имели т.н. «догоняющий рост», наиболее выраженный в группе недоношенных с ЗВУР (уменьшение отставания z-оценок по сравнению с периодом новорожденности с -3,7 до -2,38 по массе и с -2,935 до -1,52 по длине), но, несмотря на это, z-оценки антропометрических показателей оставались еще низкими, что подтверждается наличием достоверных различий при исследовании массы и длины тела по сравнению с первой группой (недоношенные дети без ЗВУР).

К 3 месяцам корригированного возраста продолжается рост антропометрических показателей в обеих группах, наиболее интенсивный в отношении массы тела у недоношенных с ЗВУР (-1,95 [-2,74 – (-1,38)]), так называемый «скачок роста», поэтому к 3 месяцам корригированного возраста различия массы и длины тела нивелируются (рис. 4.2.1, 4.2.2).

Динамика темпов физического развития была сопоставлена с изменениями состава тела (рис. 4.2.3).

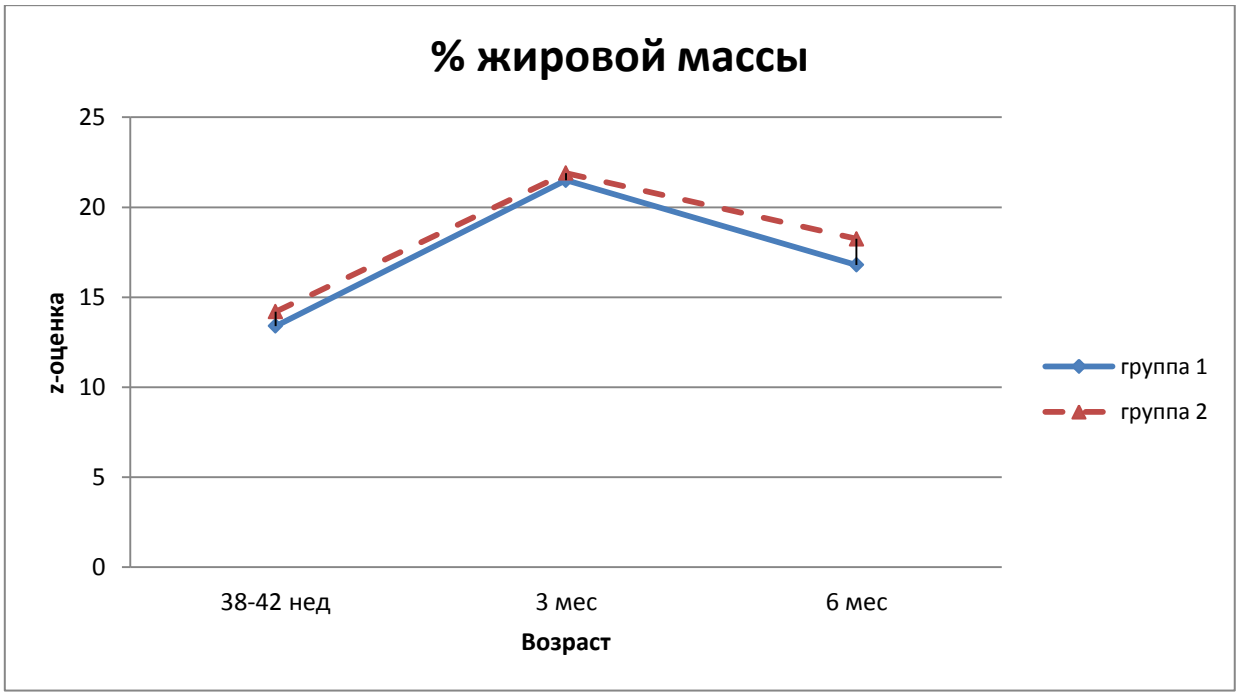


Рис. 4.2.3. Динамика изменений удельного веса жировой ткани в составе тела недоношенных детей, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР, в первом полугодии жизни.

Как представлено на рисунке 4.2.3, «скачок роста» у недоношенных детей с ЗВУР сопровождался нарастанием удельного веса жировой массы (с 14,75% [10,075 – 16,80] в возрасте доношенности), достигая своего пика к 3 месяцам корригированного возраста (21,9 % [18,75 – 28,15]). Аналогичная тенденция отмечается в группе детей без ЗВУР (с 14,87% [9,05 – 18,95] в возрасте доношенности до 21,5% [17,80 – 26,65] к 3 месяцам корригированного возраста). Снижение темпов нарастания антропометрических показателей к 6 месяцам КВ происходит на фоне снижения содержания удельного веса жировой ткани в организме пациентов обеих групп. При этом достоверных различий при исследовании удельного веса жировой массы между группами детей ни в одном из декретированных сроков исследования обнаружено не было, что, возможно объясняется относительно небольшой численностью сравниваемых групп. Наши данные согласуются с результатами исследования Roggero P. и соавт. [129, 130, 131] – у детей, включенных в это исследование, интенсивный прирост жировой массы отмечался к 3 месяцам корригированного постнатального возраста, в дальнейшем темпы этого прироста замедлялись.

Постнатальное увеличение показателей z-оценок окружности головы у недоношенных детей исследуемых групп характеризовалось нарастанием в группе недоношенных с задержкой внутриутробного развития, начиная с возраста доношенности исследуемый показатель в обеих группах практически выравнивался, что подтверждается отсутствием достоверных различий на протяжении всего периода наблюдения (рис. 4.2.4).

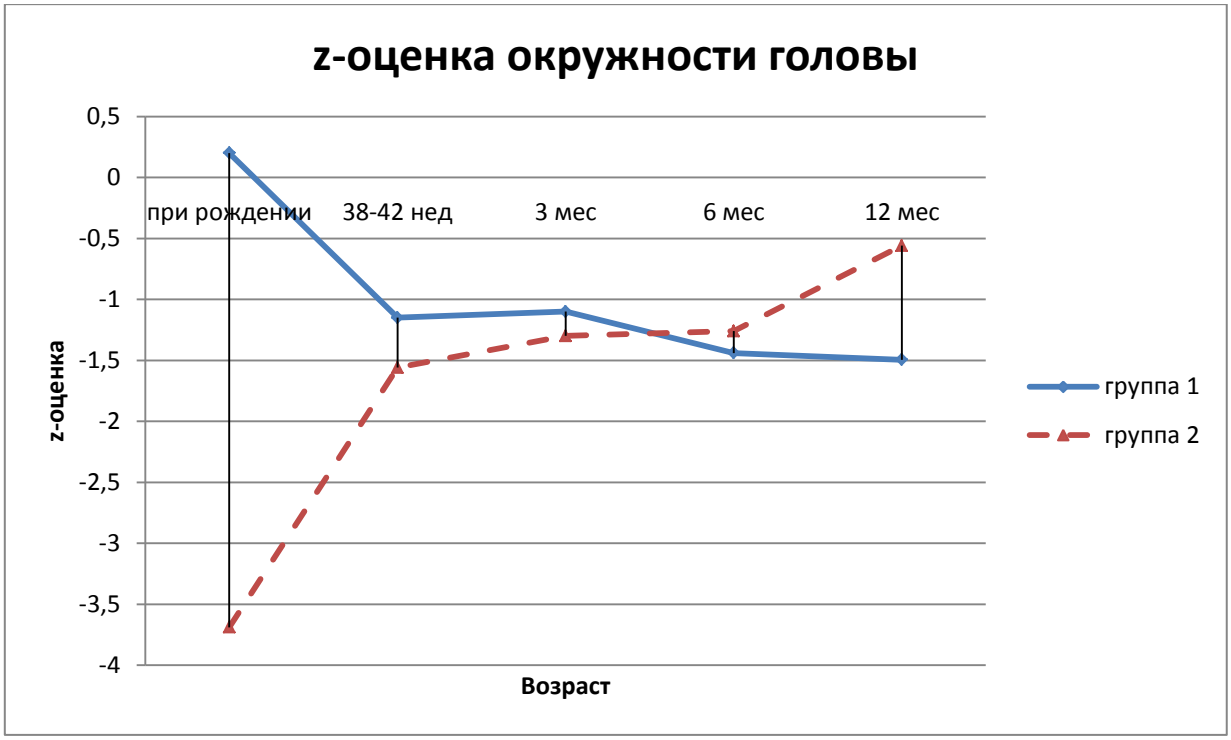


Рис. 4.2.4. Динамика z-оценки окружности головы недоношенных детей, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР на первом году жизни.

4.3 Влияние гестационного возраста на динамику физического развития и состав тела у недоношенных детей на протяжении первого года жизни

Обнаруженные на первом этапе изменения состава тела и гормонального статуса побудили нас к продолжению исследования физического и сомато-эндокринного развития недоношенных детей не только с учетом соответствия / несоответствия их массы тела при рождении гестационному возрасту, но и в зависимости от ГВ при рождении. Имеются указания в литературе, что младенцы, родившиеся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), имеют большую склонность к увеличению удельного веса жировой массы. Поэтому на втором этапе недоношенные дети с ЗВУР были разделены на 2 подгруппы: с ГВ < 34 недель и ГВ ≥ 34 недель. В таблице 4.3.1 представлены основные характеристики физического развития наших пациентов в зависимости от степени зрелости.

Таблица 4.3.1

Гестационный возраст и показатели физического развития детей исследуемых групп при рождении (Me, 25-й – 75-й перцентиль)

	Группа 1 Недоношенные без ЗВУР n = 75	Группа 2 Недоношенные с ЗВУР и ГВ < 34 нед n = 38	Группа 3 Недоношенные с ЗВУР и ГВ ≥ 34 нед n = 42
Гестационный возраст, нед.	33,60 [27,00 – 36,70]	32,30 [27,00 – 33,5]	36,08* [35,00 – 36,30]
Масса тела при рождении, г	2020,50§ [0,630-3050,00]	0,965 [0,722–1280,00]	1950,00# [1800,0–2130,0]
Масса тела при рождении, Z-оценка	- 1,05º [-1,30 – 0,20]	-1,50 [-1,90 – (-1,30)]	-1,50 [-1,70–(-1,40)]
Длина тела, см	42,63 [35,00 – 46,25]	37,06 [31,75 – 41,00]	45,25^ [44,00-46,00]
Длина тела, Z-оценка	-0,20 [-1,025 – 0,8]	-1,25 [-2,40 – (-0,75)]	-0,80 [-1,20-(-0,40]
Окружность головы, см	28,32∞ [26,00 – 34,00]	29,00 ˜ [25,00 – 29,00]	31,70 [29,00-32,00]
Окружность головы при рождении, Z-оценка	0,20 [-0,6 – 0,80]	-0,60 [-1,30 – 1,00]	- 1,20 [-1,55-(-0,10)]

* p < 0,001 3 vs 1 и 2 группы.
# p < 0,001 3 vs 1 и 2 группы.
§ p < 0,05 1 и 2 группы.
º p < 0,001 1 vs 2 и 3 группы.
^ p < 0,001 3 vs 1 и 2 группы.
∞ p < 0,05 1 vs 3 группы.
˜ p < 0,001 2 vs 3 группы.

Анализ взаимодействий гестационного возраста и антропометрических данных пациентов исследуемых групп при рождении выявил статистически значимые различия между группами по большинству показателей. Не обнаружено различий между пациентами второй и третьей групп в отношении z-оценки массы тела при рождении, а также между 1 и 2 группами при исследовании длины тела и окружности головы. Группы не имели статистически значимых различий в отношении z–оценки длины тела и окружности головы (табл. 4.3.1).

Мы проанализировали динамику антропометрических показателей и их z–оценок на протяжении первого года жизни сравнительно для двух групп детей с ЗВУР и группы сравнения (дети без ЗВУР).

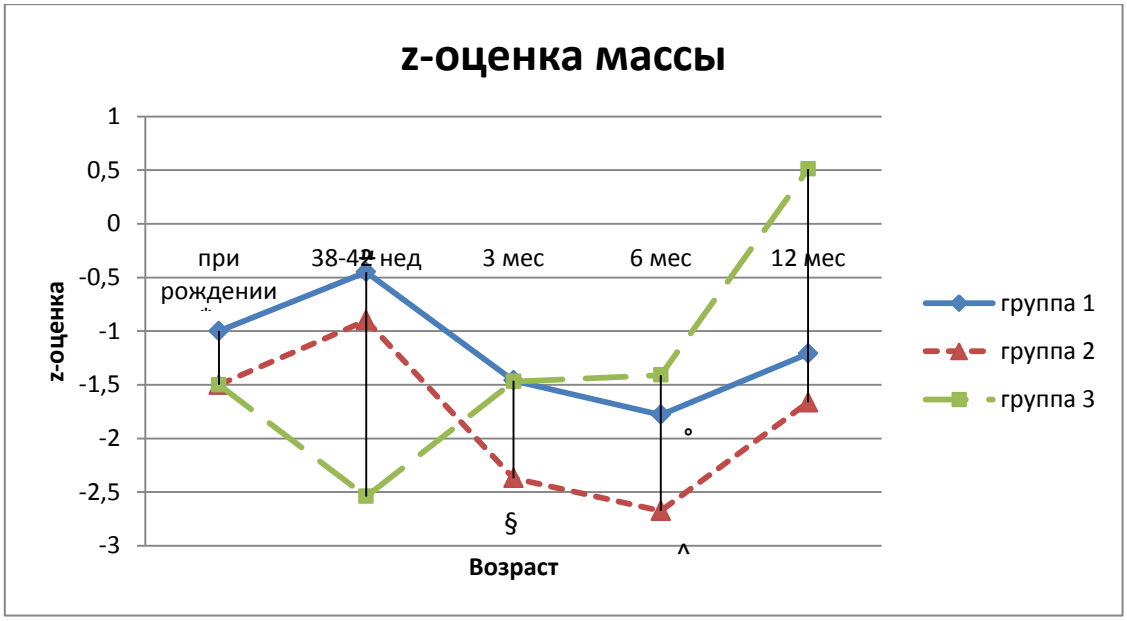


Рис. 4.3.1. Динамика z-оценки массы тела недоношенных детей разного гестационного возраста, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР на первом году жизни.

* 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.

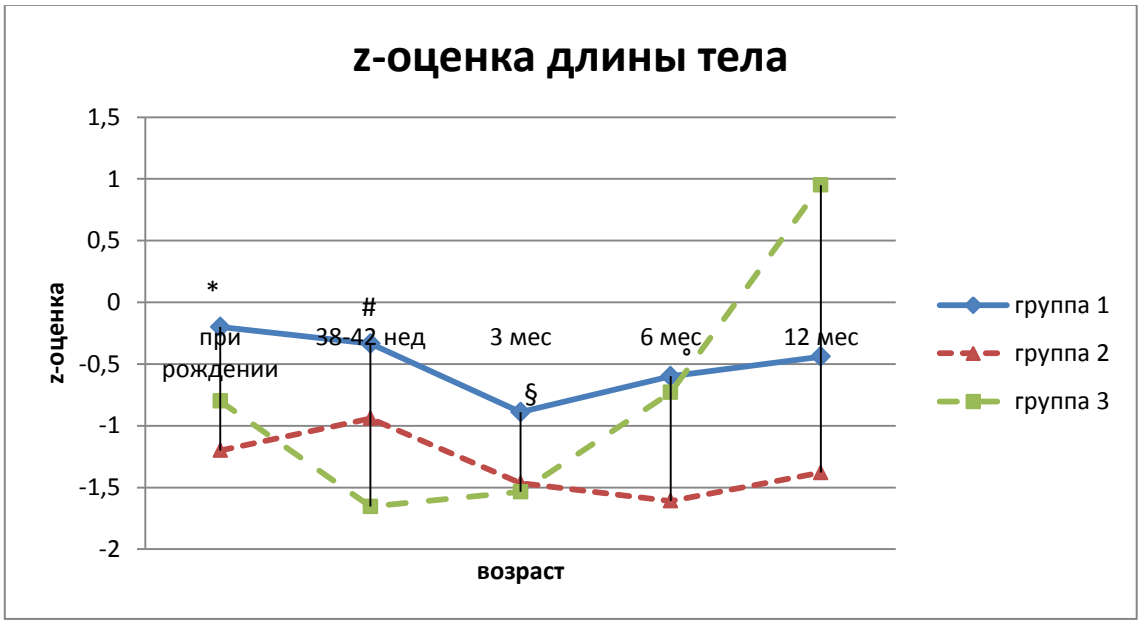


Рис. 4.3.2. Динамика z-оценки длины тела недоношенных детей разного гестационного возраста, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР на первом году жизни.

* 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.

Как представлено в таблице 4.3.1 и на графиках 4.3.1, 4.3.2 недоношенные пациенты 3 группы к сроку «доношенности» продемонстрировали замедление темпов роста («growth failure») показателей z-оценки массы и длины тела в сравнении с недоношенными детьми 1 группы: z-оценки массы и длины тела недоношенных детей 3 группы в возрасте «доношенности» были достоверно ниже, чем у пациентов 1 группы ($p < 0,001$ и $p < 0,05$), соответственно. В то же время, крайне незрелые недоношенные младенцы (2 группа) имели т.н. «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. 4.3.1, 4.3.2).

К 3 месяцам корригированного возраста у недоношенных 3 группы отмечалось нарастание показателей z - оценки массы (-1,47 [-2,01 – (-0,04)] и длины (-1,53 [-2,07 – (- 0,16)] в 3 месяца) («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. 4.3.1, 4.3.2).

«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, что достоверно больше, чем у недоношенных пациентов 1 группы ($p < 0,05$) в этом возрасте (рис. 4.3.3). Статистически значимых различий данного показателя в 6 месяцев корригированного возраста между пациентами 1 и 2, а также 2 и 3 групп не обнаружено (рис. 4.3.3).

В период с 3 до 6 месяцев КВ у недоношенных пациентов 3 группы отмечалось медленное нарастание z – оценки массы тела (с -1,47 [-2,01 – (-0,04)] в 3 месяца 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, соответственно. Z–оценки массы и длины тела между 1 и 3 группами в 6 месяцев различий не имели, но сохранялись достоверные различия z-оценки массы тела у пациентов 2 и 3 групп ($p < 0,05$) (рис. 4.3.1, 4.3.2).

Массо-ростовые показатели недоношенных детей 1 и 2 группы после «догоняющего роста», отмеченного у них при достижении «срока доношенности», в последующие возрастные периоды – до 6 месяцев корригированного возраста - имели общую тенденцию, характеризующуюся медленным снижением z-оценки массы и длины тела. В 6 мес корригированного возраста между пациентами 1 и 2 групп выявлены достоверные различия z-оценки массы и длины тела ($p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно) (рис. 4.3.1, 4.3.2). Период с 6 до 12 месяцев корригированного возраста сопровождался нарастанием z-оценки массы и длины тела у пациентов всех исследуемых групп; в возрасте 12 месяцев статистически значимых различий основных антропометрических показателей между недоношенными пациентами не выявлено (рис. 4.3.1, 4.3.2).

Динамика физического развития была сопоставлена с темпами изменений в составе тела.

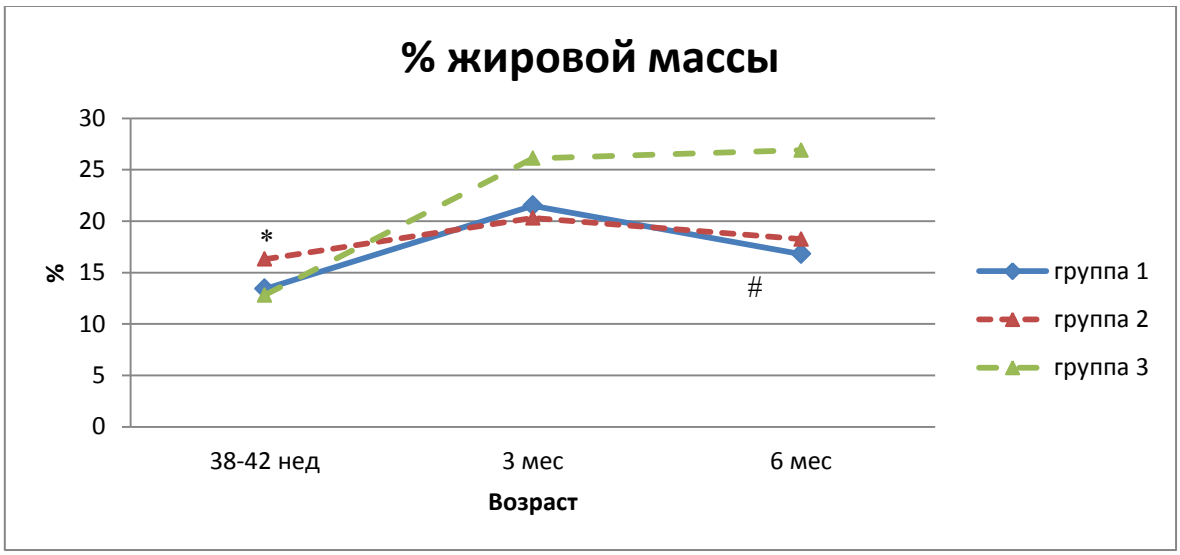


Рис. 4.3.3. Динамика изменений удельного веса жировой ткани в составе тела недоношенных детей разного гестационного возраста, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР, на первом году жизни.

* $p < 0,05$ 2 vs 3 группы.

# $p < 0,05$ 1 vs 3 группы.

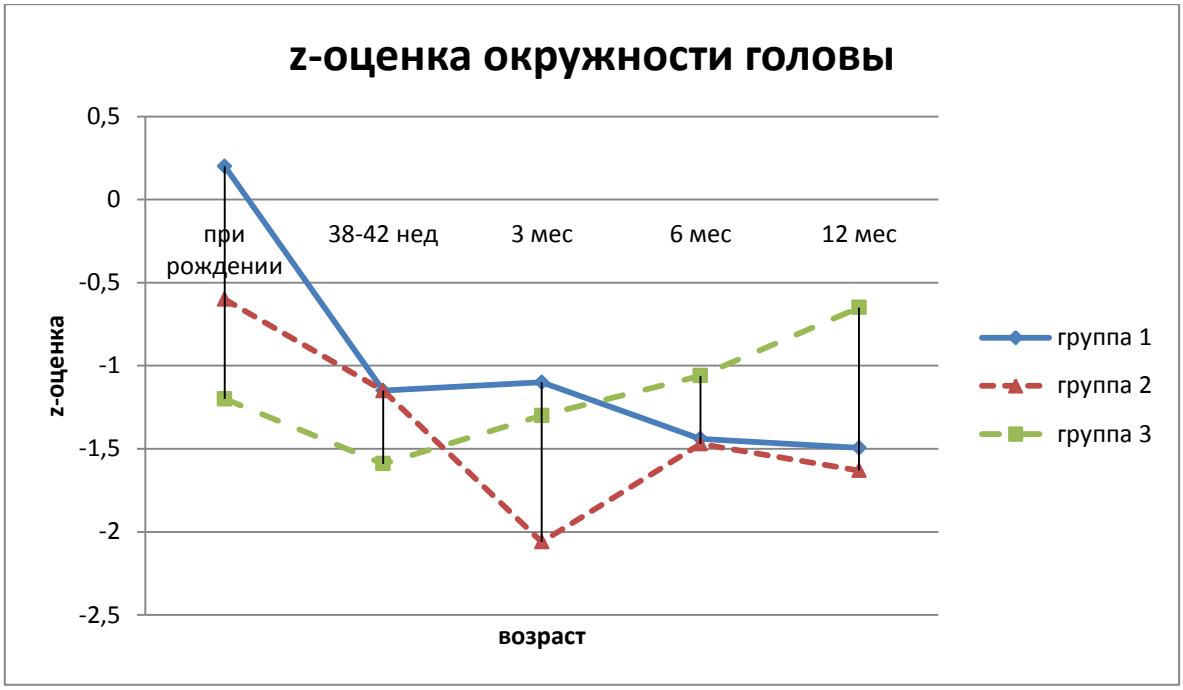


Рис. 4.3.4. Динамика z-оценки окружности головы недоношенных детей разного гестационного возраста, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР, на первом году жизни.

Как следует из приведенных графиков, постнатальное увеличение показателей z-оценок окружности головы у недоношенных детей исследуемых групп имело тенденцию аналогичную изменениям z-оценки массо-ростовых показателей. Однако достоверных различий между группами не было обнаружено ни в одном возрасте (рис. 4.3.4).

4.4 Обеспеченность рационов недоношенных детей первых 6 месяцев жизни (белки, калораж)

Для оценки поступления в организм белка и энергии проводился расчет суточных рационов питания. Как представлено в таблице 4.4.1, потребление белка и калорийность рационов детей в изучаемые декретированные периоды соответствовали рекомендациям ESPGHAN (2010).

Таблица 4.4.1

Среднее содержание белка и энергетическая ценность рационов пациентов исследуемых групп в декретированные сроки (Me, 25-й – 75-й перцентиль)

Возраст	Потребление калорий (ккал/кг/сут)						Потребление белков (г/кг/сут)		
	Группа 1	% детей на ГВ	Группа 2	% детей на ГВ	Группа 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 КВ	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]

Рацион недоношенных пациентов 3 группы в раннем постнатальном периоде содержал субоптимальное количество белка (меньше, чем в сравниваемых группах детей). Начиная с возраста «доношенности» обеспеченность белком в нашей когорте пациентов было сравнимым во всех группах детей.

4.5 Динамика уровней гормонов у недоношенных детей, родившихся с ЗВУР и без ЗВУР

Анализ взаимосвязей динамики становления гормональной регуляции, особенностей физического развития и состава тела производился в соответствии с последовательностью исследований, описанных первой части настоящей главы, где сравнивались две группы недоношенных детей (рис. 4.5.1 – 4.5.5).

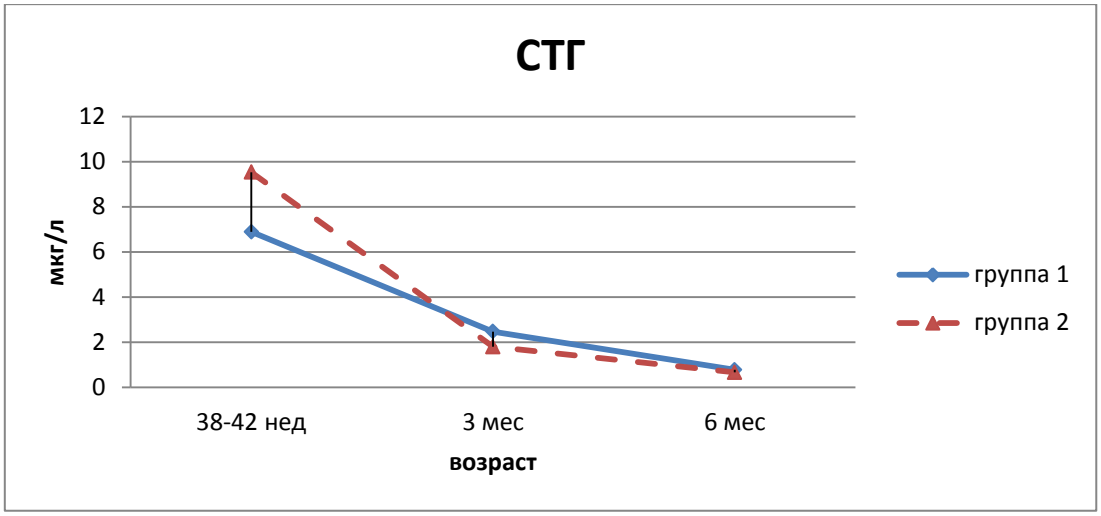


Рис. 4.5.1. Динамика изменений уровня соматотропного гормона в сыворотке крови недоношенных детей, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР на первом полугодии жизни.

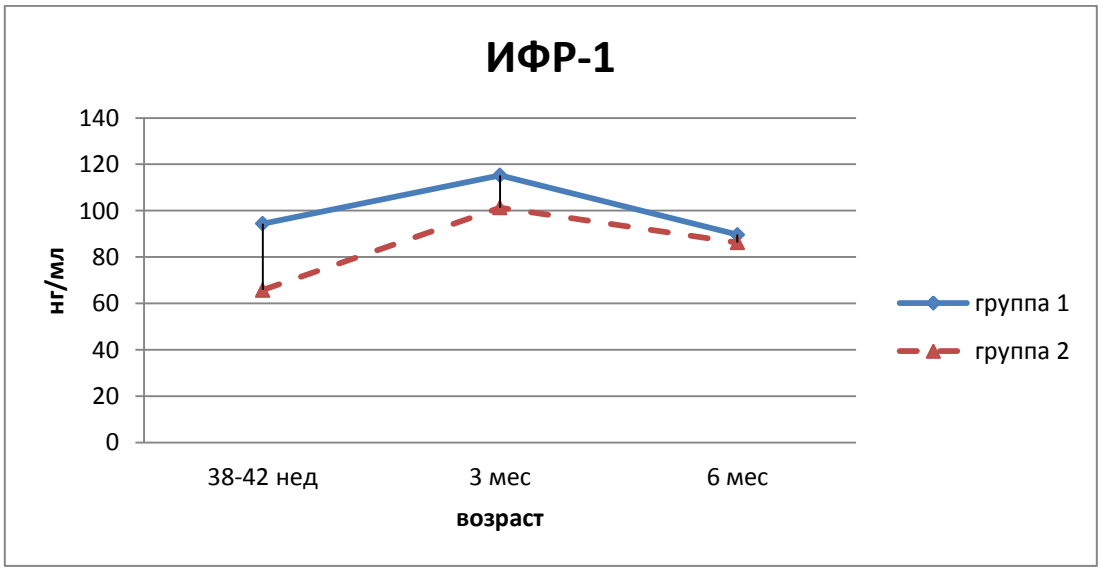


Рис. 4.5.2 Динамика изменений уровня инсулиноподобного фактора роста-1в сыворотке крови недоношенных детей, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР на первом полугодии жизни.

Как продемонстрировано на этих графиках, течение первого полугодия жизни происходит снижение концентрации уровня СТГ в сыворотке крови в обеих группах исследуемых пациентов, причем более выраженное до 3 месяцев КВ. В период с достижения «возраста доношенности» до 6 месяцев КВ это отражает низкие темпы нарастания массо-ростовых показателей в обеих группах. Уровень ИФР-1 характеризуется резким возрастанием к 3 месяцам КВ как в группе

недоношенных с ЗВУР, так и без ЗВУР, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий массо-ростовых показателей в 3 месяца КВ. Неучастие СТГ в липогенезе подтверждается наличием обратной отрицательной корреляции в обеих группах между уровнем гормона и жировой массой (индекс Пирсона -0,971 у детей с ЗВУР, -0,928 у детей без ЗВУР). При этом между ИФР-1 и относительным содержанием жировой массы существует умеренная прямая корреляция в группе недоношенных без ЗВУР в «возрасте доношенности» (индекс Пирсона 0,644) и в 3 месяца (-0,549).

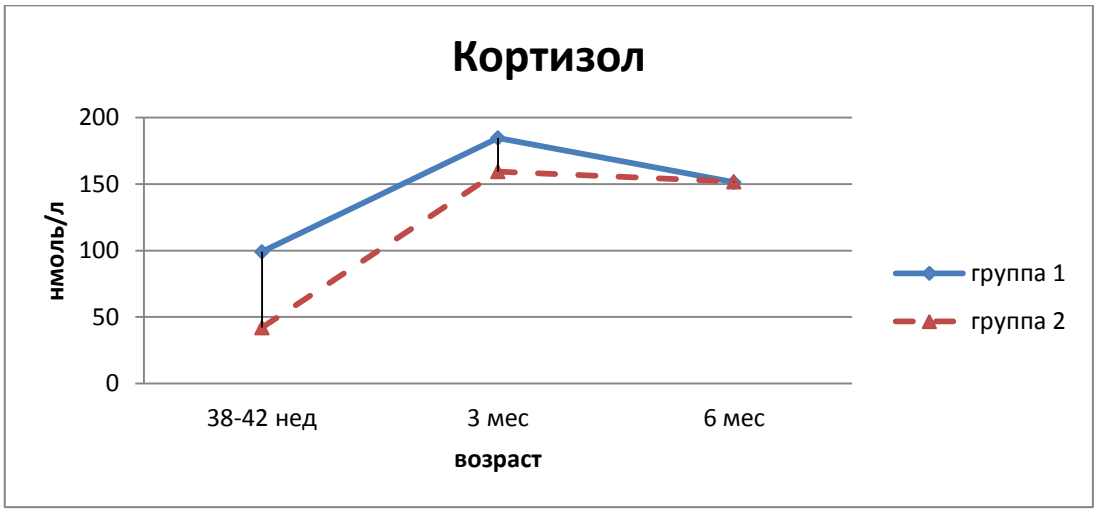


Рис. 4.5.3. Динамика изменений уровня кортизола в сыворотке крови недоношенных детей, родившихся со ЗВУР и без ЗВУР на первом полугодии жизни.

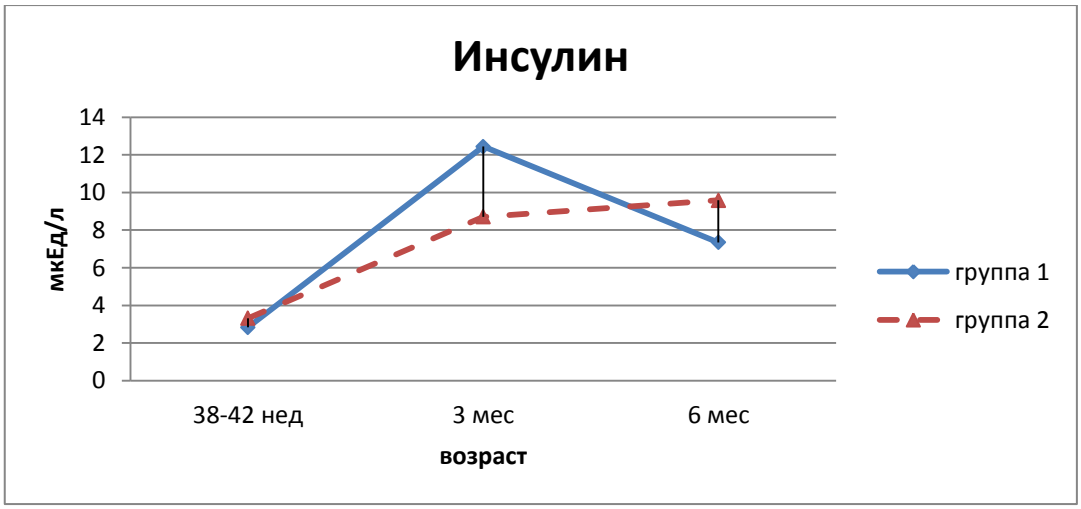


Рис. 4.5.4. Динамика изменений уровня инсулина в сыворотке крови недоношенных детей, родившихся со ЗВУР > 34 недель ГВ и без ЗВУР, на первом полугодии жизни.

К 38-42 неделям ПКВ у недоношенных с ЗВУР происходит резкое снижение концентрации кортизола (рис. 4.5.3) и инсулина (рис. 4.5.4) в сыворотке крови, в то же время к 3 месяцам КВ этот уровень нарастает на фоне снижения физического развития. Сходная тенденция наблюдается и у детей без ЗВУР. К 6 месяцам КВ наблюдается «вторая волна» снижения уровней гормонов до субоптимальных значений, что вновь имеет похожую кривую динамики физического развития и изменения удельного веса жировой ткани при исследовании состава тела.

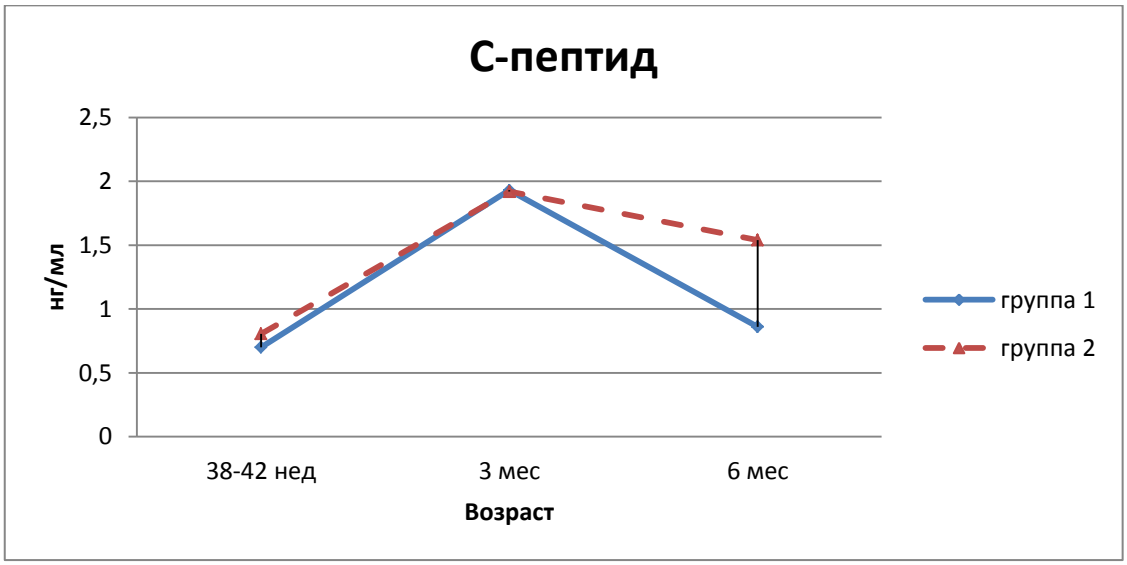


Рис. 4.5.5. Динамика изменений уровня с-пептида в сыворотке крови недоношенных детей, родившихся со ЗВУР > 34 недель ГВ и без ЗВУР, на первом полугодии жизни.

Инсулин образовывается после распада молекулы происулина на с-пептид и, собственно, инсулин. Уровень с-пептида наиболее точно отражает концентрацию инсулина в сыворотке крови (рис. 4.5.5) в связи с тем, что его образование не зависит от состояния голода / насыщения, времени суток. Период полураспада его значительно выше, чем у инсулина, что способствует незначительным колебаниям его концентрации в течение суток.

Таким образом, результаты предварительного анализа динамики физического развития и состава тела недоношенных детей после достижения ими возраста «доношенности» позволили установить взаимосвязи характеристик

пластических процессов у этих пациентов не только с фактом соответствия / несоответствия массо-ростовых констант гестационному возрасту, но и со степенью недоношенности / незрелости к моменту рождения. Так, между недоношенными пациентами, не имевшими ЗВУР (1 группа) и недоношенными детьми с ЗВУР и разным гестационным возрастом при рождении (2 и 3 группы) отмечались разнонаправленные (реципрокные) изменения z-оценки массы тела, начиная с достижения детьми 38-42 недель постконцептуального возраста (срока «доношенности») и в последующие декретируемые сроки (3 и 6 месяцев корригированного возраста). Недоношенные пациенты с ЗВУР, родившиеся при сроке гестации ≥ 34 недель (3 группа), к «сроку доношенности» продемонстрировали медленное нарастание (англ. «growth failure») показателей z-оценки массы тела в сравнении с недоношенными детьми без ЗВУР. Наоборот, менее зрелые недоношенные младенцы 2 группы (ГВ < 34 недель, ЗВУР) в этом возрастном периоде имели т.н. «догоняющий» рост, что привело к уменьшению их отставания в физическом развитии при достижении «срока доношенности» по сравнению с недоношенными пациентами без ЗВУР. Удельный вес жировой ткани в составе тела в «возрасте доношенности» был достоверно больше у недоношенных детей 2 группы. К 3-м месяцам корригированного возраста пациенты 3 группы сравнивались в темпах роста с детьми 1 группы и «обгоняли» недоношенных детей 2 группы, при этом достоверных различий удельного веса жировой ткани в составе тела не отмечено. На протяжении последующих возрастных этапов динамика темпов увеличения массы и длины тела в сравниваемых группах различалась: в 6 месяцев достоверно «отставали» дети 2 группы, в 12 месяцев существенной разницы между детьми всех 3-х групп не отмечено. Динамика темпов нарастания окружности головы не имела достоверных различий по группам пациентов. К корригированному возрасту 6 месяцев достоверно большее процентное содержание жировой массы в составе тела установлено для детей 3 группы, т.н. «поздних» недоношенных – на фоне сравнимого уровня потребления белка во всех трех группах.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследования последних десятилетий позволили установить определяющую роль особенностей раннего онтогенеза в формировании качества здоровья и предрасположенности к хронической патологии; были сформулированы концепции DOHAD (developmental origin of health and disease – развитие происхождения здоровья и болезней) и «первых 1000 дней» [92]. В этой связи к группе повышенного риска отсроченных эндокринных нарушений – гиперлипидемии, инсулинзависимому сахарному диабету, артериальной гипертензии – в первую очередь относятся дети с задержкой внутриутробного развития, в особенности родившиеся преждевременно [71].

Для обоснования причинно-следственных связей между антенатальными и постнатальными пластическими процессами была разработана концепция фетального программирования – пролонгированного влияния внутриутробного дефицита питания на направленность метаболизма, главной особенностью которой является уменьшение чувствительности к инсулину [116, 143, 152].

Фетальное программирование разворачивается при измененных взаимодействиях основных гормонов анаболического цикла, в первую очередь – ИФР-1. Дети, родившиеся с ЗВУР имеют значительно более низкие уровни ИФР-1, чем новорожденные с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту; однако в раннем постнатальном периоде, на фоне реализации компенсаторного феномена догоняющего роста, гормональные отношения изменяются, как это представлено на схеме 5.1.

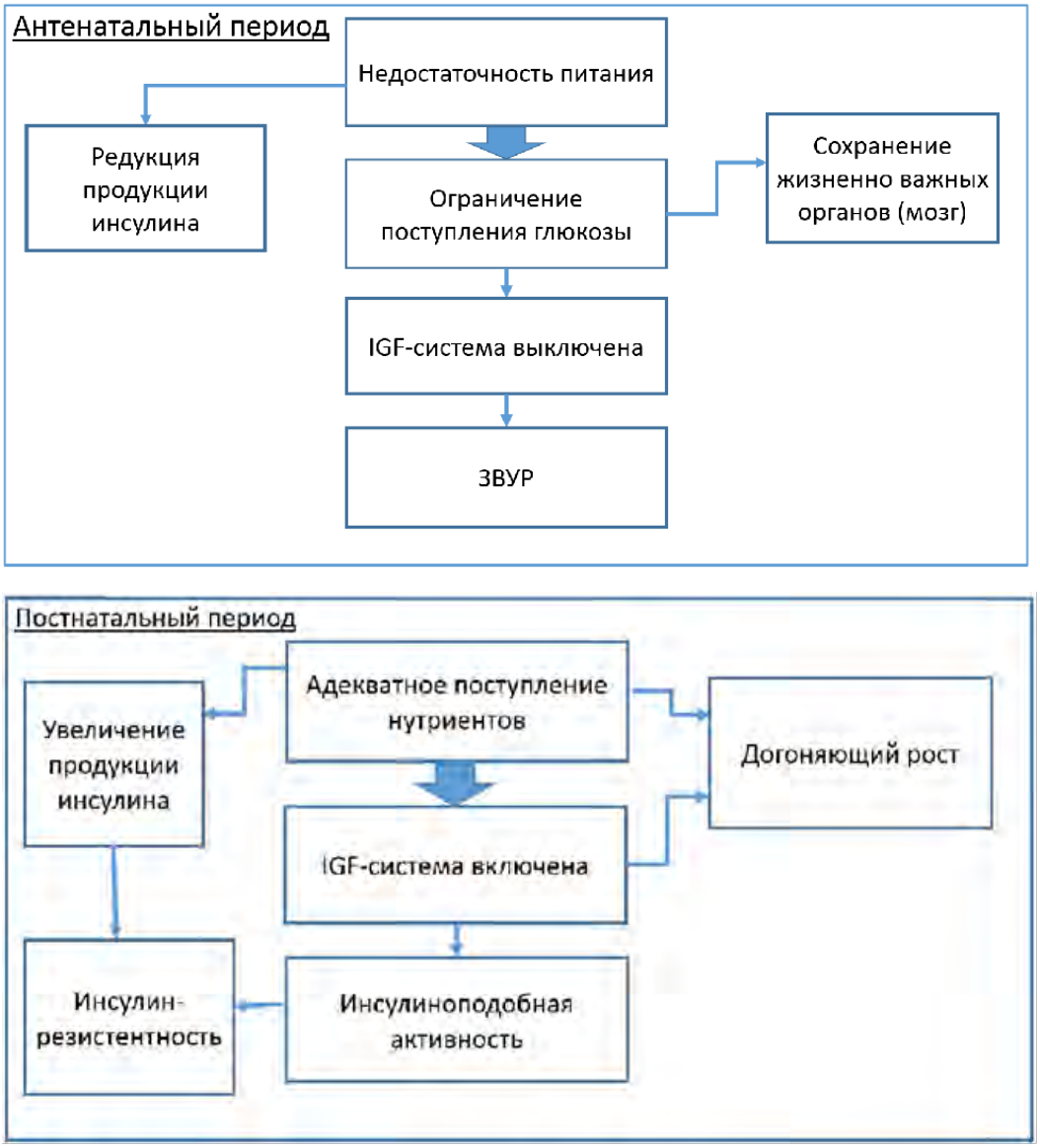


Рис. 5.1. Схематичное представление гипотезы «догоняющего роста»

Поскольку у недоношенных детей недостаточно выражена постнатальная репликация мышечной ткани, догоняющий рост у них сопровождается нарастанием удельного веса жировой ткани и ее центральным отложением [122]. Установлено, что при недостатке нутриентов у внутриутробного ребенка развивается периферическая резистентность к инсулину, биологический смысл которой – перераспределение нутриентов в пользу жизненно важных органов (мозга, сердца). Снижение периферической чувствительности к инсулину может привести к перенапряжению и истощению энергетических процессов. После рождения у младенцев с ЗВУР происходит перестройка эндокринной системы, как это представлено на схеме; при этом глюкозо-индуцированная инсулиновая

реакция у младенцев с выраженным догоняющим ростом выше, чем у детей с более низкими темпами этого процесса [122 145].

В то же время темпы догоняющего роста во многом зависят от характера вскармливания в постнатальном периоде. К развитию метаболического синдрома может привести как недостаточное внутриутробное питание, так и избыточная постнатальная дотация нутриентов; как недостаточный, так и избыточный догоняющий рост может быть фактором риска отсроченных метаболических расстройств [127].

Как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях взаимосвязи динамики физического развития недоношенных младенцев с ЗВУР и изменение гормонального фона с факторами внешней среды изучены пока недостаточно, что и послужило обоснованием для проведения настоящей работы.

Целью исследования являлось изучение динамики пластических процессов на первом году жизни у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного роста, для разработки стратегии персонифицированного вскармливания. Перед нами были поставлены следующие задачи:

1. Определить особенности физического развития и состава тела у недоношенных детей по достижению ими постконцептуального возраста 38-42 недели и далее на протяжении первого года жизни в зависимости от гестационного возраста и наличия/отсутствия ЗВУР;

2. Провести сравнительную оценку гормонов регуляции роста у недоношенных детей с ЗВУР и без ЗВУР по окончанию периода новорожденности;

3. Установить особенности взаимосвязей физического развития, гормональной регуляции и состава тела у недоношенных детей по окончании неонатального периода и на основании полученных данных разработать подходы к индивидуализации стартового вскармливания недоношенных младенцев.

Для решения поставленных задач был разработан дизайн двухэтапного исследования, сочетающего анализ связей антропометрических параметров, состава тела и гормонального фона у недоношенных с ЗВУР и без ЗВУР в возрасте

доношенности, а также оценку динамики и темпов пластических процессов и изменений уровней гормонов у пациентов на протяжении первого года жизни.

На первом этапе мы изучили показатели физического развития, состава тела и гормонального статуса недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного роста при достижении ими ПКВ 38-42 недели, т.е. возраста доношенности, и сравнили эти показатели с аналогичными у недоношенных без ЗВУР.

На втором этапе лонгитудинального когортного исследования мы изучили динамику антропометрических показателей и гормонов, ответственных за их регуляцию, у 155 недоношенных младенцев с ЗВУР и без ЗВУР на протяжении 1го года жизни в установленные декретированные сроки – в возрасте доношенности, в 3, 6 и 12 месяцев КВ.

Отсутствие среди сравниваемых групп недоношенных пациентов (с ЗВУР и без ЗВУР) младенцев с тяжелой и сочетанной перинатальной патологией позволяет считать, что выявленные у них различия антропометрических параметров, состава тела и гормонального фона обусловлены именно фактором дифференцированного внутриутробного питания, поскольку постнатальное вскармливание в обеих группах осуществлялось по общепринятым рекомендациям и строилось с учетом степени зрелости и антропометрических параметров при рождении (естественно, различных в сравниваемых группах с ЗВУР и без ЗВУР).

Установлено, что по достижении возраста доношенности показатели массы и длины тела, а также величины z-оценок этих показателей в группе недоношенных с ЗВУР достоверно меньше, чем в группе пациентов без ЗВУР; статистически значимой разницы величин окружности головы в сравниваемых группах не обнаружено. Эти данные совпадают с немногочисленными опубликованными исследованиями [128] и свидетельствуют о сохраняющемся к возрасту доношенности негативному воздействию антенатальной дефицитарности пластических процессов. В то же время, по мнению некоторых исследователей [136, 138], величина окружности головы (косвенно отражающая динамику массы

головного мозга) менее подвержена неблагоприятным воздействиям внешней среды в связи с описанным выше онтогенетическим феноменом защиты жизненно важных органов.

Сходные результаты были получены и при оценке состава тканей тела в указанных группах детей – у младенцев с ЗВУР в возрасте доношенности были снижены как абсолютные, так и относительные показатели безжировой массы тела.

Установленные характеристики гормонального фона у недоношенных с ЗВУР по истечении «стартового» периода постнатальной адаптации (т.е. по достижении возраста доношенности) – у этих младенцев, по сравнению с детьми контрольной группы, выявлены достоверно более высокие уровни инсулина, кортизола, с-пептида и ИФР-1; и закономерно более низкие уровни соматотропного гормона – гормона контринсулярной и антиглюкокортикоидной направленности. Выявленные характеристики эндокринного статуса на данном, крайне важном для недоношенных детей этапе онтогенеза, свидетельствовали о направленности гормонально-метаболических сдвигов к усилению адипонеогенеза, что потребовало лонгитудинальной оценки континуума изучаемых параметров, которая была выполнена на втором этапе работы.

Нами была проанализирована зависимость состояния пластических процессов у недоношенных пациентов обеих групп от характера вскармливания на этапе от рождения до достижения возраста доношенности. У младенцев, родившихся с массой тела соответствующей гестационному возрасту и вынужденно находившихся на искусственном вскармливании, показатели массы тела и величины их z-оценок, удельного веса жировой ткани и уровни гормонов анаболического цикла было значительно выше, чем аналогичные параметры при грудном вскармливании (в том числе с использованием обогатителя грудного молока), что подтверждает общеизвестную концепцию о необходимости приоритетного обеспечения грудного вскармливания (материнским или донорским грудным молоком) для незрелых младенцев [32, 33, 47].

Грудное вскармливание для этих детей является не только условием полноценного физического и психомоторного развития, но и фактором профилактики отсроченной эндокринной патологии [44].

У недоношенных, родившихся с ЗВУР, к достижению возраста доношенности достоверного влияния характера вскармливания на антропометрические показатели в оцениваемом периоде не установлено; однако выявлена связь искусственного вскармливания с достоверно более высоким абсолютным и относительным показателями удельного веса жировой ткани, повышенными значениями инсулина, ИФР-1 и с-пептида.

В нашем исследовании у недоношенных младенцев в постконцептуальном возрасте 38-42 недели выявлено более высокое процентное содержание жира в тканях, чем в работах других исследователей. Так, по данным европейских авторов [86] средний процент жира у этой когорты детей составляет 14,8%; у нас – 18%, что коррелирует с данными американских исследователей (18,7%) [128]. Отмеченная в некоторых публикациях прямая корреляция между гестационным возрастом и уровнем безжировой массы тела в оцениваемом ПКВ нами не подтверждена.

Отмеченные нами реципрокные соотношения уровней анаболических гормонов у недоношенных с ЗВУР, наиболее отчетливые у младенцев на искусственном вскармливании, свидетельствуют о формировании у этих детей нежелательной направленности метаболических процессов к усилению адипонеогенеза, и, следовательно, об угрозе отсроченной эндокринной патологии. Современные исследования, посвященные профилактической роли грудного вскармливания, свидетельствуют о постепенном снижении уровней инсулина и ИФР-1 у младенцев при пролонгированном грудном вскармливании, что достоверно уменьшает частоту диабета 2 типа в исследуемой популяции [124, 153, 154].

При расчете скорости роста по экспоненциальной модели (на этапах от рождения до выписки из стационара и от восстановления первичной массы тела до выписки) нами установлено, что недоношенные дети без ЗВУР

продемонстрировали более высокую скорость роста, чем дети с ЗВУР (12,7 г/кг/сут против 10,7 г/кг/сут). У недоношенных детей без ЗВУР выявлена прямая корреляция скорости роста с накоплением безжировой массы тела, что подтверждает достаточную обеспеченность белком этих пациентов в неонатальном периоде (при условии обогащения грудного молока по показаниям или использования специализированной молочной смеси для недоношенных). Гормональный фон у этих пациентов характеризовался относительно невысокими уровнями инсулина и ИФР-1 (более низкими, чем у детей с ЗВУР), что свидетельствует об адекватном становлении эндокринной системы.

Таким образом, ускоренный постнатальный рост недоношенных с ЗВУР (как считают зарубежные исследователи, связан с более высоким потреблением белка [Escribano]), сопряжен с нежелательным накоплением жировой массы в составе тела, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения возможностей все большей дифференцированной индивидуализации режимов вскармливания этих пациентов.

На втором этапе нашего исследования проведена динамическая оценка количественных параметров и темпов физического развития, состава тела и гормонального фона у младенцев сравниваемых групп на протяжении первого года жизни.

Установлено, что к 3 месяцам корригированного возраста наиболее интенсивный рост показателей массы тела отмечен у недоношенных с ЗВУР; в результате такого интенсивного роста к этому возрасту достоверных различий по массе и длине тела не выявлено. При этом «скачок роста» к 3 месяцам КВ у недоношенных с ЗВУР сопровождается нарастанием удельного веса жировой ткани, более выраженным, чем у детей без ЗВУР. К 6 месяцам КВ темпы физического развития в обеих группах детей снижаются, также как удельный вес жировой ткани.

Динамика пластических процессов и гормонального фона на втором этапе исследования изучалась дифференцированно – в сопоставлении с гестационным возрастом пациентов.

Установлено, что более зрелые недоношенные с ЗВУР (≥ 34 недель ГВ) к возрасту доношенности имеют замедление темпов физического развития по сравнению как с менее зрелыми детьми с ЗВУР (< 34 недель гестации), так и с недоношенными с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту. На этом этапе онтогенеза крайне незрелые младенцы с ЗВУР имеют интенсивный «догоняющий» рост, напротив, у более зрелых недоношенных с ЗВУР период интенсивного догоняющего роста («скачок роста») приходится на этап от 38-42 недель ПКВ до 3 месяцев КВ, причем этот «скачок роста» сопровождается экспрессивным отсроченным увеличением удельного веса жировой массы к возрасту 6 месяцев на фоне плавного («плато») нарастания массы тела при быстром увеличении длины. Вероятно, такая динамика физического развития и состава тела у младенцев с ЗВУР и ГВ ≥ 34 недель объясняется относительным дефицитом потребления белка, т.к. обогащение рациона (фортификация грудного молока) осуществляется без учета наличия ЗВУР, а лишь по абсолютной величине массы тела (менее 1800 г). Кроме того, не исключена связь с тем обстоятельством, что дети, родившиеся с ГВ ≥ 34 недель и задержкой внутриутробного роста антенатально более длительно подвергались воздействию вредных факторов, реализовавшихся в ЗВУР, и, следовательно, медленнее компенсировали антенатальный дистресс.

На втором этапе от 6 до 12 месяцев КВ z-оценки показателей физического развития и абсолютные величины антропометрических параметров в группах пациентов существенно не отличаются, что свидетельствует о тенденции к компенсации неравноценных стартовых условий онтогенеза на фоне адекватного медицинского сопровождения (в т.ч. своевременное введение прикормов, ЛФК и массаж, коррекция анемии, гиповитаминозов, профилактика острых заболеваний).

Динамика уровней анаболических гормонов в целом отражала вышеописанные изменения темпов физического развития и состава тела. Так, в течение первого полугодия жизни у детей обеих сравниваемых групп отмечалось ступенчатое снижение уровня соматотропного гормона (более быстрое к 3 месяцам КВ), что совпадало с низкими темпами наращивания массы и роста на этом возрастном этапе.

Интересно, что независимо от наличия или отсутствия задержки внутриутробного роста, имел место идентичный характер кривых динамики уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста-1, инсулина и с-пептида – быстрое нарастание величины гормонов к 3 месяцам и постепенное снижение к 6 месяцам КВ.

Таким образом, к 6 месяцам корригированного возраста у недоношенных детей, как с ЗВУР, так и без ЗВУР, наблюдалась как бы «вторая волна» снижения уровней анаболических гормонов (первая – от рождения до достижения возраста доношенности); при этом в нашей относительно небольшой когорте пациентов установить различия динамических колебаний гормонального фона в зависимости от исходного состояния пластических процессов (ЗВУР / без ЗВУР), степени зрелости к моменту рождения и характера вскармливания не представилось возможным. Вероятно, оценка таких взаимосвязей на протяжении более длительного периода онтогенеза, как и разработка мер дифференцированной (персонифицированной) коррекции темпов физического развития (что позволит нивелировать слишком быстрые темпы, вызывающие напряжение и «срывы» гормональной метаболической адаптации, избыточный адипонеогенез) – задача последующих исследований.

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 корригированного 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

$CP = [1000 \times \ln Wn / W1] / (Dn - D1)$, где

CP – 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Скворцова В.А., Турти Т.В., Тарзян Э.О. Оценка нутритивного статуса недоношенных детей методом воздушной плетизмографии: первое российское проспективное наблюдение // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. № 4. С. 10-16.
2. Белоусова Т.В., Андрюшина И.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции // Вопросы современной педиатрии. 2015. № 14 (1) С. 23–30
3. Беляева И.А. Бомбардирова Е.П., Смирнов И.Е., Харитонова Н.А. Нейротрофические аспекты вскармливания недоношенных детей // Российский педиатрический журнал. 2015. № 5. С. 30-37
4. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Тарзян Э.О., Скворцова В.А., Болдакова И.А. Особенности физического развития и состава тканей тела недоношенных детей, получавших различные виды вскармливания (при выписке из стационара 2-го этапа выхаживания) // Актуальные вопросы педиатрии. 2014. № 5 (6). С. 71-80
5. Беляева И.А., Турти Т.В., Лукоянова О.Л., Ивардава М.И., Тарзян Э.О. Обеспечение грудного вскармливания у недоношенных детей: проблемы и пути их решения // Педиатрическая фармакология. 2014. Т. 11. № 4. С. 51-58.
6. Беляева И.А., Турти Т.В., Митиш М.Д., Зимина Е.П., Ртищева М.С., Тарзян Э.О. Профилактические аспекты вскармливания недоношенных детей грудным молоком // Педиатрическая фармакология. 2014. Т. 11. № 2. С. 41-46.
7. Беляева И.А., Яцык Г.В., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Суржик А.В. Рациональное вскармливание недоношенных детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. Т. 89. № 3. С. 92-98.

8. Беляева И.А., Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Тарзян Э.О. Современные проблемы выхаживания недоношенных детей: вопросы питания // Вопросы современной педиатрии. 2011. № 1 С. 134-139
9. Беляева И.А., Яцык Г.В., Тарзян Э.О. Оптимизация вскармливания недоношенных детей: тактика неонатолога // Современная медицинская наука. 2011. № 1. С. 57-66.
10. Близнецова Е.А., Антонова Л.К. Особенности неонатальной адаптации и показатели физического развития недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Врач-аспирант. 2018. Т. 87. № 2. С. 49-56.
11. Вагеманс Н.В. Отдаленные последствия скорости роста ребенка в раннем возрасте // Педиатр. 2010. Т. 1. № 1. С. М13.
12. Грошева Е.В., Рюмина И.И., Нароган М.В. Выбор энтерального продукты для вскармливания недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 2. С. 49-52.
13. Гулиев Н.Д.О., Гараева С.З.Г., Рагимова Ш.Ш.Г., Велиева Г.М.Г. Антенатальные факторы риска задержки внутриутробного развития ребенка // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60. № 5. С. 51-54.
14. Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Рюмина И.И. Основные закономерности роста и принципы вскармливания глубоконедоношенных детей после выписки из стационара // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015. № 2 (8). С. 42-50.
15. Довжикова И.В. Кортизол при беременности (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 6 (76) часть 1. С. 220-229.
16. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Суркова Е.Н. Программирующее влияние питания на состояние здоровья ребенка // Вестник АГИУВ. 2013. № 2. С. 31-35

17. Зернова Л.Ю., Коваленко Т.В. Постнатальная адаптация новорожденных у матерей с ожирением: клинические и метаболические особенности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. Т. 56. № 6. С. 10-15.
18. Иванов Д.О., Козлова Л.В., Деревцов В.В. Физическое развитие младенцев, имевших внутриутробную задержку роста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96. № 1. С. 44-49.
19. Иванова И.Е. Физическое развитие недоношенных детей // Здравоохранение Чувашии. 2014. № 1. С. 53-60.
20. Илатовская Д.В., Логвинова И.И., Каледина Е.Я., Крутских Е.Л. Прогностические критерии оценки физического развития новорожденных с задержкой внутриутробного развития // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2011. Т. 10. № 2. С. 360-366.
21. Исламова К.Ф., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А. Особенности гормональной регуляции постнатального роста в первом полугодии жизни у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Педиатр. 2016. Т. 7. № 3.С. 104-110.
22. Исламова К.Ф., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Филиппова С.Н. Влияние инсулиноподобного фактора роста-1 на внутриутробный и постнатальный рост у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6. № 6. С. 36-39.
23. Исламова К.Ф., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Филиппова С.Н. Изменения в оси «инсулиноподобный фактор роста-1 – соматотропный гормон» и инсулиновой чувствительности тканей у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7. № 6. № 32-38.
24. Кириллова Е.А. Физическое и психомоторное развитие детей с задержкой внутриутробного роста // Акушерство и гинекология. 2015. № 11. С. 23-27.

25. Кобец Т.В., Яковенко В.В. Маркеры развития ожирения у детей // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2014. № 24 (195). С. 24-26.
26. Коваленко Т.В., Петрова И.Н., Юдицкий А.Д. Эндокринные исходы задержки внутриутробного развития у детей // Лечение и профилактика. 2016. № 1 (17). С. 30-34.
27. Конь И.Я., Шилина Н.М., Гмошинская М.В., Иванушкина Т.А. Гормоны-регуляторы энергетического гомеостаза в женском молоке: скорость роста младенцев первых месяцев жизни // Вопросы питания. 2011. Т. 80. № 4. С. 73-78.
28. Кочерова В.В., Щербак В.А. Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста в патогенезе задержки роста плода // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 5-8.
29. Кочерова В.В., Щербак В.А., Терешков П.П. Соматотропный гормон и инсулиноподобный фактор роста-II у новорожденных с задержкой внутриутробного роста и их матерей // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62. № 7. С. 422-425.
30. Мебелова И.И. Современные подходы к энтеральному питанию недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 3 (13). С. 72-80.
31. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития // Проблемы эндокринологии. 2010. № 6. С. 32-40.
32. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Новик Г.А., Вишнева Е.А. Национальные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока. Краткий обзор // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 2. С. 55-65, 86.

33. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, 2010.
34. Нетребенко О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2011. Т. 90. № 6. С. 104-113.
35. Нетребенко О.К. Младенческие истоки ожирения // Лечение и профилактика. 2011. № 1. С. 42-49.
36. Нетребенко О.К. Программирование питанием (метаболическое программирование) на ранних этапах развития // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2013. Т. 92. № 1. С. 84-93.
37. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде // Современная педиатрия. 2013. № 1 (49). С. 96.
38. Нетребенко О.К. Постнатальное программирование: белок в питании грудных детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94. № 1. С. 113-121.
39. Нетребенко О.К. Питание в младенчестве: дорога к долгой жизни или к ранней болезненной старости? // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96. № 1. С. 67-74.
40. Нетребенко О.К., Мухина Ю.Г. Питание в младенчестве и здоровье взрослого человека // Фарматека. 2015. № 15 (308). С. 52-56.
41. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Дубровская М.И. Профилактическая медицина: питание младенца и программирование // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95. № 2. С. 124-132.
42. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Мельникова И.Ю. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы // Вопросы современной педиатрии. 2017. Т. 16. № 5. С. 399-405.
43. Овчинникова Т.В., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б., Генинова Д.Г., Васильева Е.М. Современные подходы к оптимальному вскармливанию недоношенных детей и оценке их физического развития // Сибирское медицинское обозрение. 2017. № 4. С.5-12

44. Рюмина И.И., Кириллова Е.А., Нароган М.В., Грошева Е.В., Зубков В.В. Вскармливание и постнатальный рост недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1. С. 98–107.
45. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Лукоянова О.Л., Грибакин С.Г., Андреева А.В. Современные тенденции проблемы вскармливания недоношенных детей // Вопросы современной педиатрии 2005 том 4 номер 2 80-86
46. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Лукоянова О.Л., Яцык Г.В., Ладодо К.С., Чумбадзее Т.Р. Вскармливание недоношенных детей // Справочник врача общей практики. 2010. № 7. С. 53-61.
47. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К., Бушуева Т.В., Лукоянова О.Л., Трусова С.А. Роль грудного молока в питании и выхаживании недоношенного ребенка // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. № 5. С. 81-88
48. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К., Трусова С.А. Стратегии вскармливания недоношенных детей: вчера, сегодня, завтра // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 4 (6). С. 55-63.
49. Сорокман Т.В., Пепелюк А.В., Ушакова Е.Ю. Прогностические критерии развития метаболического синдрома у детей // Здоровье ребенка. 2016. № 2 (70). С. 29-32.
50. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В. Клиническое значение инсулиноподобного фактора роста при синдроме задержки развития плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8. № 5. С. 5-9.
51. Ходжиева М.В., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Нетребенко О.К., Бушуева Т.В., Звонкова Н.Г., Некрасова С.В. Современные взгляды на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей. Часть I // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 5. С. 573-578.
52. Щеплягина Л. В., Нетребенко О. К. Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка на разных этапах онтогенеза

(теоретические и практические вопросы) // Лечение и профилактика. 2012. № 1 (2). С. 7–15.

53. Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V.P., Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010. № 50 (1). P. 85-91.
54. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Mihatsch W, Moreno LA, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. J 11.Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // ESPGHAN Committee on Nutrition, Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009. № 49 (1):112-25.
55. Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal Programming and Cardiovascular Pathology // Compr. Physiol. 2015. № 5 (2):97–102.
56. Armitage JA, Jensen R, Taylor PD, Poston L. Exposure to a high fat diet during gestation and weaning results in reduced elasticity and endothelial function as well as altered gene expression and fatty acid content of rat aorta // J Soc Gynecol Invest. 2004. № 11:183-187.
57. Armitage JA, Taylor PD, Poston L. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development // J Physiology. 2005; 565:3-8.
58. Baird J, Fisher D, Lucas P et al. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity // Brit Med J. 2005. № 331. P. 929-935.
59. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart diseases // Brit Med J. 1995; 311: 171-174.
60. Barker DJP, Hales CN, Fall CH et al. Type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth // Diabetologia. 1993. № 36:62-67.
61. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, et al. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults // N Engl J Med. 2005;353(17):1802–1809.

62. Bergmann RL, Bergmann KE, Dudenhausen JW. Undernutrition and growth restriction in pregnancy// Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2008; 61: 103-121.
63. Bertram CE, Hanson MA. Animal models and programming of the metabolic syndrome // Brit Med Bull 2001; 60:103-121.
64. Bhutta ZA et al. for the Maternal and Child Undernutrition Study Group. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival // Lancet, 2008; 371:417-440.
65. Blake-Lamb, T.L., Locks, L.M., Perkins, M.E. et al. Interventions for Childhood Obesity in the First 1000 Days A Systematic Review // Am. J. Prev. Med. 2016; 50:780–789.
66. Breukhoven PE, Kerkhof GF, Willemsen RH, Hokken-Koelega AC. Fat mass and lipid profile in young adults born preterm // J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(4):1294–1302.
67. Brands B, Hans D, Koletzko B. How growth due to infant nutrition influences obesity and later disease risk // Acta Pædiatrica. 2014; 103:578–585
68. Brisson BK, Barton ER. Insulin-like growth factor-I C-peptide activity is dependent on the IGF-I receptor // PLoS One. 2012; 7(9):e45588.
69. Broskey NT, Wang P, Li N, et al. Early Pregnancy Weight Gain Exerts the Strongest Effect on Birth Weight, Posing a Critical Time to Prevent Childhood Obesity // Obesity. 2017; 25:1569-1576.
70. Brown LD, Hay WW Jr. The nutritional dilemma for preterm infants: how to promote neurocognitive development and linear growth, but reduce the risk of obesity // J Pediatr. 2013;163(6):1543-1545.
71. Budge H, Gnanalingham MG, Gardner DS et al. Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: long-term consequences for later obesity // Birth Defects Res C Embryo Today, 2005; 75:193-199.

72. Colombo L, Crippa BL, Consonni D, Bettinelli ME, Agosti V, Mangino G, Bezze EN, Mauri PA, Zanotta L, Roggero P, Plevani L, Bertoli D. Breastfeeding Determinants in Healthy Term Newborns// Nutrients. 2018; 10(1). pii: E48.
73. Cunha AJ, Leite ÁJ, Almeida IS The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development // J Pediatr. 2015; 91(6 Suppl 1):44-51.
74. De Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries // European Journal of Clinical Nutrition. 1998; 52(Suppl.1):5-15.
75. Dullo AG. Thrifty energy metabolism in catch up growth trajectories to insulin and leptin resistance // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22:155-171.
76. Dulloo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani JP. The thrifty 'catch-up fat' phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome // Int J Obes (Lond). 2006;30 Suppl 4:23-35.
77. Dominica A Gidrewicz and Tanis R Fenton. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk // Pediatrics 2014; 14:216.
78. Ehrenkranz RA, Dusickn AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants // Pediatrics 2006;117:1253-61
79. Fabricius-Bjerre S, Jensen RB, Faerch K, et al. Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence // PLoS One. 2011;6(6):e20595.
80. Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, et al. Preterm birth and later insulin resistance: effects of birth weight and postnatal growth in a population based longitudinal study from birth into adult life insulin resistance 19 years after preterm birth // Diabetologia 2006; 49:478–485.

81. Fontana C, Menis C, Pesenti N, Passera S, Liotto N, Mosca F, Roggero P, Fumagalli M. Effects of early intervention on feeding behavior in preterm infants: A randomized controlled trial // Early Hum Dev. 2018 Jun;121:15-20.

82. Ford SP, Hess BW, Schwope MM et al. Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring // J Anim Sci 2007; 85: 1285-1294.

83. Fukami T, Sun X, Li T, Desai M, Ross MG. Mechanism of programmed obesity in intrauterine fetal growth restricted offspring: paradoxically enhanced appetite stimulation in fed and fasting states // Reprod Sci. 2012;19(4):423-30.

84. Gaillard, R., Welten, M., Oddy,W.H. et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with cardio-metabolic risk factors in adolescent offspring: A prospective cohort study // BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol. 2015; 123: 207–216.

85. Giannì ML, Consonni D, Liotto N, Roggero P, Morlacchi L, Piemontese P, Menis C, Mosca F. Does Human Milk Modulate Body Composition in Late Preterm Infants at Term-Corrected Age? // Nutrients. 2016;8(10). pii: E664.

86. Giannì ML, Roggero P, Liotto N, Taroni F, Polimeni A, Morlacchi L, Piemontese P. Body composition in late preterm infants according to percentile at birth // Pediatr Res. 2016;79(5):710-5.

87. Gianni ML, Roggero P, Taroni F, Liotto N, Piemontese P, Mosca F. Adiposity in small for gestational age preterm infants assessed at term equivalent age // British Medical Journal. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009; 94(5):F368-72.

88. Giapros VI1, Schiza V, Challa AS, Pantou C, Theocharis PD, Andronikou SK. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins-1 and -3, and postnatal growth of late preterm infants // Horm Metab Res. 2012;44(11):845-50.

89. Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Beedle, A.S. et al. Predictive adaptive responses in perspective // Trends Endocrinol. Metab. 2008; 19: 109–110.

90. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease // N Engl J Med. 2008;359(1):61–73.

91. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, Bateson P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies // Proc Biol Sci 2005; 272:671-677.

92. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health // Publ Health Nutr 2001; 4(2B): 611-624.

93. Griffin IJ, Cooke RJ. Development of whole body adiposity in preterm infants // Early Hum Dev. 2012;88(suppl 1):S19–S24.

94. Hansen-Pupp I1, Löfqvist C, Polberger S, Niklasson A, Fellman V, Hellström A, Ley D. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants // Pediatr Res. 2011 May;69(5 Pt 1):448-53.

95. Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease // Int J Epidemiol. 2001; 30: 15-23.

96. Harder T., Bergmann R., Kallischnigg G.. Duration of Breastfeeding and Risk of Overweight: a meta-analysis // Am J Epidemiol. 2005; 162: 397–403.

97. Hawkes CP, Grimberg A. Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State // Pediatr Endocrinol Rev. 2015 December ; 13(2): 499–511

98. Hellström, A, Ley D, Hansen-Pupp, I, Hallberg B, Ramenghi LA, Löfqvist Ch, Smith L, and Hård A-L. Role of Insulinlike Growth Factor 1 in Fetal Development and in the Early Postnatal Life of Premature Infants // Am J Perinatol. 2016. 33(11): 1067–1071.

99. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. Premature birth and later insulin resistance // N Engl J Med. 2004;351(21):2179–2186.

100. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? // Am J Clin Nutr. 2007; 85:1244–50.

101. Ibanez L, Lopez-Bermejo A. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age // J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(6):2079–2083.

102. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2153–8

103. Ibanez L, Suarez L, Lopez-Bermejo A et al. Early development of visceral fat excess after spontaneous catchup growth in children with low birth weight // J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 925-928.

104. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis // Pediatrics.2012 Sep;130(3):e640-9.

105. Kaar L. J., Crume T., Brinton J. T., et al. Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the exploring perinatal outcomes among children study // J Pediatr. 2014; 165: 509–15.

106. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines // World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 2014; 110: 264–277

107. Koletzko B, Symonds ME, Olsen SF: Programming research: where are we and where do we go from here? // Am J Clin Nutr 2011;94:2036S-2043S.

108. Kopec G., Shekhawat PS, and Maroun J Mhanna. Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction // Diabetes Metab Syndr Obes. 2017; 10: 285–295.

109. Kramer MS, Martin RM, Bogdanovich N, Vilchuk K, Dahhou M, Oken E. Is restricted fetal growth associated with later adiposity? Observational analysis of a randomized trial // Am J Clin Nutr. 2014;100(1):176–181.

110. Landon, M.B., Rice, M.M., Varner, M.W., et al. Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health // Diabetes Care. 2015; 38: 445–452.

111. Lane RH. Fetal programming, epigenetics, and adult onset disease // Clin Perinatol. 2014;41(4):815–831.

112. Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012 May;15(3):285-92.

113. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome // J Pediatr 143:163-170, 2003.

114. Lin Y-J. Metabolic syndrome in children and adolescents born premature and small-for-gestational age: A scenario of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) // Pediatrics and Neonatology. 2018; 59: 109-10.

115. Liotto N, Giannì ML, Taroni F, Roggero P, Condello CC, Orsi A, Menis C, Bonfanti R, Mosca F. Is Fat Mass Accretion of Late Preterm Infants Associated with Insulin Resistance? // Neonatology. 2017;111(4):353-359.

116. Malamitsi-Puchner A., Despina D. Briana, Dimitrios Gourgiotis, Maria Boutsikou, Karl-Philipp Puchner, Stavroula Baka, Antonios Marmarinos, and Dimitrios Hassiakos Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and Insulin in Normal and Growth-Restricted Mother/Infant Pairs // Mediators of Inflammation Vol.2007, Article ID 42646, 6 pages.

117. Martín I., Rocío G., Inma C. Intrauterine Growth Retardation (IUGR) as a Novel Condition of Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Deficiency // Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology 2015; 170

118. Mameli C, Mazzantini S. Nutrition in the First 1000 Days: The Origin of Childhood Obesity //. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2016; 13: 838

119. Morlacchi L, Mallardi D, Giannì ML, Roggero P, Amato O, Piemontese P. Is targeted fortification of human breast milk an optimal nutrition strategy for preterm infants? An interventional study // J Transl Med. 2016 Jul 1;14(1):195

120. Morlacchi L, Roggero P, Giannì ML, Bracco B. Protein use and weight-gain quality in very-low-birth-weight preterm infants fed human milk or formula // Am J Clin Nutr. 2018 Feb 1;107(2):195-200.

121. Nam HK, Lee KH. Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks // Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2018 Mar;23(1):9-13.

122. Ong KK, Langkamp M, Ranke MB, et al. Insulin-like growth factor I concentrations in infancy predict differential gains in body length and adiposity: the Cambridge Baby Growth Study // Am J Clin Nutr. 2009;90(1):156–161.

123. Ouyang, F., Parker, M.G., Luo, Z.-C. et al. Maternal BMI, gestational diabetes, and weight gain in relation to childhood obesity: The mediation of placental weight // Obesity. 2016; 24: 938–946.

124. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, et al. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence // Am J Clin Nutr 2006; 84:1043-54.

125. Patel N, Hellmuth C2, Uhl O, Godfrey K, Briley A, Welsh P, Koletzko B. Cord Metabolic Profiles in Obese Pregnant Women: Insights Into Offspring Growth and Body Composition // J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(1):346-355

126. Polinski K, Liu J, Boghossian N, McLain AC. Maternal Obesity, Gestational Weight Gain, and Asthma in Offspring // Prev Chronic Dis. 2017;14:E109.

127. Pencharz PB. Protein and energy requirements for ‘optimal’ catch-up growth. Eur J Clin Nutr 2010;64(Suppl. 1):S5–S7.

128. Ramel S, Gray H. Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants // JPGN 2011; 53: 333–338.

129. Rogerro P, Giannı` ML, Amato O. Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? // Early Hum Dev 2009; 85:349–52.

130. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Orsi A, Piemontese P, Cosma B, et al: Postnatal growth failure in preterm infants: recovery of growth and body composition after term // Early Hum Dev 2008; 84: 555–559.

131. Roggero P, Gianni ML, Liotto N.. Rapid Recovery of Fat Mass in Small for Gestational Age Preterm Infants after Term// PLoS ONE 2011; 6(1): e14489.

132. Rooney K., Ozanne S. E. Maternal over-nutrition and offspring obesity predisposition: targets for preventive interventions // J Obesity. 2011;35 (7): 883–890.

133. Roth CL, Sathyanarayana S. Mechanisms affecting neuroendocrine and epigenetic regulation of body weight and onset of puberty: potential implications in the child born SGA // Endocr Metab Disord. 2012;13:129–40.

134. Savino F, Fissore MF, Grassino EC, Nanni GE, Oggero R, Silvestro L. Ghrelin, leptin and IGF-I levels in breast-fed and formula-fed infants in the first years of life // Acta Paediatr 2005; 94: 531–7.

135. Scheurer, Johannah M, Zhang, Lei, Gray, Heather L, Weir, Katherine, Demerath, Ellen W, Ramel, Sara E. Body Composition Trajectories From Infancy to Preschool in Children Born Premature Versus Full-term // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: June 2017 - Volume 64 - Issue 6 - p e147–e153

136. Simonds ME, Stephenson T, Gardner DS, et al. Long-term effects of nutritional programming of the embryo and fetus: mechanisms and critical windows // Reprod Fertil Dev 2007; 19: 53-63.

137. Simmons, R. Epigenetics and maternal nutrition: Nature v. nurture // Proc. Nutr. Soc. 2011; 70: 73–81.

138. Singhal A. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth // Annals of nutrition and metabolism 2017;70:236–240

139. Singhal A., Cole T. J., Fewtrell M., Lucas A. Breast-milk feeding and the lipoprotein profile in adolescents born preterm // Lancet. 2004; 363: 1571–8.

140. Singhal A., Cole T. J., Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials // Lancet. 2001; 357: 413–9.

141. Singhal A., Fewtrell M., Cole T. J., Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm // Lancet. 2003; 361: 1089–97.

142. Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, et al. Nutrition in infancy and long-term risk of obesity: evidence from 2 randomized controlled trials // Am J Clin Nutr. 2010;92(5):1133–1144.

143. Singhal, A.; Lanigan, J. Breastfeeding, early growth and later obesity // Obes. Rev. 2007; 8: 51–54.

144. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? // Lancet 2004; 363:1642-1645.

145. Socha P, Grote V, Gruszfeld D, et al. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial // Am J Clin Nutr. 2011;94(6 Suppl):1776S–1784S.

146. Susanne de Rooij R, Painter RC, Phillips DI, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in adults who were prenatally exposed to the Dutch famine // Eur J Endocrinol. 2006;155(1):153–160.

147. Thomas EL, Parkinson JR, Hyde MJ, et al. Aberrant adiposity and ectopic lipid deposition characterize the adult phenotype of the preterm infant // Pediatr Res. 2011;70(5):507–512.

148. Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review // Arch Dis Child. 2014 Apr;99(4):362-8.

149. Valūniene M, Danylaite A, Kryziūte D, Ramanauskaite G, Lasiene D, Lasas L, Verkauskiene R. Postnatal growth in children born small and appropriate for gestational age during the first years of life // Medicina (Kaunas). 2009;45(1):51-60.

150. Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Coronado Zarco IA. // Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change // Pediatrics. 2018 Feb;141(2). pii: e20172467.

151. Voerman E., Vincent W.V. Jaddoe, Oscar H. Franco, Eric A.P. Steegers, Romy Gaillard. Critical periods and growth patterns from fetal life onwards associated with childhood insulin levels // Diabetologia. 2017 Jan; 60(1): 81–88.

152. Weaver LT Rapid growth in infancy: balancing the interests of the child // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006 Oct;43(4):428-32.

153. World Health Organization. Horla BL, Bahl R, Marlines JC, Victora CG. Evidence on the long-term effects of breastfeeding. Systematic reviews and meta-analyses. WHO Press, World Health Organization, Geneva. Switzerland, ISBN 978 92 4 159523 O, 2007.52 pages.

154. World Health Organization. Global targets 2025. To improve maternal, infant and young child nutrition. 2014.