© Нетребенко О.К., 2004

*О.К. Нетребенко*

# ОТДАЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО НА РОСТ, РАЗВИТИЕ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ

Нестле Фуд, Москва

Возможность долговременного влияния нарушения питания плода и новорожденного на рост, развитие и заболеваемость в последующие годы жизни уже не вызывает сомнений. За последние 10 лет проведено несколько крупных эпидемиологических исследований, позволяющих подтвердить наличие такого влияния.

В 1993 г. D. Barker опубликовал результаты исследований, проведенных в Англии. В ходе этой работы было проведено сопоставление массы тела при рождении 16 000 мужчин и женщин, родившихся в период с 1911 по 1930 гг. в Хертворшире, с летальностью от ишемической болезни сердца (ИБС). Было выявлено, что рождение с малой массой тела (<2500 г) увеличивало почти в 2 раза показатели летальности от ИБС. В этой работе в группу низкой массы тела при рождении были включены и недоношенные, и новорожденные с внутриутробной гипотрофией. Анализ полученных данных показал, что в группе пациентов, родившихся с малой массой тела, чаще встречались случаи гипертонии и инсулиннезависимого сахарного диабета (СД), так называемого инсулинрезистентного или метаболического синдрома. В группе мужчин, родившихся с массой тела менее 2500 г, частота случаев СД и снижения толерантности к глюкозе была в 3 раза выше по сравнению с имевшими массу тела при рождении 3400—3800 г. [1]. Эта связь была подтверждена тремя эпидемиологическими исследованиями в Англии, одним в США и одним в Швеции. Анализ проведенных работ позволил выявить более выраженное влияние гипотрофии по сравнению с недоношенностью и особенно сильное влияние недоношенности, сопровождающейся гипотрофией.

В работе D. Phillips с соавт. [2] была прослежена взаимосвязь массы тела при рождении с уровнем артериального давления (АД) и кортизола в плазме крови у 165 20-летних жителей Аделаиды, 199 мужчин и женщин, родившихся в 1935—1943 гг. в Престоне (Великобритания), и 306 женщин, родившихся в Хертвордшире в 1923—1930 гг. Исследование показало, что рождение с низкой массой тела было связано с повышением уровня кортизола плазмы натощак у жителей всех выбранных регионов. Статистический анализ продемонстрировал снижение уровня кортизола на 23,9 нмоль/л на каждый килограмм увеличения массы тела при рождении. Уровень кортизола положительно коррелировал с АД наблюдаемых субъектов. Это исследование позволяет предположить, что механизмом такого влияния является повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у детей с низкой массой тела при рождении.

Низкая масса тела ребенка при рождении и недоношенность во многих случаях являются показателями дефицита отдельных (или многих) нутриентов и/или перенесенной гипоксии и отражают усилия плода адаптироваться к неблагоприятным условиям внутриутробного существования. Не исключено влияние каких-то дополнительных факторов, например, социальных условий или образа жизни. Однако следует отметить, что закономерности влияния малой массы тела на развитие ИБС найдены во всех социальных группах.

D. Leon и соавт. [3] подтвердили предположение, что скорость роста плода является важным фактором риска развития ИБС. Изучив истории развития 14 611 мужчин и женщин, родившихся в 1915—1929 гг. в Швеции, исследователи доказали, что дефицит каждых 1000 г массы тела при рождении повышает на 70% риск развития ИБС у мужчин.

Интересные данные были получены в исследовании J. Eriksson с соавт. [4], которые изучали влияние не только массы тела при рождении, но и прибавки массы и роста в детском возрасте у 3641 мужчины, родившихся в 1924—1933 гг. в Финляндии. Исследователям удалось показать, что так называемый «скачок роста», или увеличение прибавки массы и роста детей, родившихся с массой тела менее 2500 г, достоверно увеличивает

летальность от ИБС. По мнению авторов, летальность от ИБС является следствием плохого пренатального питания и гипоксии с последующим усиленным постнатальным питанием.

Роль раннего постнатального питания и ранней прибавки в массе изучали Y. Cheung с соавт. [5], которые на протяжении 30 лет изучали рост, развитие и характер АД у 122 субъектов, родившихся с массой тела менее 2500 г. Исследователи доказали, что более высокие массо-ростовые показатели у детей в возрасте 6—18 месяцев сочетались с более высоким уровнем АД в возрасте 30 лет.

Другие данные получены в работе J. Eriksson и соавт. [6], которые провели анализ историй развития и болезни у 4630 мужчин, родившихся в клинике Университета Хельсинки в 1934—1944 гг. Результаты исследования показали, что низкая прибавка в массе на первом году жизни ребенка и низкий индекс массы тела в возрасте 1 года увеличивают риск развития ИБС у взрослого человека.

В большинстве аналогичных исследований большее внимание уделялось детям с внутриутробной гипотрофией. A. Singhal с соавт. [7] провели исследование уровня инсулина в плазме крови у подростков, родившихся недоношенными. Эта работа показала, что повышенная прибавка массы тела у недоношенных детей на первом году жизни приводила в возрасте 13—16 лет к более высоким показателям уровня проинсулина в плазме крови, то есть является фактором риска развития резистентности к инсулину и развития СД 2-го типа. По-видимому, сходные механизмы действуют при развитии гипотрофии плода и недоношенности.

В настоящее время продолжается поиск механизмов влияния малой массы тела при рождении на повышение АД и развитие ИБС. Считается, что нарушения питания и внутриутробная гипоксия вызывают нейроэндокринные нарушения у плода, вовлекающие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, которая может служить медиатором этого влияния. Другим возможным механизмом считается сосудистая эндотелиальная дисфункция, которая была выявлена у взрослых, родившихся с малой массой тела [8].

Исследования метаболизма холестерина у детей в возрасте 8—12 лет, родившихся недоношенными с внутриутробной гипотрофией, показали снижение эффективности всасывания холестерина и более высокий уровень синтеза холестерина по сравнению с группой детей, родившихся без признаков гипотрофии. Возможно, нарушение внутриутробного роста является дополнительным механизмом неблагоприятного влияния недоношенности и гипотрофии на сердечно-сосудистые заболевания взрослого человека [9].

На основании данных многочисленных исследований связи роста и развития плода и новорожденного с состоянием здоровья взрослого человека A. Lucas [10] высказал предположение о существовании определенных «критических» периодов развития плода и новорожденного. По его мнению, все неблагоприятные воздействия в критические точки развития, в частности избыточное или недостаточное питание, дефицит отдельных микронутриентов, имеют отдаленные долговременные последствия на метаболизм и состояние здоровья взрослого человека. Эта гипотеза о «программировании» питанием в настоящее время получила широкое распространение. Экспериментальные работы позволяют предположить, что дефицит нутриентов, происходящий в определенное время развития плода, и тяжесть этого дефицита определяют экспрессию факторов роста клеток поджелудочной железы. Так как пластичность и приспособляемость к определенным условиям внешней среды у β-клеток поджелудочной железы после перинатального периода ограничена, то дисфункциональное программирование β-клеток может представлять собой долговременный фактор риска для толерантности к глюкозе и развитию СД 2-го типа. Критический период развития поджелудочной железы у человека, вероятно, приходится на III триместр беременности [11].

Одна из последних работ, посвященных изучению механизмов развития метаболического синдрома, опубликована в 2003 г. По данным K. Park [12], недостаточное питание плода и младенца в раннем неонатальном периоде приводит к снижению экспрессии генов, ответственных за синтез митохондриальной ДНК. Известно, что мутации генов, ответственных за синтез митохондриальной ДНК, рассматриваются в качестве одной из причин развития инсулинрезистентного СД. Поэтому долговременное снижение уровня ДНК в митохондриях печеночных и мышечных клеток может быть одним из факторов, предрасполагающих к развитию метаболического синдрома.

Существует критический период для роста мозга и развития ЦНС, который начинается внутриутробно и заканчивается на 3-м году жизни. Недоношенный ребенок может испытывать дефицит нутриентов и в фетальном периоде, и зачастую в неонатальном периоде, а иногда на протяжении всего первого года жизни. Это связано с тем, что период максимально быстрого роста и наибольших потребностей у недоношенных детей совпадает с недостаточной зрелостью ряда систем, метаболизирующих отдельные нутриенты, и с наличием многих осложнений и заболеваний у этих детей.

В середине 80-х годов была высказана гипотеза, что прибавка массы в раннем неонатальном периоде и на протяжении первого года жизни влияет на развитие ребенка до 7—8-летнего возраста [10]. Проверка этой гипотезы проводилась в 5 крупнейших неонатологических центрах Великобритании. Под наблюдением находилось 926 детей, родившихся с массой тела менее 1850 г.

В зависимости от наличия материнского молока все дети получали с рождения 5 различных вариантов вскармливания: материнское молоко; донорское молоко; материнское молоко, обогащенное смесью для недоношенных детей; смесь для недоношенных детей; смесь для доношенных детей. Это питание дети получали на протяжении первых 4 недель жизни. Масса тела ребенка в возрасте 9 месяцев коррелировала с ее прибавкой в неонатальном периоде и ее значениями при рождении. Была найдена достоверная взаимосвязь прибавки массы ребенка в неонатальном периоде с некоторыми показателями психического развития в возрасте 7,5—8 лет. Так, дети с наибольшей прибавкой массы тела имели достоверно более высокий коэффициент речевого развития. В то же время масса детей в возрасте 9 месяцев положительно коррелировала с общим коэффициентом интеллектуального развития, речевым развитием, математическими способностями в возрасте 7,5—8 лет. Оценка психического развития и когнитивных функций у детей в отношении к индексу массы тела в возрасте 7,5—8 лет показала, что чем больше индекс массы тела, тем выше общий коэффициент интеллектуального и речевого развития, способностей к чтению. Интересно отметить, что проведение статистического анализа по этим показателям отдельно мальчиков и девочек показало бóльшую достоверность этих выводов для мальчиков по сравнению с девочками. Эти данные важны для клинического использования, так как они свидетельствуют о том, что высокая прибавка в массе, даже если она сопровождается некоторым ожирением (высокий индекс массы тела), более благоприятна для психического и когнитивного развития детей, особенно мальчиков [13, 14]. Данная работа позволяет считать, что прибавка массы в неонатальном периоде и на первом году жизни является важным фактором, определяющим когнитивные способности недоношенных детей. Кроме того, было показано преимущество обогащенного материнского молока перед необогащенным и специальной смеси для недоношенных детей перед стандартной смесью.

Однако данные R. Morley и соавт. [13] и A. Singhal и соавт. [7] входят в определенные противоречия: недостаточное питание в раннем неонатальном периоде влечет за собой задержку психического развития, а избыточное питание формирует риск развития резистентности к инсулину. Как найти тонкую грань между недостаточным и избыточным питанием?

Критерием адекватности питания недоношенного ребенка являются прибавка массы тела и рост ребенка. Следует отметить, что сложность оценки адекватности роста недоношенных детей связана с отсутствием стандартов по этим показателям, особенно если речь идет о глубоко недоношенных детях. Поэтому с практической точки зрения представляет большой интерес исследование прибавки

*Таблица 1*

**Характеристика питания детей***

| Масса тела при рождении, г | Средняя длительность ПП > 75%, дни | Средний возраст начала ЭП, дни | Средний возраст полного ЭП, дни | Средний возраст достижения массы тела при рождении, дни |
|---|---|---|---|---|
| 501—600 | 20,8 | 9,2 | 33,8 | 15,2 |
| 601—700 | 20,7 | 9,5 | 34 | 16,7 |
| 701—800 | 15,6 | 8,0 | 27,3 | 17,2 |
| 801—900 | 14,0 | 6,2 | 23,0 | 15,5 |
| 901—1000 | 12,2 | 5,7 | 20,8 | 14,4 |
| 1001—1100 | 10,3 | 4,8 | 18,3 | 12,8 |
| 1101—1200 | 7,4 | 3,9 | 14,2 | 13,2 |
| 1201—1300 | 5,7 | 3,1 | 12,1 | 11,5 |
| 1301—1400 | 4,8 | 2,9 | 10,7 | 12,0 |
| 1401—1500 | 4,9 | 2,8 | 10,7 | 11,6 |

* по данным [15]; ПП — парентеральное питание, ЭП — энтеральное питание.

*Таблица 2*

**Скорость* роста в зависимости от массы тела при рождении ****

| Масса тела при рождении, г | Прибавка массы, г/день | Прибавка роста, см/нед | Прибавка окружности головы, см/нед | Прибавка окружности плеча, см/нед |
|---|---|---|---|---|
| 501—600 (n=53) | 13,99 | 0,99 | 0,9 | 0,42 |
| 601—700 (n=128) | 13,46 | 0,95 | 0,89 | 0,39 |
| 701—800 (n=155) | 13,96 | 1,01 | 0,94 | 0,42 |
| 801—900 (n=139) | 14,46 | 1,02 | 0,94 | 0,42 |
| 901—1000 (n=184) | 14,63 | 1,02 | 0,97 | 0,42 |
| 1001—1100 (n=163) | 15,22 | 1,0 | 0,94 | 0,42 |
| 1101—1200 (n=171) | 15,98 | 1,0 | 0,95 | 0,43 |
| 1201—1300 (n=187) | 16,28 | 0,99 | 1,0 | 0,48 |
| 1301—1400 (n=200) | 16,17 | 0,96 | 0,89 | 0,45 |
| 1401—1500 (n=203) | 16,0 | 0,86 | 0,74 | 0,25 |

* за период восстановления массы тела от рождения до выписки из стационара; ** по данным [15].

*Таблица 3*

**Связь развития заболеваний с нутритивной поддержкой в отделении интенсивной терапии**

| Непосредственное влияние питания на заболеваемость новорожденных | Долговременное влияние питания на заболеваемость в старшем возрасте |
|---|---|
| Бронхолегочная дисплазия<br>Внутрибольничный сепсис<br>Проблемы с кишечником: язвенно-некротический энтероколит, перфорация | Плохое психоневрологическое развитие<br>«Программированный» метаболический синдром во взрослом возрасте: ожирение, гипертония, СД, ИБС |

массы и роста глубоко недоношенных детей, получающих стационарное лечение. Эта работа представляет собой крупнейшее, многоцентровое исследование, в котором оценивали рост 1660 недоношенных детей с массой тела при рождении от 501 до 1500 г [15]. Данные по срокам назначения питания (табл. 1) и скорости роста этой категории детей могут служить стандартами для клинической практики (табл. 2).

В настоящее время у неонатологов не возникает сомнений в том, что недоношенный ребенок нуждается в адекватном поступлении всех пищевых веществ и энергии. Однако реально осуществить все рекомендации по вскармливанию недоношенных детей по-прежнему остается сложной проблемой. Как показали R. Cooke и соавт. [16], большинство рекомендаций часто остаются невыполнимыми по самым разнообразным клиническим причинам, связанным с тяжестью состояния ребенка, проведением различных манипуляций и др. По данным этих авторов, к концу 1-й недели жизни у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 34 нед дефицит потребления энергии составил 400 ккал/кг, дефицит потребления белка — 13 г/кг, а при выписке из стационара этот дефицит сохранился. Причем чем менее зрелый ребенок, тем более выражен был дефицит энергии и белка при выписке.

Долгое время неонатологи начинали обращать внимание на питание недоношенных детей после достижения стабилизации состояния ребенка в отделении реанимации. Однако в настоящее время становится все более очевидным, что питание ребенка в первые недели жизни, в период критического, острого состояния является ключевым, важнейшим фактором дальнейшего развития. Большинство недоношенных детей, поступающих в отделение интенсивной терапии с массой тела, соответствующей сроку гестации, покидают это отделение уже с явной гипотрофией [15]. Питание ребенка в этот период времени оказывает влияние на заболеваемость в неонатальном периоде и в более старшем возрасте (табл. 3).

Нарушение роста в постнатальном периоде, по-видимому, является аналогом задержки внутриутробного развития или внутриутробной гипотрофии, которые, как стало известно, являются факторами риска развития так называемого метаболического синдрома взрослого человека [17]. Однако следует напомнить, что реализация факторов риска во многом зависит от условий окружающей среды, в частности характера питания и условий жизни ребенка в грудном и раннем возрасте. Адекватное питание ребенка в постнатальном периоде помогает преодолеть некоторые неблагоприятные последствия недоношенности и внутриутробной гипотрофии [18].

**О.К. Нетребенко**

# ОТДАЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО НА РОСТ, РАЗВИТИЕ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ

## ЛИТЕРАТУРА


1. Barker D. // B. Med. J. — 1995. — Vol. 911. — P. 171—174.
2. Phillips D.I., Walker B.R., Reynolds R.M. et al. // Hypertension. — 2000. — Vol. 35. — P. 1301—1310.
3. Leon D.A., Lithell H.O., Vagero D. et al. // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 317. — P. 241—245.
4. Eriksson J.G., Forsen T., Tumilehto J. // Br. Med. J. — 1999. — Vol. 318. — P. 427—431.
5. Cheung Y.B., Low L., Osmond C. et al. // Hypertension. — 2000. — Vol. 36. — Vol. 795—805.
6. Eriksson J.G., Forsen T., Tumilehto J. // Br. Med. J. — 2001. — Vol. 322. — P. 949—953.
7. Singhal A., Fewtrell C., Cole T., Lucas A. // Lancet. — 2003. — Vol. 361, № 9376. — P. 2248—2249.
8. Leeson C.P., Kattenhorn M., Morley R. et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 1264—1270.
9. Mortaz M., Fewtrell M.S., Cole T. et al. // Arch. Dis. Child. — 2001. — Vol. 84. — P. 212—217.
10. Lucas A. // J. Nutr. — 1998. — Vol. 128, № 2. — 401S—406S.
11. Hill D.J., Duville B. // Ped. Res. — 2000. — Vol. 48. — P. 269—274.
12. Park K.S., Kim S.K., Kim M.S. et al. // J. Nutr. — 2003. — Vol. 133. — P. 3085—3090.
13. Morley R. // Nutrition of the very low birth weight infants / Eds. E,Ziegler, A. Lucas, A. Moro. — NW 43, 1999. — P. 19—32.
14. Lucas A. // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 1477—1481.
15. Ehrenkranz R.,Younes N., Lemons J. et al. // Pediatrics. — 1999. — Vol. 104. — P. 280—289.
16. Cooke R., Embleton N. // Arch. Dis.Child Fetal Neonatal. — 2000. — Vol. 83. — F215—F218.
17. Godfrey K.M., Barker D.J. // Public Health Nutr. — 2001. — № 4 (2B). — P. 611—624.
18. Barker D.J., Forsen T., Uutela A. // Br. Med. J. — 2001. — Vol. 323. — P. 1273—1280.