

DOI: 10.15690/vramn730

И.А. Беляева^{1,2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}, Е.П. Бомбардирова¹, М.В. Окунева¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Нутритивный и гормональный статус недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, при достижении ими постконцептуального возраста 38-42 недели

Обоснование. Неадекватное поступление питательных веществ в периоде внутриутробного развития и на первом году жизни приводит к стойким изменениям метаболизма, программирует развитие в дальнейшем различных заболеваний. **Цель исследования:** сравнить показатели физического развития, состава тела и гормонального статуса (инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1 — IGF1; соматотропный гормон — СТГ; С-пептид, кортизол) у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) по достижении ими возраста доношенности с аналогичными параметрами у доношенных новорожденных с ЗВУР и у недоношенных, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (ГВ). **Методы.** Проведено перекрестное исследование оценки изменения антропометрических показателей, состава тканей тела и гормонов роста: у 140 недоношенных детей, родившихся с массой тела, соответствующей ГВ; 58 недоношенных и 64 доношенных пациентов, родившихся с ЗВУР. Оценивали антропометрические показатели по шкалам Фентона и Anthro (Всемирная организация здравоохранения, 2009); состав тканей тела изучали методом воздушной плетизмографии (PEA POD, LMi, США). Определяли уровни гормонов в сыворотке крови общепринятыми биохимическими методами. **Результаты.** Установлено, что по достижении возраста доношенности антропометрические параметры не имели значимых отличий у недоношенных с массой тела, соответствующей ГВ, и доношенных с ЗВУР, в то время как у недоношенных детей с ЗВУР выявлены меньшие показатели массы тела. При изучении состава тела установлен более высокий удельный вес жировой массы в обеих группах недоношенных детей по сравнению с доношенными. Выявлено высокое содержание инсулина, кортизола, IGF1 и С-пептида у недоношенных и доношенных детей с ЗВУР. Уровни СТГ, напротив, у пациентов с ЗВУР были меньшими. Достоверно более высокие показатели жировой массы, инсулина, IGF1 и С-пептида в группах недоношенных пациентов установлены для детей, вскармливаемых специализированной смесью (по сравнению с детьми на грудном вскармливании). У доношенных с ЗВУР зависимость изучаемых параметров от вида вскармливания отсутствовала. **Заключение.** В развитии дисбаланса состава тканей и гормональных сдвигов у недоношенных детей важную роль играет не только недостаточный внутриутробный рост, но и особенности вскармливания в неонатальном периоде.

Ключевые слова: недоношенные дети, состав тела, гормональный дисбаланс, вскармливание.

(Для цитирования): Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардирова Е.П., Окунева М.В. Нутритивный и гормональный статус недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, по достижении возраста доношенности. *Вестник РАМН.* 2016;71(6):436–445. doi: 10.15690/vramn730

Обоснование

Современное состояние медико-социальной проблемы влияния особенностей раннего онтогенеза в сочетании со средовыми воздействиями на последующее развитие детей характеризуется накоплением значительного количества доказательств принципиальной значимости особенностей стартового питания в развитии различных нарушений физического, сомато-эндокринного и неврологического здоровья.

В последние десятилетия благодаря успешной первичной реанимации и контролируемой интенсивной терапии маловесных недоношенных детей существенно увеличилась перинатальная выживаемость крайне незрелых пациентов, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела. Это выдвигает на повестку дня проблемы отдаленного развития и отсроченной заболеваемости у выживших недоношенных детей, делая актуальным изучение взаимосвязей перина-

тальных факторов со стойкими нарушениями здоровья в дальнейшем [1].

Имеющиеся научные данные свидетельствуют о том, что питание в раннем возрасте, рост и последующее здоровье тесно связаны между собой; параметры роста в первые годы жизни оказывают программирующее воздействие на риск заболеваний в более позднем возрасте, подтверждая ключевую роль раннего питания [2, 3], особенно для детей, родившихся преждевременно.

Как показали выполненные нами ранее на современном методологическом уровне исследования (оценка состава тканей тела с использованием воздушной плетизмографии), для недоношенных детей характерно более значительное накопление жировой массы тела, что является серьезным фактором риска отсроченной патологии [4].

Однако до настоящего времени не решен вопрос о продолжительности «критического» периода, в течение которого происходит «программирование», а также зна-

чение внутриутробного и раннего постнатального роста для последующего здоровья.

Младенцы, родившиеся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР, масса тела при рождении <10-го перцентилля), развиваются при неблагоприятных внутриутробных условиях, что приводит к недостаточному приращению у них жировой массы. Сообщается, что новорожденные дети со 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-м перцентиллями) [5]. А. Lapillonne и соавт. [6] обнаружили, что жировая масса, мышечная масса и содержание минеральных веществ в костях у новорожденных со ЗВУР были ниже, чем у младенцев того же гестационного возраста, родившихся с массой тела, соответствующей сроку.

Исследования последних лет показали, 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 риска развития гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности, а также сахарного диабета 2-го типа и ожирения в зрелом возрасте [7, 8]. Таким образом, недоношенные дети, рожденные со ЗВУР, в большей степени могут быть подвержены риску ожирения и развития метаболического синдрома в зрелом возрасте.

Данных о составе тела недоношенных детей, имеющих ЗВУР при рождении, оцениваемых в срок, соответствующий доношенности, очень мало. Т. Yau и М. Chang [9] показали, что жировая масса у недоношенных детей со ЗВУР, оцениваемых в срок, эквивалентный доношенности, была выше, чем у доношенных младенцев, соответствующих сроку.

Учитывая вышеперечисленное, важная роль в комплексе мероприятий, обеспечивающих дальнейшее благоприятное физическое, соматоэндокринное и нервно-психическое развитие недоношенных детей, принадлежит организации рационального вскармливания, однако в нашей стране исследования в указанном направлении (индивидуализация вскармливания недоношенных и коррекция его с учетом динамического контроля состава тела) только начинают выполняться; не исследованы характеристики гормональных параметров у детей в зависимости от перинатальных факторов риска. Все это послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования состояла в изучении показателей физического развития, состава тела и гормонального статуса (инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1, соматотропный гормон, С-пептид, кортизол) недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития при достижении ими постконцептуального возраста 38–42 нед (срока доношенности) и сравнении этих показателей с аналогичными у недоношенных детей, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту, а также у доношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития.

Методы

437

Дизайн исследования

Проведено перекрестное исследование оценки изменения состава тканей тела и гормонального статуса, характеризующего процесс роста, у доношенных и недоношенных детей в периоде новорожденности. Включенные в исследование дети были распределены в группы в зависимости от гестационного возраста при рождении

I.A. Belyaeva^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, E.P. Bombardirova¹, M.V. Okuneva¹

¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Nutritional and Hormonal Status of Premature Infants Born with Intrauterine Growth Restriction at the Term Corrected Age

Background: Inadequate nutrition supply during the period of intrauterine growth and the first year of life leads to persistent metabolic changes and provokes development of various diseases. **Aims:** To compare physical development, body composition, and hormonal status (insulin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), somatotrophic hormone (STH), C-Peptide, cortisol) indices in premature infants born with intrauterine growth restriction (IUGR) at the term corrected age with the same indices in mature infants with IUGR and premature infants with weight appropriate for their gestational age (GA). **Materials and methods:** A crossover study of anthropometric measures, body composition and growth hormones changes assessment was carried out. It included 140 premature infants with weight appropriate for their GA, 58 premature infants with IUGR and 64 mature infants with IUGR. Anthropometric measures were assessed with Fenton and Anthro growth charts (WHO, 2009); body composition was studied with the air plethysmography method (PEA POD, LMi, USA). Level of hormones in blood serum was assessed with biochemical methods. **Results:** It is found that anthropometric measures in premature infants with weight appropriate for their GA and premature infants with IUGR at the term corrected age did not have any significant differences while premature infants with IUGR tended to have lower weight. Studying body composition we found that both groups of premature infants had slightly higher level of fat mass in comparison with mature infants. High concentration of insulin, cortisol, IGF-1, and C-peptide was found in premature and mature infants with IUGR. Instead, lower levels of STH was found in infants with IUGR. Formula fed premature infants (comparing to breastfed ones) had higher levels of fat mass, insulin, IGF-1, and C-peptide. Mature infants with IUGR did not tend to have the correlation between levels of fat mass, insulin, IGF-1, C-peptide, and type of feeding. **Conclusions:** Not only insufficient intrauterine growth but also nutrition pattern plays important role in development of body composition disbalance and hormonal shifts in premature infants.

Key words: premature infants, body composition, hormonal disbalance, nutrition.

(For citation: Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Bombardirova EP, Okuneva MV. Nutritional and Hormonal Status of Premature Infants Born with Intrauterine Growth Restriction at the Term Corrected Age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):436–445. doi: 10.15690/vramn730)

и на основании соответствия или несоответствия массы тела при рождении гестационному возрасту.

Критерии соответствия

Критериями включения для недоношенных пациентов в исследование являлись одноплодная беременность, недоношенность <37 нед и масса тела при рождении <10-го или >10-го перцентиля для гестационного возраста в соответствии с диаграммами роста Фентона [10]; для доношенных пациентов — одноплодная беременность, гестационный возраст при рождении 37–42 нед, масса тела при рождении <10-го перцентиля в соответствии с диаграммами роста Всемирной организации здравоохранения.

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

Условия проведения

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в отделении для недоношенных детей ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. Все дети были этническими славянами.

Ежедневно до выписки из стационара проводился расчет питания по основным пищевым нутриентам (белкам, жирам, углеводам) и калорийности. Суточный объем питания рассчитывался калорийным методом в соответствии с энергетическими потребностями недоношенного ребенка на фактическую массу тела. Способ кормления назначался в зависимости от тяжести состояния ребенка и массы тела (из груди, из бутылочки, через назогастральный зонд).

В отделении придерживались стратегии питания, определенной рекомендациями ESPGHAN (2010) [11], в соответствии с которыми вскармливание недоношенных детей, рожденных с массой <1500 г, проводилось с дотацией белка в среднем 3,5 г/кг в сут. Минимальное энтеральное питание грудным молоком собственной матери или банковским донорским пастеризованным женским молоком начиналось, когда у недоношенных детей наступала клиническая стабилизация. Энтеральное питание увеличивалось на 10–20 мл/кг в сут до достижения 160–180 мл/кг в сут в зависимости от индивидуальной толерантности. По достижении объема 70–90 мл/кг в сут энтерального питания недоношенным детям, получающим грудное молоко, был добавлен обогатитель, который вводился постепенно до необходимого количества, когда удовлетворительно переносилось более 100 мл/кг в сут грудного молока с обогатителем. В нашем исследовании 25 недоношенных детей получали энтеральное питание обогащенным грудным молоком в полном объеме сроком от 2 до 8 нед.

При отсутствии грудного молока у матери недоношенные дети с массой при рождении <1800 г получали специализированные адаптированные молочные смеси, содержащие 2,6 г белка / 80 ккал / 100 мл; для детей с массой >1800 г использовались продукты с содержанием белка 2,2 г / 80 ккал / 100 мл.

Продолжительность исследования

Исследование проведено с июля 2015 г. в течение календарного года.

Исходы исследования

Основной исход исследования

1. Оценка показателей физического развития, включавшая измерение массы и длины тела, окружностей головы и груди с расчетом показателя стандартного отклонения (Z-score).
2. Исследование состава тканей тела с определением абсолютного количества безжировой (тощей) массы тела (Fat free mass, FFM, в кг), абсолютного количества жировой массы тела (Fat mass, в кг), а также относительного содержания жира в тканях тела (Body fat, %).
3. Анализ биохимических показателей: соматотропный гормон (СТГ), инсулин, инсулиноподобный фактор роста (Insulin-like growth factor, IGF) 1, кортизол, С-пептид, глюкоза.

Недоношенные дети были осмотрены по достижении ими постконцептуального возраста 38–42 нед на момент выписки из стационара, если их возраст в этот момент составлял не менее 38 нед, или приглашались повторно для обследования в декретированные сроки, если их выписка осуществлялась ранее 38-й неделе.

Доношенные пациенты были обследованы на 1–2-й нед после рождения (38–42 нед постконцептуального возраста).

Дополнительный исход исследования

Оценка показателей физического развития, состава тела и гормонов роста в группах пациентов в зависимости от характера вскармливания детей в неонатальном периоде.

Анализ в подгруппах

При обработке полученных данных, пациенты каждой группы были разделены на три подгруппы в зависимости от вида вскармливания: пациенты, получавшие грудное молоко, при необходимости обогащенное (ГМ), пациенты, вскармливаемые специализированной молочной смесью (МС), дети, получавшие смешанное вскармливание (ГМ+МС).

Методы регистрации исходов

Антропометрические данные (масса и длина тела, окружности головы и груди) были измерены и зарегистрированы в декретированный срок.

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) у недоношенных и доношенных детей при рождении, а также при достижении недоношенными детьми постконцептуального возраста 38–42 нед:

- при проведении сравнительных исследований физического развития в группах детей, родившихся преждевременно, по шкале Фентона [10] (с рождения до достижения 50 нед постконцептуального возраста);
- у доношенных и недоношенных детей по шкале Anthro (ВОЗ, 2009) при проведении сравнительных исследований между доношенными и недоношенными детьми, достигших возраста доношенности.

Состав тканей тела оценивали методом воздушной плетизмографии (PEA POD, LMi, США).

Биохимические показатели (СТГ, IGF1, кортизол, С-пептид, глюкоза) в сыворотке крови у пациентов ис-

следуемых групп изучали по достижении недоношенными детьми постконцептуального возраста 38–42 нед и на 1–2-й нед жизни у доношенных пациентов. Все исследования проводились в централизованной клиничко-диагностической лаборатории ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

Этическая экспертиза

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

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных выполнена методом вариационной статистики с использованием программных пакетов Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2.0. Для определения достоверности различий использовали непарный параметрический критерий Стьюдента. Для определения достоверности различий в случае негауссовых распределений — непараметрические критерии Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в виде медианы параметра и интерквартильного размаха.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Первую группу составили 140 недоношенных детей, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (масса тела при рождении между 10-м и 90-м перцентилем по стандартизированной шкале роста); во вторую группу были включены 58 недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, диагностируемой внутриутробно на основании ультразвуковых данных несоответствия массы тела плода гестационному возрасту в 2 последовательных измерениях в сроки > 22 нед гестации, а также по массе тела при рождении < 10 -го перцентиля; третью группу составили

64 доношенных новорожденных, родившихся со ЗВУР, подтвержденной при обнаружении вышеперечисленных критериев.

Гестационный возраст и показатели физического развития детей исследуемых групп при рождении представлены в табл. 1.

Гестационный возраст пациентов в каждой из двух групп недоношенных детей не имел статистически значимых различий, в то же время анализ антропометрических данных пациентов исследуемых групп при рождении выявил статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$).

Основные результаты исследования

При достижении возраста доношенности показатели массы, длины тела и окружности головы, а также их Z-оценки не имели статистически значимых различий между группами недоношенных детей с массой тела, соответствующей гестационному возрасту, и доношенными со ЗВУР. В то же время аналогичные показатели у недоношенных пациентов со ЗВУР характеризовались статистически меньшими массой и длиной тела и их Z-оценками в сравнении с недоношенными с массой тела, соответствующей гестационному возрасту ($p < 0,01$), и доношенными пациентами со ЗВУР ($p < 0,001$). Не выявлено статистически значимых различий между показателями окружности головы у пациентов исследуемых групп по достижении возраста доношенности (табл. 2.)

Как представлено в табл. 3, наиболее высокие уровни инсулина, IGF1 и С-пептида обнаружены в группах пациентов, как недоношенных, так и доношенных, родившихся с задержкой внутриутробного развития, в то время как концентрации СТГ характеризовались меньшими значениями у пациентов этих групп.

Дополнительные результаты исследования

В группе недоношенных детей, родившихся с массо-ростовыми показателями, соответствующими гестационному возрасту, достоверно большую массу тела при достижении возраста доношенности имели пациенты, получавшие для вскармливания специализиро-

Таблица 1. Гестационный возраст и показатели физического развития детей исследуемых групп при рождении

Показатель	Недоношенные, соответствующие гестационному возрасту n=140	Недоношенные с задержкой внутриутробного развития n=58	Доношенные с задержкой внутриутробного развития n=64
Гестационный возраст, нед	33,40 [§] [25,00–36,90]	34,45 [§] [32,00–36,00]	38,08 ^{*#} [37,00–41,00]
Масса тела при рождении, г	2001,80 ^{*#§} [0,650–3110,00]	1605,75 ^{*§} [0,720–2150,00]	2440,46 ^{*#} [1990,0–2900,0]
Масса тела при рождении, Z-оценка	-0,172 ^{*#§} [-1,30–1,30]	-1,789 ^{*§} [-2,90 – (-1,30)]	-1,560 ^{*#} [-3,00 – (-0,20)]
Длина тела, см	43,54 ^{*#§} [29,00–53,50]	41,96 ^{*§} [30,00–49,00]	47,25 ^{*#} [43,00–51,00]
Длина тела, Z-оценка	0,028 ^{*#§} [-2,90–3,10]	-1,278 ^{*§} [-4,70–0,70]	-0,714 ^{*#} [-2,80 – (-1,10)]
Окружность головы, см	28,29 ^{*#§} [-20,00–34,00]	30,24 ^{*§} [25,00–33,00]	32,79 ^{*#} [30,00–35,00]
Окружность головы при рождении, Z-оценка	0,362 ^{*#§} [-2,10–3,90]	-0,789 ^{*§} [-3,00–1,00]	-0,658 ^{*#} [-2,50–1,10]

Примечание. * — различия статистически значимы с 1-й группой ($p < 0,001$), # — различия статистически значимы со 2-й группой ($p < 0,001$), § — различия статистически значимы с 3-й группой ($p < 0,001$).

Таблица 2. Антропометрия и состав тела у недоношенных детей исследуемых групп при достижении 38–42 нед постконцептуального возраста в сравнении с доношенными новорожденными

Показатель	Недоношенные, соответствующие гестационному возрасту n=140	Недоношенные с задержкой внутриутробного развития n=58	Доношенные с задержкой внутриутробного развития n=64
Постконцептуальный возраст, нед	38,96 [34,00–57,30]	40,02 [36,4–57,3]	40,41 [38,9–44,3]
Масса тела, г	2,917 ^{#§} [2,024–6,390]	2,492 ^{*§} [1,636–5,715]	2,73 ^{*#} [2,08–3,29]
Масса тела, Z-оценка	-1,093 ^{#§} [-2,50–12,60]	-2,511 ^{*§} [-5,2 – (-0,60)]	-2,14 ^{*#} [-3,4 – (-0,9)]
Длина тела, см	49,047 ^{#§} [43,50–67,00]	47,178 ^{*§} [41,00–61,00]	48,79 ^{*#} [44–53]
Длина тела, Z-оценка	-0,470 ^{#§} [-2,60 – (-2,20)]	-1,78 ^{*§} [-5,7 – (-0,00)]	-1,3 ^{*#} [-3,5–0,2]
Окружность головы, см	33,830 [29,00–142,00]	33,56 [31,00–42,00]	33,93 [32–37]
Окружность головы, Z-оценка	-0,418 [-2,80–12,30]	-0,879 [-2,80–1,60]	-1,07 [-2–0,1]
Fat mass, кг	0,470 ^{#§} [-0,024–1,737]	0,38 ^{*§} [0,11–1,27]	0,281 ^{*#} [0,067–0,638]
Fat mass, %	14,871 ^{#§} [1,00–32,30]	14,757 ^{*§} [5,80–25,10]	10,060 ^{*#} [2,20–19,30]
FFM, кг	2,44 ^{#§} [1,72–4,89]	2,108 ^{*§} [1,38–4,50]	2,45 ^{*#} [1,95–3,05]

Примечание. * — различия статистически значимы с 1-й группой ($p < 0,001$), # — различия статистически значимы со 2-й группой ($p < 0,001$), § — различия статистически значимы с 3-й группой ($p < 0,001$).

Таблица 3. Гормональный статус недоношенных детей исследуемых групп по достижении 38–42 нед постконцептуального возраста

Показатель	Недоношенные, соответствующие гестационному возрасту n=140	Недоношенные с задержкой внутриутробного развития n=58	Доношенные с задержкой внутриутробного развития n=64
Постконцептуальный возраст, нед	38,96 [34,00–57,30]	40,02 [36,4–57,3]	40,41 [38,9–44,3]
C-пептид, нг/мл	1,299 [0,38–3,13]	1,412 [*] [0,61–1,92]	1,35 [*] [0,31–2,95]
Инсулин, мкЕд/мл	9,248 [1,05–49,42]	11,908 ^{*§} [3,14–30,54]	9,74 [0,82–29,47]
Кортизол, нмоль/л)	191,8 [129,7–436,1]	215,8 [*] [135,6–418,1]	231,8 [*] [162,8–378,1]
Соматотропный гормон, нг/мл	8,641 [1,17–24,95]	7,632 [*] [2,71–13,52]	6,56 [*] [1,37–11,54]
Инсулиноподобный фактор роста 1, нг/мл	83,477 [40,98–126,90]	88,608 [*] [76,58–98,24]	106,20 [*] [62,95–146,40]
Глюкоза, моль/л	3,5 [3,0–4,2]	3,4 [2,1–3,8]	3,6 [2,9–4,1]

Примечание. * — различия статистически значимы с 1-й группой ($p < 0,001$), # — различия статистически значимы со 2-й группой ($p < 0,001$), § — различия статистически значимы с 3-й группой ($p < 0,001$).

ванную молочную смесь ($p < 0,001$). Состав тканей тела этих пациентов характеризовался высоким содержанием жировой массы ($p < 0,001$). Уровни IGF1, инсулина, C-пептида были наибольшими, а СТГ наименьшим у пациентов, получавших специализированную молочную смесь, в сравнении с детьми на грудном вскармливании (табл. 4).

При анализе антропометрических данных недоношенных пациентов, родившихся со ЗВУР (табл. 5), не выявлено достоверных различий массы, длины тела, окружности головы и их Z-оценок по достижении возраста

доношенности у детей с различными видами вскармливания. Однако, в составе тканей тела недоношенных пациентов со 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. Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении инсулина, IGF1 и C-пептида: эти показатели были достоверно выше у детей, вскармливаемых молочной смесью, по сравнению с пациентами, получавшими грудное молоко.

Таблица 4. Антропометрия, состав тела и гормональный статус у недоношенных детей с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту 38–42 нед постконцептуального возраста, в зависимости от вида вскармливания

Показатель	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]
Окружность 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]
C-пептид, нг/мл	1,083 [0,380–3,130]	1,628 ^{*§} [0,820–3,110]	1,219 [0,710–2,270]
Соматотропный гормон, нг/мл	10,596 [4,94–22,31]	3,808 ^{*§} [1,17–7,39]	10,177 [1,96–24,95]
Инсулиноподобный фактор роста I, 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]

Примечание. * — различия статистически значимы с 1-й группой ($p < 0,001$), # — различия статистически значимы со 2-й группой ($p < 0,001$), § — различия статистически значимы с 3-й группой ($p < 0,001$). ГМ — пациенты, вскармливаемые грудным молоком, обогащенным при необходимости, МС — пациенты, вскармливаемые специализированной молочной смесью, ГМ+МС — дети, получавшие смешанное вскармливание.

Таблица 5. Антропометрия, состав тела и гормональный статус у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития в 38–42 нед постконцептуального возраста в зависимости от вида вскармливания

Показатель	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]
Окружность 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-пептид, нг/мл	0,83 [#] [0,61–1,05]	1,71 [*] [1,50–1,92]	1,680 [1,45–1,86]
Соматотропный гормон, нг/мл	7,71 [#] [2,71–9,71]	7,14 [*] [6,715–7,581]	5,521 [3,13–7,01]
Инсулиноподобный фактор роста I, 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]

Примечание. * — различия статистически значимы с 1-й группой ($p < 0,05$), # — различия статистически значимы со 2-й группой ($p < 0,05$), § — различия статистически значимы с 3-й группой ($p < 0,05$). ГМ — пациенты, вскармливаемые грудным молоком, обогащенным при необходимости, МС — пациенты, вскармливаемые специализированной молочной смесью, ГМ+МС — дети, получавшие смешанное вскармливание.

Таблица 6. Антропометрия, состав тела и гормональный статус у доношенных детей с задержкой внутриутробного развития в 38–42 нед постконцептуального возраста в зависимости от вида вскармливания

Показатель	ГМ n=22	МС n=22	ГМ+МС n=20
Масса тела, г	2,602 [2,082–3,184]	2,861 [2,174–3,285]	2,731 [2,230–3,300]
Масса тела, Z-оценка	-2,545 [-3,40 – (-1,400)]	-1,845 [-3,20 – (-0,90)]	-2,090 [-3,10 – (-1,20)]
Длина тела, см	48,45 [46,50–53,00]	49,72 [46,00–52,00]	48,47 [44,00–52,00]
Длина тела, Z-оценка	-1,563 [-2,80–0,20]	-0,872 [-2,10–0,10]	-1,404 [-3,50–0,10]
Окружность головы, см	33,75 [32,50–35,50]	34,02 [33,00–37,00]	34,00 [32,00–36,50]
Окружность головы, Z-оценка	-1,32 [-2,00 – (-0,70)]	-0,94 [-1,60 – (-0,10)]	-1,01 [-1,80–0,10]
Fat mass, кг	0,268 [0,132–0,475]	0,294 [0,060–0,550]	0,282 [0,079–0,638]
Fat mass, %	10,08 [6,00–17,30]	10,08 [2,20–18,00]	10,03 [3,500–19,00]
FFM, кг	2,334 [1,950–2,788]	2,567 [1,980–3,045]	2,449 [2,061–2,978]
C-пептид, нг/мл	0,91 [0,32–1,68]	1,80 [1,20–2,72]	1,40 [0,31–2,95]
Соматотропный гормон, нг/мл	5,75 [1,38–9,88]	7,22 [5,80–10,56]	6,73 [2,91–11,54]
Инсулиноподобный фактор роста 1, нг/мл	104,5 [82,74–146,40]	75,30 [50,70–82,70]	110,68 [62,95–140,40]
Инсулин, мкЕд/мл	6,47 [1,61–11,69]	16,04 [11,80–25,17]	9,00 [0,82–29,47]

Примечание. ГМ — пациенты, вскармливаемые грудным молоком, обогащенным при необходимости, МС — пациенты, вскармливаемые специализированной молочной смесью, ГМ+МС — дети, получавшие смешанное вскармливание.

Анализ антропометрических данных и состава тела доношенных пациентов, родившихся со ЗВУР (табл. 6), не выявил статистически значимых различий среди пациентов с различными видами вскармливания.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Методология исследования объединила оценку антропометрических параметров, состава тела и некоторых гормональных констант у недоношенных детей по достижении возраста доношенности. Это позволило установить отсутствие в данном критическом периоде онтогенеза значимых различий физикальных данных у недоношенных, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту, и доношенных пациентов со ЗВУР; у недоношенных со ЗВУР отмечено снижение массы тела. Выявлено более высокое процентное содержание жировой ткани у недоношенных детей; что при наличии ЗВУР сочеталось с дисбалансом гормональных показателей. Наиболее высокий удельный вес жировой ткани, а также повышенные уровни инсулина, С-пептида и IGF1 были характерны для недоношенных детей на искусственном вскармливании.

Обсуждение основного результата исследования

Исследование показателей, характеризующих процессы постнатального роста, продемонстрировало наиболее высокое содержание инсулина в сыворотке крови недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития — 11,908 против 9,248 и 9,74 мкЕд/мл ($p < 0,001$) у недоношенных, соответствующих гестационному возра-

сту, и доношенных пациентов со ЗВУР соответственно. Аналогичная тенденция выявлена в отношении содержания IGF1. Высокое содержание С-пептида у пациентов со ЗВУР подтверждает интенсивную продукцию инсулина. В то же время концентрации в сыворотке крови СТГ, отличающегося опосредованным контринсулярным и анаболическим действием, характеризовались меньшими значениями в группах пациентов с задержкой внутриутробного развития по сравнению с недоношенными детьми без ЗВУР ($p < 0,001$). Как известно, антагонистическим действием по отношению к действию соматотропина на синтез белка, сторание жира и линейный рост обладают глюкокортикостероиды, в частности кортизол: наиболее высокие показатели кортизола в сыворотке крови выявлены у пациентов, родившихся со ЗВУР ($p < 0,001$).

При анализе влияния вида вскармливания на изучаемые показатели установлено, что среди недоношенных пациентов, родившихся с параметрами, соответствующими гестационному возрасту, достоверно большую массу тела и больший удельный вес жировой ткани имели младенцы на искусственном вскармливании, у них же были отмечены наибольшие уровни IGF1, инсулина и С-пептида.

У детей со ЗВУР достоверного влияния различных видов вскармливания на антропометрические показатели не отмечено, но у младенцев на искусственном вскармливании установлены более высокий удельный вес жировой ткани в составе тела, более высокие уровни инсулина, IGF1 и С-пептида, чем у детей этой группы, получавших естественное вскармливание.

Среди доношенных детей, родившихся со ЗВУР, достоверной связи изучаемых показателей с видом вскармливания не установлено.

Эпидемиологические исследования последних лет показали тесную взаимосвязь между ЗВУР и ранним началом формирования резистентности к инсулину, предрасположенности к инсулинзависимому сахарному диабету, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и сердечно-сосудистым заболеваниями взрослых [12–14].

Для объяснения данной ассоциации была предложена концепция фетального программирования: внутриутробное воздействие недостаточного обеспечения питательными веществами во время критических периодов внутриутробной жизни может продолжительно влиять на развитие и функции эндокринной системы, что приводит к метаболическим изменениям, в том числе уменьшению чувствительности к инсулину [15].

Хотя знание механизмов, участвующих в процессе фетального программирования, может позволить разработать новые стратегии для раннего предупреждения отсроченных метаболических расстройств, патофизиологическая связь между фетальным замедлением роста и заболеваниями взрослых по-прежнему неясна.

Существует предположение, что антропометрические показатели ребенка в период его внутриутробного развития и новорожденного непосредственно связаны с уровнем циркулирующего IGF1; при этом дети, родившиеся маловесными, имеют значительно более низкие уровни IGF1, чем новорожденные с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту. Имеются свидетельства, что не только размеры плода и новорожденного, но также паттерны постнатального роста тесно связаны с циркулирующими уровнями гормонов роста. Известно, что большинство недоношенных детей, родившихся со ЗВУР, демонстрируют постнатальный догоняющий рост, являющийся компенсаторным феноменом недостаточного питания в условиях внутриутробного или раннего постнатального развития, онтогенетический смысл которого состоит в приведении антропометрических параметров к «собственным генетическим» центилям. Однако, поскольку у недоношенных детей недостаточно клеток для постнатальной репликации мышечной ткани, догоняющий рост стимулирует образование избыточного количества жировой ткани, обуславливает характер его распределения — более центральный и программирует более низкую мышечную массу тела в раннем детстве и зрелом возрасте, что представляет повышенный риск инсулинорезистентности и метаболических нарушений у этих субъектов [16]. До сих пор механизм такого «фетального программирования» неясен. Одна из основных гипотез представляет концепцию «бережливого фенотипа», которая утверждает, что недостаточное питание плода во время чувствительного периода внутриутробного роста влияет на становление и организацию конкретных тканей, обеспечивая развитие их устойчивости к действию инсулина. Согласно этой гипотезе, эндокринные изменения, индуцированные внутриутробной недостаточностью питания, предопределяют отвлечение ограниченного запаса питательных веществ для поддержания выживания и развития жизненно важных органов, таких как мозг, в ущерб росту [17].

В настоящее время сформулирована гипотеза «спасения плода». Тот факт, что дети, родившиеся со ЗВУР, в препубертатном периоде демонстрируют более высокую ответную реакцию инсулина, чем дети с нормальной массой тела при рождении, бросает вызов ранее предложенной теории клеточной гипоплазии. Модель «спасения плода» предполагает, что при недостатке питания у внутриутробного ребенка развивается периферическая резистентность к инсулину, позволяющая перераспреде-

лить питательные вещества, такие как глюкоза, в пользу жизненно важных органов [18]. Это вызывает постоянное снижение в скелетных мышцах количества транспортеров глюкозы или нарушение их функции. Снижение периферической чувствительности к инсулину стимулирует клетки к его большему получению с целью достижения нормальной гликемии, что может привести к клеточному истощению. Данная гипотеза подтверждается исследованиями на животных моделях, показавших снижение концентрации белка-транспортера глюкозы в скелетных мышцах плодов со ЗВУР и их нормальные концентрации в головном мозге.

Роль IGF1 в процессе внутриутробного роста ребенка подтверждается многочисленными наблюдениями. Сведения о тесной связи между концентрациями в сыворотке пуповинной крови IGF1 и массой тела при рождении сообщались неоднократно [5, 19]. Дети со ЗВУР демонстрируют перестройку эндокринной системы, имея при рождении низкие концентрации инсулина, IGF1 и высокие концентрации гормона роста. Нормализация этих параметров происходит во время первых 3 мес после рождения. Можно предположить, что ткани, испытывающие хроническое истощение инсулина и IGF1 в ходе внутриутробной жизни, внезапно подвергаются увеличению концентрации этих двух гормонов вскоре после рождения, начинают противодействовать их добавочному инсулиноподобному действию, развивая резистентность к инсулину как метаболический механизм защиты организма от гипогликемии. Согласно этой модели, решающим временем для развития отсроченных последствий является ранний постнатальный период, во время которого догоняющий рост имеют около 80% детей со ЗВУР [20].

Кроме того, глюкозоиндуцированная инсулиновая реакция у младенцев с догоняющим ростом выше, чем у детей без значительного догоняющего роста: то есть дети со ЗВУР, которые демонстрируют раннее и быстрое восстановление массы тела после внутриутробной задержки роста, будут подвержены более высокому риску возникновения метаболических нарушений, таких как резистентность к инсулину и инсулинзависимый сахарный диабет в зрелом возрасте [21, 22].

Таким образом, к развитию метаболического синдрома приводит как недостаточное внутриутробное питание плода, так и избыточное потребление нутриентов недоношенным ребенком в первые два года жизни. При этом недостаточный постнатальный рост также может быть независимым фактором для неблагоприятных последствий у недоношенных детей [23].

Мы предполагаем, что значительные усилия, направленные организмом новорожденного ребенка со ЗВУР на восстановление массо-ростовых показателей после рождения, связаны со сверхактивацией системы IGF, 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 со ЗВУР.

Настоящее исследование уровней основных гормонов, связанных с регуляцией углеводного, белкового и жирового обмена, позволили установить их зависимость не только от степени зрелости ребенка к моменту рож-

дения, но и от «напряженности» процессов внутриутробного онтогенеза, реализующихся в дефиците массы тела к моменту рождения (наличие или отсутствие ЗВУР), а также от характера вскармливания.

Выявлено, что постнатальный рост недоношенных детей со ЗВУР сопряжен с более высокими уровнями инсулина, IGF1 и С-пептида по сравнению с недоношенными, родившимися с параметрами физического развития, соответствующими гестационному возрасту. Наоборот, уровень СТГ у недоношенных со ЗВУР достоверно снижен. Обнаруженные реципрокные (разнонаправленные) соотношения уровней исследуемых гормонов у недоношенных детей со ЗВУР свидетельствуют о сдвиге у них метаболических процессов на фоне «агрессивного» вскармливания в сторону усиления адипонеогенеза. Наиболее отчетливая разница содержания исследованных гормонов, коррелирующая с наиболее высоким удельным весом жировой массы в составе тела, обнаружена у недоношенных детей со ЗВУР, находящихся на искусственном вскармливании. Можно предположить, что доношенные дети со ЗВУР в меньшей степени подвержены риску раннего неблагоприятного метаболического программирования по сравнению с недоношенными пациентами. Высокие уровни IGF1, выявленные у доношенных пациентов, получавших исключительно или преимущественно грудное вскармливание, при нормальных показателях в сыроворотке крови инсулина, свидетельствуют о достаточном обеспечении белком при данном виде вскармливания. Таким образом, материнское/донорское грудное молоко для вскармливания доношенных пациентов со ЗВУР не нуждается в дополнительном обогащении.

В то же время использование для вскармливания доношенных пациентов со ЗВУР специализированных молочных смесей с повышенным содержанием белка (2,2 г /100 мл) сопровождалось высокими показателями инсулина в крови.

Противоположная соматоэндокринная направленность в процессе постнатального роста выявлена у недоношенных и доношенных детей со ЗВУР, вскармливаемых грудным молоком. При отсутствии значимых статистических различий в антропометрических показателях по сравнению с детьми, получавшими молочные смеси, состав тела у них характеризовался меньшим содержанием жировой ткани при нормальных показателях инсулина, С-пептида, IGF1 и СТГ. Таким образом, нутритивный статус недоношенных и доношенных детей со ЗВУР, получавших грудное молоко, является наиболее оптимальным.

Ограничения исследования

Недоношенные дети, включенные в наше исследование, поступали в стационар из реанимационных отделений родильных домов в возрасте 3–5 дней жизни, поэтому мы не располагали достоверными данными об их обеспеченности белком и энергией в этот период.

Заключение

Изучение динамики состава тела у незрелых младенцев позволит не только оценить связи метаболизма с перинатальными факторами риска, но и определить адекватность методики вскармливания недоношенных детей. Комплексное исследование нутритивного статуса недоношенных детей различного гестационного возраста, включающее определение состава тканей тела с выявлением направленности основных пластических процессов, существенно дополняет критерии оценки адекватности вскармливания у недоношенных детей, и в дальнейшем, после проведения проспективного наблюдения, может быть рекомендовано к использованию в специализированных отделениях и перинатальных центрах для повышения эффективности выхаживания недоношенных детей.

Для оценки риска метаболических нарушений у недоношенных детей необходимо их комплексное обследование по достижении возраста доношенности (38–42 нед) с контролем гормональных и биохимических констант и состава тела, что позволит впоследствии направленно корректировать питание незрелых младенцев и проводить раннюю профилактику метаболических расстройств.

Источник финансирования

Статья подготовлена в рамках реализации научно-исследовательской программы ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, комплексная тема № 01201351621

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 240 с. [Namazova-Baranova LS, editor. *Printsipy etapnogo vykhazhivaniya nedonoshennykh detei*. Moscow: Peditr; 2013. 240 p. (In Russ).]
2. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet*. 2003;361(9363):1089–1097. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12895-4.
3. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, et al. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation*. 2004;109(9):1108–1113. doi: 10.1161/01.CIR.0000118500.23649.DF.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., и др. Оценка нутритивного статуса недоношенных детей методом воздушной плевтизографии: первое российское проспективное наблюдение // Вестник Российской академии медицин-
- ских наук. — 2013. — Т.68. — №4 — С. 10–16. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. Evaluation of premature infants nutritional status by air plethysmography: first Russian prospective study. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2013;68(4):10–16. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v68i4.605.
5. Verkauskiene R, Beltrand J, Claris O, et al. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(5):605–612. doi: 10.1530/EJE-07-0286.
6. Lapillonne A, Braillon P, Claris O, et al. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr*. 1997;86(2):196–200 doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08868.x.
7. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1401–1406. doi: 10.1210/jcem.85.4.6544.

8. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia*. 2005;48(12):2609–2614. doi: 10.1007/s00125-005-0036-z.
9. Yau KI, Chang MH. Growth and body composition of preterm, small-for-gestational-age infants at a postmenstrual age of 37-40 weeks. *Early Hum Dev*. 1993;33(2):117–131. doi: 10.1016/0378-3782(93)90207-B.
10. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003;3:13. doi: 10.1186/1471-2431-3-13.
11. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85–91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
12. 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. doi: 10.1056/NEJMra0708473.
13. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Suarez L, et al. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2079–2083. doi: 10.1210/jc.2007-2850.
14. 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. doi: 10.3945/ajcn.2010.29302.
15. 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. doi: 10.1056/NEJMoa044160.
16. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006;95(8):904–908. doi: 10.1080/08035250600719754.
17. Casey PH, Bradley RH, Whiteside-Mansell L, et al. Evolution of obesity in a low birth weight cohort. *J Perinatol*. 2012;32(2):91–96. doi: 10.1038/jp.2011.75.
18. Mathai S, Cutfield WS, Derraik JG, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in adults born preterm and their children. *Diabetes*. 2012;61(10):2479–2483. doi: 10.2337/db11-1672.
19. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2179–2186. doi: 10.1056/NEJMoa042275.
20. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0020595.
21. 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. doi: 10.3945/ajcn.110.000596.
22. 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. doi: 10.3945/ajcn.2008.27408.
23. Pencharz PB. Protein and energy requirements for 'optimal' catch-up growth. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64 Suppl 1:S5–7. doi: 10.1038/ejcn.2010.39.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая отделением для недоношенных детей ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-15-19, e-mail: belyaeva@nczd.ru, SPIN-код: 4869-6271, orcid.org/0000-0002-8717-2539

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, директор НИИ педиатрии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-15-19, e-mail: namazova@nczd.ru, SPIN-код: 1312-2147

Бомбардирова Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения для недоношенных детей ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-15-19, SPIN-код: 8869-6904, orcid.org/0000-0002-6677-2914

Окунева Маргарита Валерьевна, аспирант отделения для недоношенных детей ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-15-19, e-mail: dr.rita@list.ru, SPIN-код: 9863-2714, orcid.org/0000-0003-1378-6797