

Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна, Е.В. Лошкова, Е.В. Михалев

НЕДОНОШЕННОСТЬ И ЕЕ ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, РФ

Rafikova Y.S., Saprina T.V., Loshkova E.V., Mikhalev E.V.

PREMATURITY AND ITS LONG-TERM METABOLIC CONSEQUENCES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

В статье представлены имеющиеся в мировой литературе данные о результатах исследований в области отдаленных метаболических нарушений у недоношенных детей, а также гипотез и механизмов их развития. Кроме известных факторов, ведущих к развитию сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, ожирению, дислипидемии и других метаболических нарушений у недоношенных, рассматривается вопрос о роли инкретинов как политропных регуляторов метаболизма человека в развитии отдаленных метаболических нарушений у недоношенных.

Ключевые слова: недоношенность, инкретины, грелин, адипонектин, висфатин, инсулин, метаболические нарушения.

The article presents available data on the researches of remote metabolic disorders in premature babies, as well as hypotheses and mechanisms of their development. In addition to the known factors leading to type 2 diabetes development, hypertension, obesity, dyslipidemia, and other metabolic disorders in premature, it addresses the issue of incretins role as polytropic regulators of human metabolism and development of long-term metabolic disorders in premature babies.

Key words: prematurity, incretins, ghrelin, adiponectin, visfatin, insulin, metabolic disorders.

На протяжении последних десятилетий перинатальная и младенческая смертность во всем мире стабильно снижается. Однако до сих пор остается актуальной проблема преждевременных родов и рождения детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). По данным мировых исследований, частота рождения недоношенного ребенка (ранее 37-й недели гестации) составляет в среднем 10% [1–3]. Частота рождения детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ – менее 1000 г) составляет 0,3%, с очень низкой массой тела (ОНМТ – от 1000 до 1500 г) – 0,6% [4].

Несмотря на проводимое высокотехнологичное лечение, случаев рождения детей с ЗВУР меньше не становится. В среднем каждый 10-й младенец рождается с низкой МТ. Важно, что снижение перинатальной смертности среди маловесных детей не только не улучшает, но,

наоборот, умножает печальные показатели перинатальной заболеваемости и инвалидности с детства. Из выживших детей здоровыми оказываются не более 10–25%. Количество детей с тяжелыми психоневрологическими расстройствами может достигать 12–19%. У 32,5% детей, родившихся с гипотрофией, отклонения в физическом развитии сохраняются даже к возрасту 1 года [4]. В последнее время в мировой литературе идет лавинообразное накопление данных об отдаленных последствиях недоношенности. Все они преимущественно касаются нарушений физического развития, моторных и неврологических нарушений, нарушений интеллектуально-мнестических функций недоношенного ребенка в катамнезе [5–10].

В последние годы очень активно изучаются механизмы и предикторы развития отдаленных

Контактная информация:

Рафикова Юлия Сергеевна – аспирант кафедры педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Адрес: Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2
Тел.: (3822) 53-10-12, E-mail: rafikova411@rambler.ru
Статья поступила 15.07.14,
принята к печати 28.01.15.

Contact Information:

Rafikova Julia Sergeevna – postgraduate student of Siberian State Medical University
Address: Russia, 634050, Tomsk, Moscovskiy Tractkt, 2
Tel.: (3822) 53-10-12, E-mail: rafikova411@rambler.ru
Received on Jul. 15, 2014,
submitted for publication on Jan. 28, 2015.

метаболических последствий недоношенности, которые имеют не меньший вклад в формирование здоровья и качества жизни этих детей, а в последующем уже подростков и взрослых людей. Известно, что недоношенные дети находятся в группе риска развития таких социально значимых мультифакторных заболеваний, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром (МС) [11].

Появляются первые данные, что так называемые «отдаленные последствия недоношенности» на самом деле вовсе не так отсрочены, и метаболические последствия регистрируются уже спустя 12–18 месяцев от рождения. Так, в 2014 г. опубликованы результаты работы De Jong M. и соавт. из Нидерландов, которые продемонстрировали дисметаболизм недоношенного ребенка в «скорректированном возрасте» (возраст недоношенного ребенка, отсчитывающийся не от момента рождения, а от 40 недель после зачатия) 2 года. Были обследованы 38 детей, рожденных с ОНМТ. Всем детям проводилась оценка «компонентов» МС, которая включала определение индекса МТ (ИМТ) как маркера ожирения (на два стандартных отклонения больше среднестатистического значения ИМТ), артериального давления (АД) (систолическое (САД) и/или диастолическое (ДАД) ≥ 90 -го перцентиля), липидного профиля (триглицеридов (ТГ) $\geq 0,98$ ммоль/л, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 1,03$ ммоль/л), оценивали уровень гликемии ($\geq 5,6$ ммоль). В результате 5% (двое детей) детей имели три компонента МС, 34% (13 детей) – два компонента, 29% (11 детей) – по одному компоненту МС. Авторы показали, что раннее назначение инсулинотерапии у таких детей положительно влияет на некоторые сдвиги метаболизма, в частности, снижает уровень ТГ и повышает содержание ЛНВП [12].

В 2013 г. в официальном журнале американской ассоциации педиатров были опубликованы результаты систематического обзора и мета-анализа, объединяющего данные о 17 030 взрослых, родившихся недоношенными. Средний возраст обследуемых составил 19,5 лет (от 18 до 45 лет). Средний срок гестации составил 32 недели. Контрольную группу составили 295 261 взрослых, родившихся доношенными. Достоверно показано, что уровень САД у людей, родившихся недоношенными, значительно выше, чем у их доношенных сверстников: разница составила в среднем 4,2 мм рт. ст. (ДИ 95%, $p < 0,001$). То же самое касалось и уровня ДАД: средняя разница составила 2,6 мм рт. ст. (ДИ 95%, $p < 0,001$). Кроме того, было обнаружено, что у лиц, родившихся недоношенными, во взрослом возрасте достоверно более высокие уровни ЛПНП и холестерина (ХС) в сыворотке крови (ДИ 95%, $p < 0,01$ для обоих показателей), чем у их доношенных сверстников. В данном обзоре также приведены данные о том, что исследователи не обнаружили достоверной разницы в уровнях инсулина и глюкозы в сыворотках обследуемых, также у них не

было разницы в значениях ИМТ и соотношения объемов талии и бедер (ОТ/ОБ) [13].

Целью данной публикации являются обобщение и систематизация имеющихся в мировой литературе данных о результатах исследований в области отдаленных метаболических нарушений у недоношенных детей, а также гипотез и механизмов их развития.

Физическое развитие детей и подростков, родившихся недоношенными

Анализ публикационной активности по теме недоношенности и ее последствий свидетельствует об увеличении количества исследований (в т.ч. эпидемиологических, крупномасштабных) в течение последних 3–5 лет, посвященных обозначенной тематике.

Крупное исследование, проведенное в Чили в 2008 г., где были проанализированы перинатальные факторы риска развития ожирения у детей 6–8 лет на многотысячной выборке (153 536 детей), продемонстрировало высокий риск развития ожирения у детей в зависимости от срока гестации (недоношенность), пола (мальчики) и массо-ростовых показателей при рождении (низкий рост по отношению к сроку гестации и низкая МТ по отношению к гестационному возрасту, причем для массы получено более высокое отношение шансов (ОШ)). Так, было показано, что риск реализации ожирения увеличивается при рождении ребенка ростом более 50 см (ОШ=1,33, ДИ=1,26–1,40), нормальный срок гестации снижал риск развития ожирения (ОШ=0,84, ДИ=0,79–0,88), а недоношенность увеличивала этот риск [14].

Исследование, проведенное в Швеции на примере когорты из 124 203 детей, рожденных в период с 1983 по 1988 гг., целью которого являлась оценка влияния неблагоприятных антенатальных факторов, в частности курения, на развитие ожирения в 18-летнем возрасте у потомства, показало высокий риск реализации ожирения у сыновей от курящих матерей (ОШ=1,41, ДИ=1,34–1,49) [15].

Исследовательский интерес вызывают причины рождения недоношенного ребенка. Активно исследуются популяции беременных женщин, имеющих те или иные отклонения в нутритивном статусе (беременность+ожирение, беременность+дефицит веса). Так, канадскими учеными был проведен крупный мета-анализ, включивший обзор данных 78 исследований, аккумулировавший данные об 1 025 794 беременных женщин, показавший, что для беременных, имеющих дефицит МТ, характерен высокий риск рождения как недоношенного ребенка (ОШ=1,29, ДИ=1,15–1,46), так детей с нормальным сроком гестации, но низким весом при рождении (ОШ=1,48, ДИ=1,29–1,68) [16].

Артериальная гипертензия у детей и подростков, родившихся недоношенными

В январе 2014 г. Li и Bo Xi из Китая опубликовали результаты мета-анализа, посвященного

проблеме взаимосвязи недоношенности и развития эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) в дальнейшем. Мета-анализу были подвергнуты 973 458 человек, рожденных недоношенными, включая 76 886 человек с развившейся АГ, авторы продемонстрировали увеличение риска развития АГ среди обследованных, рожденных недоношенными (ОШ=1,31, ДИ=1,20–1,43) [17].

Необходимо отметить, что тяжесть АГ и частота ее развития напрямую коррелируют со сроком гестации. Исследователи из Стэнфордского университета в 2011 г. опубликовали результаты работы, в которой был проанализирован отдаленный катамнез (обследованы лица в возрасте 25,5–37 лет) 636 552 рожденных в Швеции с 1973 г. по 1979 г., включая 28 220 рожденных недоношенными. Авторы показали, что частота назначения антигипертензивных препаратов среди взрослых, рожденных недоношенными на сроке гестации 23–27 недель, выше (ОШ=2,51, ДИ=1,11–5,68) по сравнению со взрослыми, рожденными на сроке гестации 35–36 недель (ОШ=1,25, ДИ=1,12–1,39) [18].

В декабре 2013 г. Fatih Gunay и соавт. опубликовали работу, в которой исследовали зависимость уровня АД (по данным суточного мониторинга АД – СМАД), нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации) и уровня экскреции белка с мочой (уровень микроальбуминурии) от срока гестации. Были обследованы 65 недоношенных детей в катамнезе от 4 до 13 лет, контрольная группа составила 65 доношенных новорожденных. Авторы показали высокую частоту развития АГ у недоношенных детей ($p=0,001$) и не получили различий в показателях функции почек [19].

В 2011 г. были опубликованы результаты систематического обзора, описывающего 25 уникальных когорт из 13 стран с 1998 г. до 2011 г. В мета-анализ объединены 1342 недоношенных детей, имеющих ОНМТ при рождении, и 1738 доношенных детей. Измерение САД было произведено в 17,8 лет (диапазон: 6,3–22,4 лет). Было показано, что дети, подростки и взрослые, рожденные преждевременно с ОНМТ при рождении, имели достоверно более высокие цифры САД, чем их доношенные сверстники (суммарная оценка: 2,5 мм рт. ст. (ДИ=1,7–3,3 мм рт. ст.)) [20].

Дислипидемия у детей и подростков, родившихся недоношенными

Проведенный в 2003 г. мета-анализ совместно учеными Англии, Финляндии, Греции, Австралии показал отсутствие четкой взаимосвязи между МТ при рождении и уровнем липидов в дальнейшей жизни, однако авторы делают вывод о том, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с увеличением количества обследуемых в катамнезе [21].

Последние исследования в 2013 г. рабочей группы из университета Джона Хопкинса (Балтимор, США), проведенные на семейном

материале (обследованы 103 ребенка при рождении, из них 85 детей в возрасте 2–3 месяцев, а также 76 отцов), показали связь между липидными фракциями (аполипопротеин apoC-I и H5C) у детей при рождении и в возрасте 2–3 месяцев, а также связь уровня аполипопротеина apoC-I с уровнем ТГ у родителей. Необходимо отметить, что указанные липидные фракции выбраны не случайно, аполипопротеин apoC-I является активатором лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) (фермент, превращающий свободный холестерин ЛПВП в эфиры холестерина, являющиеся более гидрофобной формой холестерина), обмениваемым между липопротеинами. Авторы делают выводы о связи уровня аполипопротеина apoC-I и H5C в периоде новорожденности с развитием дислипидемии в детском возрасте [22].

Другое мультицентровое проспективное исследование 2013 г., проведенное канадскими учеными на когорте беременных женщин, продемонстрировало взаимосвязь между липидным профилем матери и низкой МТ ребенка при рождении. Обследованы 5337 беременных на сроке гестации 24–26 недель, а также 323 новорожденных с НМТ к сроку гестации и 671 новорожденный с нормальным физическим развитием. Всем обследованным был определен липидный профиль, включавший исследование уровней ЛПВП, ЛПНП, аполипопротеина apoC-II, аполипопротеина A-I. Результаты показали, что женщины, родившие детей с НМТ к сроку гестации (small for gestational age (SGA) – МТ менее 10-го перцентили), имели более высокую сыровоточную концентрацию ЛПВП (ОШ=2,8, 95% ДИ=1,7–4,5) и аполипопротеина A-I (ОШ=3,1, 95% ДИ=1,9–5). Авторы делают вывод о том, что высокое содержание ЛПВП и аполипопротеина A-I у матери может ухудшать плацентарный транспорт ЛПВП и приводить к ухудшению асиммилляции холестерина плодом [23].

Также в 2013 г. ученые из Новой Зеландии в своих исследованиях отметили, что взрослые (средний возраст 35,7 лет), родившиеся недоношенными (срок гестации менее 37 недель), имели чаще абдоминальный тип ожирения ($p=0,006$). Причем мужчины, родившиеся недоношенными, были в среднем на 20 кг тяжелее ($p=0,010$) и с высоким ИМТ (34,2 против 28,4 кг/м²; $p=0,021$), чем мужчины, родившиеся в срок. В дополнении к этому, у этих лиц менее благоприятный липидный профиль, в частности, более низкая концентрация холестерина ЛПВП ($p=0,007$) и более высокая концентрация общего ХС ($p=0,047$), чем у их доношенных сверстников. В данном исследовании также показано, что дети, родители которых родились недоношенными, как правило, имеют больше жира, чем дети родителей, рожденных в срок (21,3 против 17,6%; $p=0,055$) [24].

Ранее описанный нами систематический обзор и мета-анализ 2013 г., объединяющий данные о 17 030 взрослых, родившихся недоношенными со средним сроком гестации 32 недели,

достоверно показывает, что у лиц, родившихся недоношенными, во взрослом возрасте достоверно более высокие уровни ЛПНП и ХС в сыворотке крови (ДИ 95%, $p < 0,01$ для обоих показателей), чем у их доношенных сверстников [13].

Таким образом, не только малая МТ при рождении, липидный профиль матери, наследственный фактор, но и сама по себе недоношенность способствует изменению липидного профиля ребенка и взрослого и, таким образом, является фактором риска развития отдаленных сердечно-сосудистых заболеваний и МС в целом.

Гипоадипонектинемия у детей и подростков, родившихся недоношенными

Адипонектин – один из основных гормонов жировой ткани. Его количество в организме определяется объемом висцеральной жировой ткани. Концентрация его в организме максимальна при кахексии и минимальна при ожирении. Фактор некроза опухоли α (ФНО α), глюкокортикоиды, тестостерон, интерлейкин 6 (ИЛ6) угнетают продукцию данного гормона. Стимуляция секреции адипонектина осуществляется гормоном роста и инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР1). Ряд продуктов питания, таких как рыбий жир, белок сои, линолевая кислота могут повышать секрецию адипонектина. Ведущий эффект адипонектина – это улучшение чувствительности тканей к инсулину, т.е. – уменьшение инсулинорезистентности (ИР) [25]. Исследование немецких ученых показывает связь гипоадипонектинемии с высокой гипергликемией у глубоко недоношенных детей с ЭНМТ. Показано, что дети с ЭНМТ, имевшие гипергликемию на 1-й неделе жизни более 11,1 ммоль/л, имеют достоверно более низкие значения адипонектина в сыворотке крови, чем недоношенные дети с ЭНМТ с нормогликемией (6,9 и 15,1 мг/мл соответственно) ($p < 0,01$). Вывод исследователей: адипонектин принимает участие в регулировании чувствительности к инсулину у недоношенных новорожденных и, возможно, играет ключевую роль в развитии сахарного диабета 2-го типа в дальнейшей жизни. Вероятно, что гипергликемия и низкий уровень адипонектина плазмы представляют незрелость β -клеток и жировой ткани. Данное исследование должно стать началом для дальнейших исследований, чтобы доказать вышесказанное [26].

Висфатинемия у детей и подростков, родившихся недоношенными

Висфатин – гормон, обладающий инсулиномиметическими свойствами и в основном экспрессируемый висцеральной жировой тканью. Уровень висфатина повышается при избытке МТ и ожирении. На сегодня нет единого целостного представления о патофизиологической и физиологической роли висфатина в метаболизме, но тем не менее предполагается связь его уровня с развитием метаболических нарушений и ожирения. Исследователи в Турции в 2013 г. изучали уровень висфатина сыворотки крови детей с раз-

личным сроком гестации. Была отмечена статистически значимая разница в уровне висфатина в сыворотке крови у недоношенных детей с НМТ и ОНМТ и у глубоко недоношенных детей с ЭНМТ ($3,2 \pm 1,1$ и 23 ± 13 нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Также отмечается статистически значимая разница в уровне инсулина сыворотки. Так, индекс ИР (НОМО-IR) у недоношенных с НМТ и ОНМТ составлял $0,48 \pm 0,2$; у недоношенных с ЭНМТ – $2,3 \pm 1,7$ ($p < 0,05$). Кроме того, показано, что у недоношенных детей с НМТ и ОНМТ также имеется статистически значимая разница в уровне висфатина в зависимости от соответствия или несоответствия МТ сроку гестации. Для детей, малых по весу для гестационного возраста (small for gestational age) (SGA), уровень висфатина составлял $4,1 \pm 0,7$ нг/мл, для детей, соответствующих по весу сроку гестации (appropriate for gestational age) (AGA) – $2,2 \pm 0,6$ ($p = 0,001$). Уровень инсулина для SGA составлял $4,3 \pm 0,7$ МЕ/мл, для AGA – $2,2 \pm 0,5$ МЕ/мл ($p = 0,001$). Такой зависимости в группе детей с ЭНМТ обнаружено не было, что говорит о том, что сама по себе глубокая недоношенность является фактором риска развития ИР.

Таким образом, авторы делают вывод, что висфатин может быть одним из ранних маркеров ИР как результата внутриутробного неблагополучия [27].

Гиперандрогенемия у детей и подростков, родившихся недоношенными

В Нидерландах обследовались пациенты в 19-летнем возрасте, родившиеся на сроке гестации менее 32 недель, матери которых получали глюкокортикостероидную терапию во время беременности. Было показано, что вес и рост таких людей были ниже, чем у группы сравнения (родившиеся доношенными), а окружность талии – достоверно выше ($p < 0,0001$). Уровень кортизола у родившихся недоношенными также регистрировался выше. Выявлены статистически значимо высокие уровни дигидроэпиандростендиона и андростендиона у лиц, родившихся недоношенными ($p < 0,05$), по сравнению с группой контроля. Авторы делают вывод о том, что кортикостероидная терапия может изменять функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы внутриутробно. Кроме того, в данном исследовании участникам определяли уровни глюкозы, инсулина и С-пептида в сыворотке натощак. Отмечено, что уровень глюкозы у родившихся недоношенными выше, чем у группы контроля. Авторы констатируют, что у таких детей имеется ИР, связанная с недоношенностью. Возможно, и повышение дигидроэпиандростендиона и андростендиона, как контринсулярных гормонов, тоже играет свою роль в развитии ИР [28].

В 2010 г. также в Нидерландах были обследованы мужчины и женщины ($n = 393$) в 19-летнем возрасте, рожденные на сроке менее 32 недель. Группу контроля составили их доношенные сверстники. Показано, что уровень надпо-

чечниковых гормонов (кортизол, дигидроэпиандростендион сульфат и андростендион) был достоверно выше у молодых людей, рожденных раньше срока [29].

Грелинемия у детей и подростков, родившихся недоношенными

Грелин синтезируется клетками слизистой оболочки желудка. Выработка этого гормона стимулируется на фоне голодания и угнетается приемом пищи и переяданием. Пул грелина на уровне гипоталамуса регулирует пищевое поведение: уменьшает потребление пищи. Глюкоза и инсулин, а также тестостерон подавляют выработку грелина. В свою очередь грелин также влияет на метаболизм глюкозы и инсулина. Показано, что ацилгрелин (наиболее активная форма грелина) снижает концентрацию инсулина в сыворотке, в то время как неацелированная его форма, наоборот, стимулирует β -клетки поджелудочной железы к выработке инсулина. Ацилгрелин стимулирует глюконеогенез в печени, неацелированная его форма, напротив, угнетает этот процесс. Также грелин способствует липогенезу. Предполагается, что как раз соотношение в организме ацилированной и неацилированной форм грелина и играет роль в развитии метаболических нарушений [30]. Опубликованное в 2008 г. исследование в Турции продемонстрировало повышение уровня грелина в сыворотке детей в препубертатном возрасте, родившихся недоношенными, и обратную корреляционную связь его с линейным ростом. Показано, что уровень грелина у недоношенных новорожденных выше, чем у доношенных не зависимо от срока гестации ($p < 0,001$). Рост и вес недоношенных детей значительно достоверно ниже, чем у доношенных ($p < 0,001$ для обоих показателей) [31].

Пищевые расстройства у детей и подростков, родившихся недоношенными

Механизм нарушения пищевого поведения у детей, родившихся недоношенными, можно рассматривать с точки зрения теории альтерации онтогенеза. Морфологическим субстратом «антенатального стресса» – любого внутриутробного неблагополучия, который ведет к рождению раньше срока, является нарушение тканевого роста, тканевой дифференцировки и тканевой регрессии. Выраженность функциональных нарушений, связанных с данными морфологическими повреждениями во время антенатального периода, во многом зависит от последующих стрессорных и негативных воздействий, максимальная чувствительность к которым приходится на этапы активного роста и моделирования (это первые 1000 дней от зачатия, препубертатный и пубертатный периоды). На фоне «антенатального стресса» может происходить необратимые нарушения экспрессии различных генов [32], что сопровождается, как правило, стойкими изменениями активности ряда ферментов. Кроме того, наряду с участием клеточных

механизмов, память об антенатальном стрессе реализуется через стойкие, зачастую необратимые изменения структуры и, соответственно, функций внутренних органов [32].

Необратимые последствия антенатального стресса также реализуются через ряд промежуточных механизмов, в частности, при участии некоторых гормонов. Данные эксперимента показывают, что рецепторы мембран клеток пластичны в критические периоды созревания, о которых говорилось раньше, и их структура и, соответственно, функционирование могут необратимо нарушаться. Воздействие на мембранные рецепторы гормонов в физиологических концентрациях обеспечивает созревание этих рецепторов, в то время как воздействие других, сходных по своей структуре гормонов, которые способны связываться с данными рецепторами, может приводить к стойкому необратимому нарушению их чувствительности [32]. Внутриутробное неблагополучие приводит к снижению выработки ряда гормонов и гормоноподобных веществ, которые имеют принципиальное значение для нормального роста и развития организма. Количество и глубина получаемых плодов в антенатальном и интранатальном периодах отрицательных воздействий в подавляющем большинстве случаев клинически скрытого характера создают в конечном итоге суммарную альтерацию онтогенеза, ведущую к сокращению жизни и/или ухудшению ее качества [33].

Примером подобной альтерации может служить наследственная дисфункция церебральных систем, проявляющаяся серотонинергической недостаточностью. J.J. Wurtman и R.J. Wurtman провели исследование, где показано, что в условиях гиперинсулинемии, которая закономерно происходит вслед за потреблением больших количеств легкоусвояемой высокоуглеводистой пищи, гематоэнцефалический барьер становится более проницаем для триптофана, в связи с чем увеличивается его уровень в ЦНС, что ведет к усилению синтеза серотонина. Таким образом, потребление высокоуглеводной пищи служит способом, позволяющим компенсировать недостаточную активность серотонинергических систем головного мозга. Серотонин – это нейромедиатор головного мозга, который участвует в формировании чувства насыщения и эмоционального комфорта. Учитывая выявленную зависимость между уровнем серотонина и чувством комфорта, вполне возможно считать высокоуглеводную пищу лекарством, которое эмпирически найдено больными для достижения эмоционального комфорта, избавления от состояния раздражения, тревоги, угнетенности и плохого настроения. Употребление высокоуглеводной пищи приносит успокоение, ощущение сытости, радости, покоя [34].

На сегодняшний день известен ряд гормонов, регулирующих пищевое поведение (ПП). Они делятся на две группы: 1 – с орексигенным эффектом – нейрпептид Y, норадреналин, сома-

толиберин, соматостатин, β -эндорфин, грелин, галанин, эндорфины (эндогенные опиаты); 2 – обладающие анорексигенным действием – холецистокинин, норадреналин, серотонин, кортиколиберин, меланоцитстимулирующий гормон, энтеростатин, бомбезин, тиреолиберин, лептин, глюкагон, вазопрессин, при нарушении соотношения которых формируется атипичное ПП [35–38]. Об изменениях в соотношения ряда из этих гормонов у недоношенных детей в катамнезе говорилось выше.

Эндорфины синтезируются в гипофизе, надпочечниках, яичниках, семенниках, поджелудочной железе. Их недостаточность приводит к депрессии, пролонгации стресса, к развитию ожирения, СД 2-го типа, реализует генетически детерминированные патологические пристрастия (алкоголизм, наркомания, «пищевое пьянство»). Подобный эффект оказывает дефицит энкефалинов (нейропептиды с морфиноподобным действием, трансмиттеры удовольствия) [36, 38]. Детям с гиперфагией нужна не еда как источник энергии, а необходимы эндорфины, которые вырабатываются при приеме пищи для получения эмоционального комфорта и удовольствия, что дало основание ВОЗ уравнивать наркотическую зависимость с пищевой.

Исследования последних лет свидетельствуют о значительных нарушениях в психической сфере при ожирении (а как описывалось выше, недоношенные дети – это группа риска по развитию ожирения), которые оказывают выраженное влияние на формирование патологического пищевого стереотипа [36, 39, 40]. У детей с первичным ожирением преобладают менее совершенные способы психологической защиты, пассивные формы поведения, повышенная слабо контролируемая эмоциональность [36, 37, 39, 41]. Эмоционально-личностные нарушения чаще представлены высокой стрессодоступностью, психической незрелостью, пониженной стрессоустойчивостью, тревожно-депрессивными и ипохондрическими синдромами.

Расстройства в психической сфере при ожирении принимают значительное участие в формировании многообразных форм нарушений ПП [39, 40, 42]. По мнению Л.А. Звенигородской и Т.В. Кучеренко, помимо генетически детерминированной предрасположенности, в патогенезе висцеро-абдоминального ожирения ведущую роль играет дисрегуляция ПП на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, где формируются основные кластеры пищевой аддикции. В свою очередь, нарушение ПП является одним из доминирующих факторов в развитии МС у взрослых, а, возможно, и у детей [39].

Кроме того, неправильное «пищевое воспитание» в раннем детстве, в семьях, где родился недоношенный ребенок с дефицитом МТ, а нередко и с ЗВУР, чаще других встречаются нарушенные взаимоотношения между матерью и ребенком в виде гиперопеки, при которой главными заботами матери являются только две:

одеть и накормить ребенка. Процесс приема пищи становится суррогатной заменой других проявлений любви и заботы – это повышает символическую значимость приема пищи. Следует отметить, что эмоциогенное ПП начинает формироваться уже в младенчестве, когда каждый крик и беспокойство ребенка воспринимается матерью как голод и предотвращается в основном приемом углеводов (первая порция грудного молока, подслащенная вода, пустышка с медом и др.). В последующем у ребенка закрепляется стереотип «заедать» стресс [43]. В семьях тучных людей выявлены следующие значимые закономерности: 1) пища играет доминирующую роль в жизни семьи и она – главный источник эмоционального комфорта и покоя; другие возможности получения удовольствия (духовные, эстетические, интеллектуальные) не развиты и не используются в таких семьях в должной мере; 2) любой дискомфорт ребенка воспринимается матерью как голод; наблюдается стереотипное кормление ребенка в ситуациях дискомфорта, что не позволяет ему научиться четко дифференцировать соматические ощущения и эмоциональные переживания, например, голод от тревоги, не происходит адекватного научения другому поведению в период стресса и закрепляется единственный и неправильный стереотип: «когда мне плохо, я должен есть»; 3) в семьях преобладают психотравмирующие конфликтные ситуации в межличностных отношениях.

Отдельные исследования показывают, что у недоношенных детей наблюдается более высокая частота развития нарушений ПП в раннем возрасте. В 2013 г. во Франции были обследованы 234 недоношенных ребенка, рожденных ранее 33 недель гестации, контрольную группу составили 245 доношенных детей. Родители заполняли валидизированные опросники пищевого поведения, когда детям было 2 года. В итоге было показано, что низкая скорость принятия пищи ($p=0,001$) и однообразный пищевой рацион ($p=0,05$) были свойственны недоношенным детям [44]. В США была проведена катамнестическая оценка расстройств питания у недоношенных новорожденных. Обобщены сведения о 1477 новорожденных со сроком гестации менее 26 недель. Показано, что в возрасте 18–22 месяцев 13% (193 ребенка) детей имели тяжелые нарушения ПП [45].

В 2014 г. в журнале *Acta Paediatrica* шведскими учеными опубликована статья, где показана зависимость нарушений ПП у недоношенных детей в катамнезе от их гормонального статуса. Авторы обследовали 100 детей со средним возрастом 9,7 лет. Они разделили их на 3 группы: 39 были рождены на сроке гестации менее 32 недель, 28 были доношенными, но малыми для гестационного возраста и 33 доношенных ребенка – группа контроля. Авторы исследовали уровни лептина, инсулина, ИФР1, пролактина, глюкагона и кортизола, а также оценили у них пищевое поведение. Нарушения ПП у подрост-

ков, родившихся недоношенными, составили 26% против 8% у их доношенных сверстников ($p < 0,05$). У подростков, родившихся недоношенными, были достоверно более низкие показатели пролактина ($p = 0,01$), лептина ($p < 0,05$), инсулина ($p < 0,05$) и, наоборот, более высокие показатели ИФР1 ($p < 0,05$). Причем у тех подростков, которые родились недоношенными и имели пищевые расстройства, уровень лептина был ниже, чем у таких же детей без нарушений ПП ($p < 0,01$). То же самое относится к уровню инсулина ($p < 0,05$) и ИФР1 ($p < 0,05$). Авторы делают выводы о том, что неблагоприятно протекающая беременность, и соответственно факторы внутриутробной альтерации ведут к универсальным механизмам повреждения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижают чувствительность периферических рецепторов и таким образом способствуют дизметаболизму в целом и нарушениям ПП у недоношенных детей в катамнезе [46].

Нарушение метаболизма глюкозы у недоношенных детей в катамнезе

Во внимании исследователей находится проблема формирования углеводной интолерантности у детей и подростков, родившихся недоношенными. И если раньше о встречаемости СД 2-го типа у детей и подростков сообщалось крайне редко, то в настоящее время манифестация данного заболевания в 10–14 лет является весьма нередкой [47].

СД 2-го типа характеризуется наличием двух фундаментальных дефектов – нарушения функции β -клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность (ИР) [48]. Наличие этих дефектов подтверждается как при изучении метаболических (обмена углеводов, жиров и белков), так и при изучении митотических процессов в клетках (нарушение роста и дифференцировки клеток, регуляции транскрипции генов, синтеза ДНК). Несмотря на тесную связь ИР с метаболизмом глюкозы, снижение чувствительности к инсулину отражается на любом биологическом действии этого гормона: обмене белков и жиров, метаболизме в эндотелиальной оболочке сосудов и экспрессии некоторых генов [49].

Как известно, близнецовый метод позволяет установить наследственный характер признаков, и это единственный метод, выявляющий соотносительную роль генетических и средовых факторов в формировании признака. Исследование, проведенное в Швеции на 11 162 моно- и дизиготных близнецах, продемонстрировало увеличение риска развития СД 2-го типа с увеличением веса новорожденного на 1000 г ($ОШ = 2,13$; $p < 0,01$) [50].

На сегодняшний день предполагаются разные механизмы предрасположенности недоношенных детей к отдаленным метаболическим нарушениям. Существует несколько гипотез, согласно одной из них, дефицит нутриентов у плода (прежде всего белка) в антенатальном

периоде ведет к неминуемому снижению количества и необратимому повреждению формирующихся β -клеток поджелудочной железы, что в последующем закономерно нарушает их способность к адекватной продукции инсулина и ИФР, необходимых для дальнейшего развития [51, 52]. Согласно концепции «фетального программирования» Berker (или ее еще называют концепция «метаболического импринтинга», или теории «дефицитного метаболизма»), у маловесных детей развивается компенсаторная защитная ИР, которая позволяет экономнее использовать субстрат энергии – глюкозу при ее недостаточном поступлении в организм [53]. В дальнейшем, после рождения, в процессе роста, неполноценные β -клетки, вероятно, испытывают функциональное «перенапряжение», особенно в условиях «догоняющего» роста и прибавки МТ (что является характерным для недоношенных детей и детей с дефицитом МТ и ЗВУР) и быстро истощаются. В конечном итоге это приводит к относительному дефициту инсулина и к высокому риску развития в более старшем возрасте синдрома гипергликемии различной степени выраженности, в т.ч. вплоть до развития СД 2-го типа [54].

Еще одна гипотеза гласит о взаимосвязи избыточного потребления белка новорожденными в раннем постнатальном периоде (что в клинической практике очень характерно для недоношенных и детей с ЗВУР) с развитием у них в дальнейшем ожирения, ИР, СД 2-го типа. Доказано, что избыточное потребление белка приводит к повышению концентрации инсулиногенных аминокислот в сыворотке крови, которые стимулируют секрецию инсулина и ИФР1. В свою очередь, ИФР1 стимулирует пролиферацию клеток жировой ткани, которые при воздействии экзогенных факторов гипертрофируются, что приводит к реализации ожирения в более старшем возрасте, а именно, его гиперпластически-гипертрофического варианта, являющегося морфологической основой висцеро-абдоминального ожирения, и, возможно, и МС [55]. Недоношенный ребенок испытывает особые потребности в питательных веществах, безусловно, основную часть его рациона должно составлять сцеженное грудное молоко его биологической матери [56–58]. Естественное вскармливание обеспечивает торможение темпов роста и развития, вероятно, направленное на обеспечение специфического только для человека продолжения детства. Этот эффект грудного молока на сегодня является сложнейшим и наименее изученным. Он распространяется не только на первый год жизни ребенка, но и проявляется в более старших возрастах. Имеются многочисленные доказательства связи длительного грудного вскармливания с замедлением скорости роста, увеличением длительности жизни человека и снижением частоты злокачественных заболеваний [59]. На сегодня доказано, что белок грудного молока – это самый главный фактор, про-

граммирующий здоровье и защищающий от АГ, ожирения и СД в будущем [60–66]. Поэтому в случае невозможности естественного вскармливания очень важно выбирать заменитель грудного молока с белком, по качественному и количественному составу максимально приближенному к белку грудного молока.

Существует также гипотеза усиления, согласно которой в условиях антенатального стресса дисфункция β -клеток поджелудочной железы и ИР на старте развиваются независимо друг от друга и на каком-то этапе (вероятно, в критические периоды развития) объединяются и вызывают развитие гипергликемии и связанное с ней состояние острой и хронической глюкозотоксичности [67].

Кроме того, важное значение имели результаты исследований последних лет, посвященные различным нарушениям в механизме секреции инсулина при СД 2-го типа. Установлены следующие, наиболее часто встречающиеся дефекты секреции инсулина: 1 – снижение или потеря первой фазы в глюкозостимулированной секреции инсулина; 2 – снижение или неадекватность секреции инсулина и на другие стимулы (пища); 3 – изменения в осцилляторной секреции инсулина (ускорение пульсации, нерегулярность пульсации, снижение амплитуды и несовпадение с суточным, также пульсовым характером секреции); 4 – потенциально обратимое снижение секреции инсулина вследствие глюкозотоксичности и липотоксичности; 5 – усиление секреции проинсулина [68].

К этим основным причинам, участвующим в патогенезе СД 2-го типа, следует добавить еще одну причину – «дисрегуляцию» секреции инсулина, в механизмах которой участвуют две большие группы гормонов: гормоны жировой ткани (лептин, адипонектин, резистин, ФНО α и др.) и пептидные гормоны-инкретины гастроэнтеропанкреатической системы (ГЭП) (глюкагоноподобный пептид-1 и -2 (ГПП-1, 2 или GPP-1, GPP-2), глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП, или GIP)) [69].

Значимость и несомненное участие гормонов ГЭП-системы в патогенезе СД 2-го типа подтверждается установлением механизма физиологического действия инкретинов (ГПП-1 и ГИП) в отношении секреции инсулина и глюкагона, а также внедрением в клиническую практику лекарственных препаратов, обладающих различными эффектами ГПП-1 (аналоги и агонисты ГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидаз 1–9 типов, которые могут быть использованы в качестве дополнительного способа сахароснижающей терапии [70].

Эффекты ГПП-1 реализуются при его взаимодействии со специфическими рецепторами, расположенными в поджелудочной железе, желудке, тонком кишечнике, мозге, гипофизе, легких, почках, сердце. Основной «мишенью» для ГПП-1 являются островки Лангерганса поджелудочной железы. Инсулинотропная актив-

ность ГПП-1, зависящая от уровня гликемии, реализуется при взаимодействии его со специфическими рецепторами мембраны β -клетки [71]. Взаимодействуя с рецепторами головного мозга, ГИП участвует в регуляции аппетита и насыщения. В эксперименте показано, что ожирение, индуцируемое овариэктомией, предотвращалось при наличии дефицита ГИП-рецепторов. Т.е. при отсутствии ГИП-рецепторов в гипоталамусе, вероятно, снижалась экспрессия орексигенного нейропептида Y (NPY) и в последующем уменьшался прием пищи [72]. Церебральные инфузии NPY стимулируют секрецию нейронами ГИП, что предполагает участие ГИП в отрицательной регуляции NPY, а значит и в контроле ПП [73]. Следует отметить тот факт, что и внутрижелудочковые, и периферические инфузии агонистов ГИП-рецепторов снижают прием пищи [74]. Рецепторы ГПП-1, экспрессированные в дугообразном ядре гипоталамуса, вовлечены в регуляцию ПП, а разрушение дугообразного ядра приводит к потере подавляющего влияния ГПП-1 на ПП [75]. Таким образом, не только ГИП, но и ГПП-1 участвует в контроле приема пищи и насыщения. Стимуляция ГПП-1 в подвздошной кишке обеспечивает снижение моторики ЖКТ, замедление опорожнения желудка и, соответственно, всасывания глюкозы. В результате наблюдается снижение постпрандиального подъема глюкозы крови. Этот эффект получил название «кишечный тормоз». Суть феномена заключается в том, что пища, попавшая в дистальные отделы ЖКТ, способна затормозить моторную и секреторную активности верхних отделов кишечника и желудка. Предполагают, что снижение постпрандиальной гипергликемии при введении ГПП-1 достигается преимущественно за счет торможения моторики (опорожнения) желудка, а не только благодаря увеличению синтеза инсулина поджелудочной железой [76]. Таким образом, ГПП-1-зависимое снижение моторики желудка и замедление всасывания глюкозы после еды являются важным механизмом регуляции постпрандиальной гипергликемии.

В дальнейшем было показано, что рецепторы ГИП экспрессированы в большом количестве в жировой ткани [77], а генетически обусловленная абляция этих рецепторов демонстрирует значительную роль ГИП в аккумуляции питательных веществ жировой тканью. В условиях СД 2-го типа (при нарушении углеводного обмена) этот механизм способствует развитию ожирения. Диета с высоким содержанием жиров является одной из определяющих детерминант развития ожирения. В исследовании на мышах показано следующее: в группе мышей, находившихся в течение 50 недель на диете с высоким содержанием жиров, наблюдалось значительное увеличение МТ, а также увеличение висцеральной и подкожной жировой ткани и стеатоз печени; у группы мышей с дефицитом ГИП-рецепторов, находившейся на аналогичной диете, подобных

изменений не зарегистрировано [78]. У мышей с дефицитом ГИП-рецепторов было отмечено повышение секреции адипонектина, стимулирующего окисление жиров в мышечной ткани и повышающего респираторный коэффициент. В линии мышей ob/ob, у которых наблюдается дефект гена лептина, приводящий к гиперфагии и последующему ожирению, генетическая абляция рецептора ГИП уменьшает степень ожирения и ИР, а также улучшает глюкозотолерантность, не оказывая выраженного влияния на секрецию инсулина [79].

ГИП увеличивает активность липопротеинлипазы (LPL) – фермента, гидролизующего ТГ с образованием свободных жирных кислот [80].

В дополнении ко всему, ГИП и ГПП-1 принимают участие в метаболизме сердечной мышцы, костной ткани, процессов памяти.

Таким образом, инкретины являются политропными регуляторами метаболизма в человеческом организме, и нарушение функционирования гастроэнтеропанкреатической системы, безусловно, не должно оставаться в стороне с точки зрения ее вклада в метаболический гомеостаз, особенно недоношенного ребенка.

На сегодняшний день практически отсутствуют данные о состоянии энтероинсулярных гормонов в анамнезе у детей, родившихся недоношенными, с ОНМТ и ЭНМТ, а также у их матерей. Отсутствуют данные и о роли нарушений в энтероинсулярной гормональной системе в патогенезе формирования МС и ожирения, а также механизмах развития углеводной интолерантности у детей и подростков в анамнезе и у их матерей, в т.ч. при беременности и особенно патологической.

Ко всему вышесказанному, в последнее время появился совершенно новый взгляд на проблему метаболического программирования у недоношенных и детей, рожденных с малой МТ относительно срока гестации (SGA). В одном из популяционных исследований (национальное шведское исследование) в группе детей, родившихся с 1983 г. по 2005 г. (923 686 женщин), были получены ошеломляющие, инвертированные по отно-

шению к привычному пониманию этой проблемы результаты: матери, которые родили недоношенных или SGA детей, имели в анамнезе повышенный риск сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт и сердечная недостаточность), причем этот риск повышался параллельно с уменьшением гестационного возраста рожденных ими детей или степени снижения роста их новорожденных детей. Это исследование показало, что сам феномен недоношенной беременности или беременности, осложненной рождением маловесных детей, ассоциирован с метаболическим профилем матери, который впоследствии реализуется в повышении риска сердечно-сосудистых катастроф [81]. После получения этих данных о недоношенности, о рождении маловесных для срока гестации детей и сердечно-сосудистых заболеваниях заговорили с точки зрения единого механизма их развития у матери и ее детей, возможно, имеющего общую генетическую природу.

Исследование молекулярно-генетических маркеров дисфункции β -клетки у детей, родившихся недоношенными и перенесших различные критические состояния, и роль энтероинсулярной оси (с учетом ее политропной регуляции метаболизма), как одной из причин развития метаболических нарушений у данной категории детей и подростков, безусловно, не должно оставаться в стороне.

Таким образом, на сегодняшний день популяция недоношенных новорожденных охвачена многочисленными патологическими, в т.ч. критическими состояниями в перинатальном периоде, среди которых лидирующее место по своим негативным метаболическим последствиям, возможно, занимает дисфункция энтероинсулярной системы, а, возможно, и функциональные эффекты генетических полиморфизмов инкретиновой системы, приводящие к дисбалансу энтероинсулярных гормонов и недоношенности одновременно, последствия которых реализуются, начиная с младенческого возраста (начало формирования метаболического фенотипа), и манифестируют в популяции подростков в виде МС и разной степени выраженности углеводной интолерантности.

Литература

1. Shuangshuang Li, Bo Xi. Preterm birth is associated with risk of essential hypertension in later life. *International Journal of Cardiology*. 2014; 172: 361–363.
2. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014; 128 (5): 399–403.
3. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon. Howson C.P., Kinney M.V., Lawn J.E., eds. *The Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva: World Health Organization, 2013.
4. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/motherhood/#
5. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, et al. Increased risk of adverse neurological development of late preterm infants. *J. Pediatr*. 2009; 154 (2): 169–176.
6. Lindstrom K, Lindbald F, Hjern A. Psychiatric morbidity in adolescent and young adults born preterm: a Swedish national cohort study. *J. Pediatrics*. 2009; 123 (1): e47–53.
7. Morse SB, Zheng H, Tang T, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *J. Pediatrics*. 2009; 123 (4): 622–629.
8. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, et al. School outcomes of late preterm infants: Special needs and challenges for infants at 32 to 36 weeks gestation. *J. Pediatr*. 2008; 143 (1): 25–31.
9. Raja Nandyal, Kris Sekar. Late preterm infant — Nature's unfinished master piece. *CJCP*. 2013; 15 (12): 1037–1044
10. Kwinta P, Klimek M, Grudzien A, et al. Intellectual and motor development of extremely low birth weight (≤ 1000 g) children in the 7th year of life; a multicenter, cross-sectional study of children born in the Malopolska voivodship between 2002 and 2004. *Med. Wieku Rozwoj*. 2012; 16 (3): 222–231.
11. Vasylyeva TL, Barche A, Chennasamudram SP, et al. Obesity in prematurely born children and adolescents: follow up in pediatric clinic. *Nutr. J*. 2013; 12 (1): 150.
12. de Jong M, Lafeber HN, Cranendonk A, van Weissenbruch MM. Components of the metabolic syndrome in early

childhood in very-low-birth-weight infants. *Hormone Research in Pediatrics*. 2014; 81: 43–49.

13. *Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, et al.* Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2013; 131 (4): e1240–1263.

14. *Mardones F, Villarreal L, Karzulovic L, et al.* Association of perinatal factors and obesity in 6- to 8-year-old Chilean children. *Nutrition Journal Int. J. Epidemiol.* 2008; 37 (4): 902–910.

15. *Iliadou AN, Koupil I, Villamor E, et al.* Familial factors confound the association between maternal smoking during pregnancy and young adult offspring overweight. *Int. J. Epidemiol.* 2010; 39 (5): 1193–1202.

16. *Zhen Han, Sohail Mulla, Joseph Beyene, et al.* McDonald. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int. J. Epidemiol.* 2011; 40 (1): 65–101.

17. *Li S, Xi B.* Preterm birth is associated with risk of essential hypertension in later life. *Int. J. Cardiol.* 2014; 172 (2): 361–363.

18. *Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J.* Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173 (7): 797–803.

19. *Gunay F, Alpay H, Gokce I, Bilgen H.* Is late-preterm birth a risk factor for hypertension in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 2014; 173 (6): 751–756.

20. *de Jong F, Monuteaux MC, Ruurd M van Elburg et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of Preterm Birth and Later Systolic Blood Pressure Hypertension. 2012; 59: 226–234;

21. *Lauren L, Jarvelin MR, Elliott P, et al.* Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: evidence from the existing literature. *Int. J. Epidemiol.* 2003; 32 (5): 862–876.

22. *Kwiterovich PO, Virgil DG, Chu AY, et al.* Interrelationships between the concentration and size of the largest high-density lipoprotein subfraction and apolipoprotein C-I in infants at birth and follow-up at 2–3 months of age and their parents. *Clin. Lipidol.* 2013; 7 (1): 29–37.

23. *Kramer MS, Kahn SR, Dahhou M, et al.* Maternal lipids and small for gestational age birth at term. *J. Pediatr.* 2013; 163 (4): 983–988.

24. *Sarah Mathai, Jose GB Derraik, Wayne S Cutfield, et al.* Increased Adiposity in Adults Born Preterm and Their Children. *PLoS One*. 2013; 8 (11): 81840.

25. *Oberthuer A, Donmez F, Oberhauser F, et al.* Hypoadiponectinemia in extremely low gestational age newborns with severe hyperglycemia—a matched-paired analysis. *PLoS One*. 2012; 7 (6): 38481.

26. Медицинский портал: <http://www.j-cell.de/adiponektin-pathophysiological-aspects.html> дата обращения: 8.05.2014.

27. *Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O, et al.* Adiponectin and visfatin levels in extremely low birth weight infants; they are also at risk for insulin resistance. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (4): 501–506.

28. *Meuwese CL, Euser AM, Ballieux BE, et al.* Growth-restricted preterm newborns are predisposed to functional adrenal hyperandrogenism in adult life. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163 (4): 681–689.

29. *Meuwese CL, Euser AM, Ballieux BE, et al.* Growth-restricted preterm newborns are predisposed to functional adrenal hyperandrogenism in adult life. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163 (4): 681–689.

30. *Кириенкова Е.В., Литвинова Л.С., Селедцов В.И. и др.* Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина. *Ожирение и Метаболизм*. 2012; 1: 3–8.

31. *Darendeliler F, Bas F, Bundak R, et al.* Elevated ghrelin levels in preterm born children during prepubertal ages and relationship with catch-up growth. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 159 (5): 555–560.

32. *Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoet JJ.* Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol. Neonate*. 1990; 57 (2): 107–118.

33. *Воронцов И.М., Кельмансон И.А., Цинзерлинг А.В., Иоакимова Н.В.* Возможная гетерогенность механизмов синдрома внезапной смерти детей грудного возраста. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1991; 6: 21–28.

34. *Wurtman RJ, Wurtman JJ.* Human Obesity. The New York Academy of Sciences, New York, 1987: 499.

35. *Вознесенская Т.Г.* Церебральные ожирение и истощение (клиническое, нейроэндокринологическое и психофизиологическое исследование): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1990.

36. *Вознесенская Т.Г.* Расстройства пищевого поведения

при ожирении и их коррекция. *Ожирение и метаболизм*. 2004; 2: 3–7.

37. *Герасимов А.Н.* Медицинская статистика: учебное пособие. М.: Мед. информ. агентство, 2007: 480.

38. *Atkinson TJ.* Central and peripheral neuroendocrine peptides and signaling in appetite regulation: considerations for obesity pharmacotherapy. *Obes. Rev.* 2008; 9 (2): 108–120.

39. *Жуков Б.И.* Оптимизация профилактики, диагностики и лечения первой степени артериальной гипертензии у детей подросткового возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2007.

40. *Самойлова Ю.Г.* Психопатологические особенности детей, подростков с ожирением и метаболическим синдромом. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2009; 1: 77–79.

41. *Неврология в общесоматической практике.* А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев и др., ред. М.: Эйдос Медиа, 2001: 470.

42. *Андреева И.Н., Точилина О.В., Шаронова А.Б.* Влияние физических методов лечения на психологический и вегетативный статус пациентов с гипоталамическим синдромом пубертатного периода. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2009; 6: 36–40.

43. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М., 2010: 68.

44. *Migraine A, Nicklaus S, Parnet P, et al.* Effect of preterm birth and birth weight on eating behavior at 2 y of age. *J. Clin. Nutr.* 2013; 97 (6): 1270–1277.

45. *Adams-Chapman I, Bann CM, Vaucher YE, Stoll BJ.* Association between feeding difficulties and language delay in preterm infants using Bayley Scales of Infant Development-Third Edition. *J. Pediatr.* 2013; 163 (3): 680–685.

46. *Kistner A, Deschmanns E, Legnevall L, et al.* Preterm born 9-year-olds have elevated IGF-1 and low prolactin, but levels vary with behavioural and eating disorders. *Acta Paediatrica*. 2014; 103 (11): 1198–1205.

47. *Berends LM, Ozanne SE.* Early determinants of type-2 diabetes. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 26 (5): 569–580.

48. *Bloomgarden ZT.* Developments in diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2006; 29 (1): 161–167.

49. *Pinney SE, Simmons RA.* Metabolic programming, epigenetics, and gestational diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 2012; 12 (1): 67–74.

50. *Iliadou A, Cnattingius S, Lichtenstein P.* Low birthweight and Type 2 diabetes: A study on 11 162 Swedish twins. *Int. J. Epidemiol.* 2004; 33 (5): 948–953.

51. *Randhawa RS.* The insulin-like growth factor system and fetal growth restriction. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2008; 6 (2): 235–240.

52. *Kent LN, Ohboshi S, Soares MJ.* Akt1 and insulin-like growth factor 2 (Igf2) regulate placental and fetal/postnatal development. *Int. J. Dev. Biol.* 2012; 56 (4): 255–261.

53. *Hill DJ, Duvillie B.* Pancreatic development and adult diabetes. *Pediatr. Res.* 2000; 48 (3): 269–274.

54. *Fowden AL, Sibley C, Reik W, Constancia M.* Imprinted genes, placental development and fetal growth. *Horm. Res.* 2006; 65 (3): 50–58.

55. *Sandovici I, Hoelle K, Angiolini E, Constancia M.* Placental adaptations to the maternal-fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming. *Reprod. Biomed. Online*. 2012; 25 (1): 68–89.

56. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России, 2011.

57. *Lucas A, Cole TJ.* Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990; 13: 1519–1523.

58. *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; 13: 85–91.

59. <http://prizvanie.su/?p=6405>

60. *Petitt DJ, Forman NR, Hanson RL, et al.* Breastfeeding and incidence of NIDDM in Pima Indians. *Lancet*. 1997; 13: 203–208.

61. *Labaune JM.* Early nutrition has long-term metabolic impact. Poster presentation 36703. PAS/ASPR Conference US, 30 May 3, 2011.

62. *Koletzko B.* Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomised clinical trial. *AJCN*. 2009; 89: 1.

63. *Grathwohl DJ.* Abstract at EAPS Congress. Barcelona, 2010.

64. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 162: 397–403.
65. Hill DJ, Prapavessis H, Shoemaker JK, et al. Relationship between Birth Weight and Metabolic Status in Obese Adolescents. *ISRN Obes.* 2013; 490923: 8p. dx.doi.org/10.1155/2013/490923.
66. Непребенко О.К. Программирование питанием (метаболическое программирование) на ранних этапах развития. *Педиатрия.* 2013; 92 (1): 84–93.
67. Robertson R, Zhou H, Zhang T, Harmon JS. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes. *Cell Biochem. Biophys.* 2007; 48: 139–146.
68. Аметов А.С. Секретция инсулина в норме и при сахарном диабете 2-го типа. *Сахарный Диабет.* 2007; 4:
69. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета. *Клиническая эндокринология.* 2008; 2: 25–28.
70. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.
71. Мктрумян А.М. Патолофизиологический подход в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Лечащий врач.* 2008; 3: 92–94.
72. Isken F, Pfeiffer AF, Nogueiras R, et al. Deficiency of glucose dependent insulinotropic polypeptide receptor prevents ovariectomy-induced obesity in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 295: 350–355.
73. Yavropoulou MP, Kotsa K, Kesisoglou I, et al. Intracerebro ventricular infusion of neuropeptide Y increases glucose dependent-insulinotropic peptide secretion in the fasting conscious dog. *Peptides.* 2008; 29: 2281–2285.
74. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature.* 1996; 379: 69–72.
75. Tang-Christensen M, Vrang N, Larsen PJ. Glucagon-like peptide 1 (7–36) amide's central inhibition of feeding and re-ripheral inhibition of drinking are abolished by neonatalmonosodium glutamate treatment. *Diabetes.* 1998; 47: 530–537.
76. Dedov II, Shestakova MV. The incretins: a new milestone in the treatment of diabetes mellitus type 2. Moscow: Dipak. Publ., 2010: 55–62.
77. Yip RG, Boylan MO, Kieffer TJ, et al. Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology.* 1998; 139: 4004–4007.
78. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat. Med.* 2002; 8: 738–742.
79. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425–432.
80. Kim SJ, Nian C, McIntosh CH. Resistin is a key mediator of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of lipoprotein lipase (LPL) activity in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 34139–34147.
81. Anna-Karin Edstedt Bonamy, Nisha I. Parikh, Sven Cnattingius, et al. Birth Characteristics and Subsequent Risks of Maternal Cardiovascular Disease Effects of Gestational Age and Fetal Growth. *Circulation.* 2011; 124: 2839–2846.

© Коллектив авторов, 2015

Н.Н. Заваденко¹, М.С. Ефимов², А.Н. Заваденко^{1,3}, И.О. Щедеркина^{1,3},
Л.А. Давыдова^{1,3}, М.М. Дороничева¹

НАРУШЕНИЯ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ,

³Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы, РФ

Zavadenko N.N.¹, Efimov M.S.², Zavadenko A.N.^{1,3}, Schederkina I.O.^{1,3},
Davydova L.A.^{1,3}, Doronicheva M.M.¹

NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS IN PREMATURE INFANTS WITH LOW AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT

¹Pirogov Russian National Research Medical University; ²Russian Medical Academy of Postgraduate Education;

³Morozov Children Hospital of Moscow Health Department, Russia

Контактная информация:

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н.,
проф., зав. каф. неврологии, нейрохирургии и
медицинской генетики педиатрического факультета
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 119997, г. Москва,
ул. Островитянова, 1
Тел.: (495) 695-02-93, E-mail: zavadenko@mail.ru
Статья поступила 21.08.15,
принята к печати 26.08.15.

Contact Information:

Zavadenko Nikolai Nikolaevich – Ph.D., prof., Head
of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics
Department, Pirogov Russian National Research
Medical University
Address: Russia, 119997, Moscow,
Ostrovityanova str., 1
Tel.: (495) 695-02-93, E-mail: zavadenko@mail.ru
Received on Aug. 21, 2015,
submitted for publication on Aug. 26, 2015.