

Medical Journal

# Лечащий Врач

Медицинский  
научно-практический  
журнал

№ 9 2019



**Задержка внутриутробного развития  
и ее влияние на состояние здоровья**  
Современные подходы к вскармливанию детей

# Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей

Т. В. Белоусова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Андришина, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

*Резюме.* В статье анализируются причины задержки внутриутробного развития (ЗВУР), особенности гомеостаза и метаболизма, клинические проявления и отдаленные последствия для здоровья детей, родившихся с ЗВУР. Обсуждаются вопросы организации питания, особенности выбора продуктов питания для этой категории пациентов, а также дискуссионные вопросы по данной проблеме. Представлены данные исследования по вскармливанию новорожденных, родившихся с ЗВУР и имеющих умеренный постнатальный дефицит питания, с использованием молочной смеси на основе козьего молока, содержащей пре- и пробиотики.

*Ключевые слова:* дети, задержка внутриутробного развития, вскармливание, гомеостаз, отдаленные последствия, молочная смесь, козье молоко.

## Intrauterine growth retardation and its impact on health condition. Contemporary feeding approaches for infants

T. V. Belousova, I. V. Andryushina

*Abstract.* Reasons for development, homeostasis and metabolism habits, long-term effects on the health of infants delivered with intrauterine growth retardation are considered. Principals and aspects of nutrition choice for these particular infants as well as some controversial aspects on this topic are discussed. Research data represents nutrition of newborns with intrauterine growth retardation, fed with goat milk based formula.

*Keywords:* intrauterine growth retardation, long-term effects, goat milk based formula.

**Н**арушения в периоде внутриутробного развития плода обуславливают большую долю мертворождений, а также оказывают влияние на уровень неонатальной и детской смертности, ведут к долгосрочным негативным последствиям для последующего роста, развития и здоровья детей. По данным экспертов ВОЗ, среди отдаленных последствий неадекватного питания на ранних этапах развития плода/ребенка отмечается повышение риска забо-

леваний и смерти от них в любом периоде жизни в 4–10 раз [1]. В этой связи категория маловесных к гестационному возрасту детей заслуживает особого внимания со стороны врачей неонатологов, педиатров, нутрициологов.

При этом следует помнить, что маленький вес при рождении является лишь симптомом, а не диагнозом. Кроме того, из всех плодов, имеющих массу и/или длину тела на уровне или ниже 10-го перцентиля, 40% являются конституционно маленькими. Таким образом, низкие параметры физического развития внутриутробного плода необязательно являются результатом воздействия патологиче-

ского процесса во время беременности. Для такой категории пациентов в иностранной научной медицинской литературе используется термин «small for gestational age» (SGA). Эти дети, как правило, здоровы и не требуют назначения коррекции и/или лечения, а нуждаются только в контроле темпов роста [2]. Наряду с этим под задержкой внутриутробного развития в Российской Федерации (патология известна в акушерстве под аббревиатурой СЗРП (синдром задержки развития плода), а в педиатрии — ЗВУР (задержки внутриутробного развития)) понимают хроническое расстройство питания плода/ребенка, приводящее к замедлению его роста

<sup>1</sup> Контактная информация:  
belousova@ngs.ru

и развития, проявляющееся снижением антропометрических показателей (массы тела, длины тела и др. параметров) по сравнению с должными для данного гестационного возраста плода/ребенка. В зарубежных источниках аналогом термина ЗВУР являются «intrauterine growth retardation» (IUGR), «intrauterine growth restriction», «growth delay syndrome», «brain-sparing».

Известно, что у детей, родившихся с ЗВУР, потребности в питательных субстратах для достижения оптимального роста высокие, однако возможности обеспечить ребенка после его рождения необходимыми нутриентами путем увеличения объема питания порой весьма ограничены. Следует также отметить, что в настоящее время оптимальная скорость постнатального роста детей, родившихся с ЗВУР, неизвестна и общепринятых рекомендаций по их персонифицированному вскармливанию не существует. Подавляющее большинство исследователей сходится во мнении, что, как и в ситуациях с недоношенными детьми, необходим догоняющий рост, скорость которого, однако, не должна быть излишней, т.е. ребенок должен расти «не слишком быстро». Особенно важно предотвратить избыточные прибавки в массе тела после того, как ее дефицит будет восстановлен и антропометрические показатели сравниваются со средневозрастными стандартами [3].

## **Эпидемиология ЗВУР и оценка антропометрических показателей**

Частота ЗВУР в популяции весьма вариабельна и зависит от ряда причин. Так, у практически здоровых беременных СЗРП плода регистрируют в 3–5% случаев, при отягощенном акушерско-гинекологическом диагнозе и осложненной беременности — в 10–25% [4]. По данным ВОЗ число новорожденных с задержкой развития колеблется от 31,1% в Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы [5]. На основании результатов исследований, проведенных в г. Новосибирске (работа выполнялась совместно с врачами генетиками), установлено, что частота регистрации ЗВУР у детей при врожденных пороках развития достигает 14,2%, а при наличии множественных пороков развития — 27,5%, при наслед-

ственной патологии ЗВУР регистрируется у 20% детей, в т.ч. у 50,4% вследствие хромосомных и у 49,6% — генных «поломок». У детей с малыми аномалиями развития ЗВУР встречается в 32,4% случаев [6]. Частота ЗВУР увеличивается с уменьшением гестационного возраста при рождении и может достигать 60% среди родившихся недоношенными [7].

С 2006 г. доступны к применению для оценки физического развития детей таблицы ВОЗ, которые рекомендованы и МЗ РФ [8]. ВОЗ разработала эти нормы физического развития (массы тела, индекса массы тела, длины тела/роста), основываясь на выборке детей из 6 стран: Бразилии, Ганы, Индии, Норвегии, Омана и Соединенных Штатов Америки. Одной из ключевых особенностей данных номограмм является то, что в них грудное вскармливание определяется как биологическая «норма», а ребенок, вскармливаемый грудью, является эталоном для измерения здорового роста [9]. Но, к сожалению, для оценки детей с ЗВУР они оказались неудобны, так как в таблицах измерения представлены 5-м и 15-м перцентилем, но отсутствует 10-й перцентиль, который является диагностическим критерием для ЗВУР. Также по данным таблиц невозможно оценить дальнейшее развитие детей с ЗВУР и нет данных для оценки недоношенных новорожденных. В 2003 г. Tanis R. Fenton разработал таблицы соответствия антропометрических показателей недоношенных новорожденных, начиная с 22-й недели гестации. В 2013 г. был проведен пересмотр этих данных и их обновление согласно новым антропометрическим нормативам, принятым ВОЗ, проведено разделение массо-ростовых показателей в зависимости от половой принадлежности. Шкалы представляют собой графики перцентилей массы тела, длины тела и окружности головы и позволяют сравнить длину тела недоношенного с ростом плода, а не недоношенного ребенка, могут быть использованы только до 50 недель посткоцепционного возраста [10]. С 2008 г. запущен проект «Международный консорциум развития плода и новорожденных в XXI веке» (INTERGROWTH-21<sup>st</sup>) с целью разрушить представление о том, что младенцы разных стран

изначально развиваются по-разному. К настоящему времени проведено большое международное, многонациональное, мультиэтническое проспективное исследование роста и развития плода и новорожденного, участие в котором приняли более 300 исследователей из 27 учреждений. Проект INTERGROWTH-21<sup>st</sup> включает в себя три крупных исследования: продольное исследование роста плода (ПИРП), поперечное исследование новорожденного (ПИН) и послеродовое когортное исследование недоношенных (ПКИИ) [1]. Основной вывод проекта INTERGROWTH-21<sup>st</sup> состоит в том, что показатели продольного роста скелета плода и роста новорожденного при рождении поразительно схожи во всем мире при условии, что здоровье матери, социальные условия и питание являются оптимальными и женщины имеют доступ к научно обоснованной медицинской помощи в ходе беременности и при родах. Полученные результаты предоставляют врачам неонатологам и педиатрам следующие возможности:

- новые инструменты на основе фактических данных для выявления детей с проблемами роста и питания в период внутриутробного развития, т.е. родившихся с ЗВУР;
- общий метод для количественной и сравнительной оценки распространенности дефицита питательных веществ в популяции новорожденных;
- первый метод на основе фактических данных для мониторинга постнатального развития недоношенных младенцев [11].

На сегодняшний момент данная шкала является наиболее оптимальной для оценки отклонений в физическом развитии родившегося ребенка и должна использоваться в том числе для детей, родившихся с ЗВУР. В отличие от стандартов ВОЗ, она учитывает не только пол ребенка, но и его гестационный возраст (24–42 недели). Если масса и/или длина тела ниже 10-го перцентиля, у ребенка диагностируется ЗВУР. Показатели менее 3-го перцентиля свидетельствуют об умеренной или тяжелой ЗВУР. В дальнейшем для установления степени недостаточности питания у детей необходимо рассчитывать сигмальные отклонения — Z-scores (WHO Child Growth Standards,

программа WHO Anthro, 2006) [9]. Шкалы INTERGROWTH-21<sup>st</sup> позволяют своевременно выявлять проблему задержки развития, но в проект были отобраны беременные с низким риском фетальных проблем роста, что основано на их социальных, репродуктивных характеристиках и истории болезни, среди них задержка развития плодов выявлена только в 3,8% [12], соответственно, категория пациентов с ЗВУР осталась наименее изученной. В этой связи врачи по-прежнему не имеют четкого инструмента для дальнейшей оценки физического развития детей, родившихся с ЗВУР.

В стадии разработки экспертами ВОЗ также находятся таблицы, отражающие массо-ростовые показатели плода в зависимости от роста родителей, что очень важно для выявления конституционально маленьких плодов. В июне 2018 г. стартовало еще одно очень важное клиническое исследование «Оптимальный рост недоношенных новорожденных с недостаточным ростом» (NCT02999945). В данном исследовании будут изучены антропометрические данные, определены параметры метаболизма, микробиоты стула и развития нервной системы, планируется проследить катамнез детей до 2-летнего возраста.

### **Факторы риска формирования задержки внутриутробного развития и перинатальные осложнения**

В структуре причин СЗРП плода, ЗВУР ребенка выделяют материнские, плацентарно-пуповинные и генетические факторы. Около одной трети плодов имеют задержку развития в связи с воздействием генетических факторов, например, таких, как делеция короткого плеча хромосомы 4, длинного плеча хромосомы 13, трисомия 13/18/21, врожденных нарушений обмена веществ (галактоземии, фенилкетонурии и др.), а также в результате текущей внутриутробной инфекции, например цитомегаловирусной, герпетической, краснухи и др. Эти причины порой трудно контролировать, и, соответственно, прогноз для плода и ребенка тесно связан с основным заболеванием.

К материнским причинам относят такие заболевания, как артериальная гипертензия (включая ассоциирован-

ную с беременностью), хроническую патологию сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет I типа, гемоглобинопатии, аутоиммунные заболевания, тромбофилии, недостаточное питание, курение, употребление алкоголя или наркотических средств, аномалии развития матки. К плацентарным и пуповинным относят фето-фетальный трансфузионный синдром, плацентарные аномалии, предлежащие плаценты, частичную отслойку плаценты, аномалии формирования и прикрепления пуповины, многоплодную беременность [2].

В понятие «недостаточное питание плода» включают не только отклонение параметров физического развития, но и дефицит белка, калорий, отдельных микронутриентов, а также гипоксию и анемию у плода в процессе вынашивания беременности [13]. Задержка развития происходит в результате недостаточного для адекватного роста плода поступления кислорода и нутриентов, в т.ч. и по причине изменений сосудов, ведущих к плаценте.

СЗРП и ЗВУР может привести к целому спектру перинатальных осложнений, включая внутриутробную гибель плода, асфиксию, аспирацию околоплодных вод, содержащих меконий, повышение частоты операций кесарева сечения. Хотя долгое время считалось, что стресс, который переживают плоды с СЗРП, приводит к раннему созреванию, что снижает перинатальную заболеваемость у недоношенных с ЗВУР по сравнению с новорожденными с нормальным физическим развитием при рождении. I. M. Bernstein и др. исследовали этот вопрос, идентифицировав почти 20 000 новорожденных белых или афроамериканцев из 196 центров, которые родились без серьезных аномалий, и выявили повышение рисков у недоношенных с ЗВУР. По данным указанных авторов, относительный риск (ОР) смерти составил 2,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,31–3,33; ОР респираторного дистресс-синдрома — 1,19; 95% ДИ 1,03–1,29; ОР внутрижелудочкового кровоизлияния 1,13; 95% ДИ 0,99–1,29; ОР тяжелого кровотечения 1,27; 95% ДИ 0,98–1,59; ОР некротизирующего энтероколита 1,27; 95% ДИ 1,05–1,53 [14]. Дальнейшие исследования, в том числе и отечественные, подтвердили ранее представленные данные [15, 16].

### **Особенности гомеостаза плода/ребенка при задержке внутриутробного развития**

Состав тела и его изменения в разные периоды жизни отражают пластичность развития человека в условиях изменяющейся окружающей среды. Распределение энергии для роста различных тканей отражает адаптивное изменение жировой ткани, мышечной массы и других составляющих в течение роста и развития организма человека. Центильные таблицы, используемые для оценки параметров физического развития, не позволяют оценить долю жира и тощей массы в организме человека. Применение неинвазивной воздушзамещающей плетизмографии показало отличие состава тела у детей, родившихся с ЗВУР. Оценка взаимосвязи антропометрических индексов и состава тела проводилась с использованием той же популяции, что и шкалы INTERGROWTH-21<sup>st</sup>. Доношенные новорожденные, малые к сроку гестации, были в среднем на 680 г легче детей, соответствующих сроку гестации, из этих 680 г 27% за счет жировой массы и 73% за счет тощей массы [17]. Отдельную группу детей составляют недоношенные новорожденные с ЗВУР. Известно, что у них отмечается изначально меньшая доля жира в организме и быстрая прибавка объема жировой массы в неонатальном периоде, что может являться неблагоприятным признаком дальнейшего развития и состояния здоровья. Оценка изменения состава тела позволяет своевременно корректировать питание новорожденному [18].

Дети, родившиеся с ЗВУР, находятся в группе повышенного риска развития таких неонатальных осложнений, как гипотермия, гипогликемия, гипокальциемия, высокая вязкость крови (полицитемия), желтуха, некротический энтероколит (НЭК), тромбоцитопения и почечная недостаточность [2]. У маловесных недоношенных повышен риск формирования тяжелых форм бронхолегочной дисплазии [19].

Ряд исследователей в своих результатах демонстрируют большую частоту неонатальных инфекционных заболеваний, включая сепсис, среди детей, родившихся с ЗВУР [20, 21]. Около 75% детей с ЗВУР имеют признаки энтеральной недостаточности. Так, панкреатическая недостаточность выявляется у 50% детей, родившихся с ЗВУР, били-

арная недостаточность и колидистальный синдром — у 25% [22]. Вследствие нарушения брыжеечного кровотока в кишечной стенке и незрелости барьерной функции кишечника создаются предпосылки для развития НЭК, манифестация которого подразумевает под собой необходимость проведения энтеральной паузы, длительную антибактериальную терапию, замедление темпов наращивания объема энтерального кормления [23, 24]. К нарушению формирования нормальной микробиоты у детей с ЗВУР приводят такие причины, как высокая частота оперативных родов (кесарева сечения), отсроченное прикладывание к груди, нахождение ребенка в палате интенсивной терапии или отделении реанимации, низкий процент использования грудного молока при энтеральном вскармливании. Формируется порочный круг — нутритивная недостаточность влияет на развитие дисбиоза, который, в свою очередь, способствует нарушениям усвоения компонентов питания [25]. Кроме того, изменение индекса катаболизма белка, рассчитываемого как отношение содержания в крови  $\alpha_1$ -антитрипсина к концентрации трансферрина, выявляемое у детей с ЗВУР, свидетельствует о катаболической направленности белкового обмена на фоне снижения интенсивности его синтеза [26]. У каждого пятого ребенка имеет место гипокальцемия, которая сочетается с повышением содержания паратормона и снижением концентрации кальцитонина, что коррелирует с тяжестью дефицита питания, нарушением метаболизма костной ткани и проявляется низкими темпами ремоделирования кости [27]. У недоношенных с ЗВУР значительно чаще диагностируется метаболическая болезнь костей в связи с нарушением транспорта фосфора при плацентарной недостаточности и длительным парентеральным питанием, как следствие, имеет место высокий риск переломов костей. У детей, родившихся с ЗВУР, выявляется дисбаланс и других микро- и макроэлементов. В частности, повышено содержание так называемых токсичных (Cu, Zn, Ni, Mn, Cr, Co, Sr) и малотоксичных (Al, Ca, Mg, Zr, Na) элементов, снижен запас железа [28]. Наряду с этим отмечено уменьшение размеров печени и истощение запасов гликогена [22]. Определяются более низкие значения кортизола

и отсутствие кортизолового всплеска в момент рождения, снижен уровень сывороточного альбумина, тироксин-связывающего преальбумина, трансферрина и ретинол-связывающего белка (особенно при гипотрофическом варианте ЗВУР) [28]. Нарушен также обмен фолиевой кислоты, которая участвует в качестве кофактора в большом количестве клеточных реакций, в их дифференцировке, жизнеобеспечении [29].

Таким образом, «полиорганность поражения» у ребенка, родившегося с ЗВУР, как доношенного, так и недоношенного, обусловлена особенностями реакций внутриутробного плода с СЗРП. В частности, при ограниченном резерве питания плод перераспределяет кровотоки для поддержания функции и развития жизненно важных органов: головного мозга (феномен «щажения» головного мозга), сердца, надпочечников с «обкрадыванием» костного мозга, мышц, легких, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек [2]. В связи с этим у детей, родившихся с ЗВУР, меньше число и объем нефронов, что является фактором риска развития почечной недостаточности и гломерулярной гипертензии. Гипоксия плода и повышенная сопротивляемость в сосудистом русле плаценты вызывают специфические нарушения в сердечно-сосудистой системе, способствуя снижению пролиферации клеток миокарда, что приводит к уменьшению толщины сердечной мышцы, эндотелиальной дисфункции, которая выявляется практически у всех детей с ЗВУР [30]. Все указанные нарушения оказывают существенное влияние на дальнейшее развитие ребенка и состояние здоровья в другие периоды жизни человека.

### **Отдаленные последствия недостаточности питания в периоде внутриутробного развития**

В настоящее время активно изучается связь между ростом, его отставанием и сохранением здоровья в течение последующей жизни человека, а у животных — между ростом и старением. Это новая область биологии, позволяющая иначе взглянуть на онтогенез, на формирование основ для последующего здоровья на ранних стадиях развития организма, а также на первичную профилактику заболе-

ваний [3]. Так, у детей, родившихся с ЗВУР, уже в раннем возрасте отмечена высокая частота кишечных инфекций, у каждого пятого ребенка медленно регрессируют последствия перинатальных поражений центральной нервной системы на первом году жизни. Такие дети в 2,4 раза чаще имеют признаки минимальных мозговых дисфункций, детский церебральный паралич, двигательные нарушения и когнитивные расстройства, 32% детей с тяжелой формой ЗВУР имеют проблемы при обучении и не могут окончить полный курс общеобразовательной школы [31]. Доля детей с хроническими заболеваниями легких составляет 74% при наличии ЗВУР и 49% — при ее отсутствии [19].

В настоящее время доказано, что недостаточное питание в период внутриутробного развития и рождение ребенка с низкой массой тела служат факторами риска развития многих болезней в трудоспособном и пожилом возрасте (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, инсулинорезистентный диабет, ожирение и др.) [32]. Также для данной категории людей типично длительное сохранение недостаточности питания, отставание в росте, нарушение памяти, поведения, развитие хронических заболеваний ЖКТ, почек, сердечно-сосудистой системы [33].

Дети, родившиеся с ЗВУР, попадают в категорию «Failure to thrive» (буквальный перевод данного понятия «отказ процветать») — англоязычный термин, означающий ряд ситуаций, при которых ребенок имеет очень скудные прибавки массы тела, а иногда и роста, и формирования нервно-психических навыков [34]. В русскоязычной медицинской литературе нет полного эквивалента этому термину, обычно это состояние относят к гипотрофии. Кроме того, изменения метаболизма и композиции тела у плода (в периоде внутриутробного развития) в последующем негативным образом влияют на репродуктивную функцию, деторождение и повышают риск рождения маловесного потомства [33].

### **Механизмы формирования последствий задержки внутриутробного развития плода**

Центральной идеей связи задержки внутриутробного развития с отдален-

ными последствиями является «программирование питанием» — широкая концепция, согласно которой стимул или повреждение в критический период раннего развития могут вызвать длительные или пожизненные эффекты [13]. Схематично влияние нарушений питания через эпигенетический путь регуляции развития организма человека на метаболизм может быть представлено следующим образом: нарушение внутриутробного питания запускает эпигенетический путь регуляции через экспрессию генов, метаболизм клеток и клеточную пролиферацию, что приводит к нарушению работы рецепторов, транспортных белков, ферментов, факторов роста, связывающих белки. Одновременно формируется измененная направленность сигналов адипоцитов в ответ на поступление нутриентов, изменяется активность ферментов, синтез белка, чувствительность рецепторов к гормонам (инсулину, лептину, гормону роста и др.) [27, 32]. По мнению P. D. Glukman и соавт., у ребенка, родившегося от неблагоприятно протекавшей беременности, неблагоприятная ситуация после рождения прогнозируется еще в периоде внутриутробного развития [35]. При этом организм выстраивает стратегию подготовки к выживанию, формирует «экономный фенотип» (по теории Р. Баркера): после рождения у этих детей маленький рост, ранний пубертатный период, изменение гормонального статуса, поведения, повышение резистентности к инсулину, склонность к накоплению жировой ткани [36].

В настоящее время результаты многочисленных исследований на животных показывают, что посредством изменения питания на ранней стадии развития или путем воздействия на программы роста (индивидуальные, начиная с внутриутробного развития) можно влиять на состояние организма в более позднем возрасте. При этом имеются в виду такие последствия, как ожирение, а также изменение артериального давления, метаболизма холестерина, резистентности к инсулину, развитие атеросклероза, состояние костной ткани, иммунной системы, способность к обучению, поведенческие особенности и продолжительность жизни в целом [3]. Наряду с этим продемонстрировано пока только на животных, что высокая белково-

вая нагрузка в питании не приводит к нарушению функции почек (у поросят с ЗВУР) [37].

Изучением влияния факторов питания на регуляцию и экспрессию генов, как известно, занимается «нутригеномика». На сегодняшний день, согласно разрабатываемой концепции, изменения в режиме питания, образе жизни, физической активности и факторах окружающей среды создают хронический стресс для клетки и ткани, значительно перегружая таким образом механизмы их восстановления с риском постоянных повреждений. Эта концепция, возможно, полностью изменит представление о том, как предотвратить ишемическую болезнь сердца или возникновение метаболического синдрома, поскольку отправная точка восприимчивости к болезни находится за годы, если не десятилетия, до возникновения первых симптомов. С пониманием молекулярных и эпигенетических механизмов эта концепция становится все более правдоподобной [38].

#### **Подходы к питанию детей с задержкой внутриутробного развития, с учетом дискуссионных аспектов**

В связи с особенностями функционирования ЖКТ, мочевыделительной системы, белкового, жирового и минерального обмена, у детей с ЗВУР формируется низкая толерантность к адекватному питанию, что требует от врача определенного профессионального искусства в разработке и организации программы персонализированного питания, особенно в один из критических периодов развития человека, в частности, на первом году жизни.

Согласно Национальной программе «Оптимизация вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» [39] рекомендуется при выборе диетотерапии у ребенка с гипотрофией, в т. ч. пренатальной, т. е. с ЗВУР, учитывать гестационный возраст на момент рождения, остроту, степень тяжести и характер основного заболевания, удовлетворить возрастные потребности ребенка в энергии, макро- и микронутриентах путем постепенного увеличения пищевой нагрузки, принимая во внимание толерантность ребенка к пище, а при гипотрофии (недостаточности питания) II–III степени постепенно пере-

ходить на высококалорийную/высокобелковую диету; регулярно фиксировать фактическое питание с расчетом «химического» состава суточного рациона по основным пищевым нутриентам и энергии; увеличивать частоту кормлений с преимущественным использованием грудного молока или специализированных легкоусвояемых продуктов, а в наиболее тяжелых случаях применять постоянное зондовое питание в сочетании с частичным парентеральным питанием.

Вместе с тем в центре внимания специалистов разного профиля, особенно нутрициологов, находится вопрос о том, каким образом эффективно использовать «окно возможностей», т. е. состояние метаболизма, когда организм испытывает острую нужду в питательных веществах, с целью влияния на состояние здоровья ребенка непосредственно после рождения и в долгосрочной перспективе. Нет никаких сомнений, что «золотым стандартом» вскармливания ребенка первых двух лет (особенно первого года жизни), в т. ч. родившихся с ЗВУР, является грудное молоко. Оно обеспечивает оптимальное физическое и нервно-психическое развитие младенца, а также оказывает долгосрочное протективное воздействие в отношении ряда заболеваний. Исследования последних лет показали, что продолжительное грудное вскармливание способно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, влияя на уровень артериального давления и холестерина так же, как и все профилактические меры, предпринимаемые в последующие годы [3]. Давно известно, что дети, вскармливаемые грудным молоком, реже болеют инфекционными и аллергическими заболеваниями. Грудное молоко препятствует развитию ожирения в последующем, так, в 2005 г. T. Harder и соавт. продемонстрировали «дозозависимый» эффект грудного молока на характер весовой кривой ребенка [40]. На каждый месяц увеличения продолжительности естественного вскармливания риск формирования у ребенка избыточной массы тела снижался на 4% [33]. При невозможности использования грудного молока рекомендуется использование адаптированных заменителей грудного молока, в том числе предназначенных для маловесных (недоношенных) детей. В качестве стартового продукта при тяжелом дефиците питания оправ-

данным является применение смесей на основе высокогидролизованного сывороточного белка, не содержащих лактозу, обогащенных среднецепочечными триглицеридами. Они обеспечивают максимальное усвоение питательных веществ в условиях значительного угнетения переваривающей и всасывающей способности ЖКТ [41].

В дальнейшем, при комбинации с продуктами для доношенных детей лучше выбирать смеси, обогащенные про- и пребиотиками, благоприятно влияющими на процессы пищеварения, преимущественно за счет нормализации состава микрофлоры кишечника, нуклеотидами, которые улучшают всасывание пищевых веществ и стимулируют иммунную систему ребенка [42], полиненасыщенными жирными кислотами, которые обладают противовоспалительным эффектом, препятствуют агрегации тромбоцитов, улучшают перфузию кишечника, повышают противоинфекционную активность иммунной системы [43]. При недостаточном обеспечении макронутриентами в связи с ограничением объема питания, обусловленным основным заболеванием, в рацион питания ребенка постепенно вводят высококалорийные продукты (формулы для недоношенных после выписки из стационара — *post-discharge formulas*), а также специализированные формулы смесей для энтерального питания детей, разрешенные в возрасте до одного года жизни. Результаты клинико-биохимических исследований свидетельствуют об удовлетворительной переносимости и выраженной клинической эффективности этих смесей у детей с различными патологическими состояниями (сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, перинатальными и органическими поражениями центральной нервной системы и др.), сопровождающимися недостаточностью питания. Назначение смеси позволяет существенно повысить энергетическую ценность и содержание нутриентов в рационе питания, оказывает положительное воздействие на антропометрические показатели у детей со сниженным нутритивным статусом и приводит к улучшению биохимических показателей, характеризующих метаболизм [44]. Обсуждается также вопрос о возможности введения адап-

тированных кисломолочных смесей в объеме до 1/2 от суточного.

Оптимальное наращивание объема энтерального кормления нередко затруднительно у детей с ЗВУР, особенно родившихся недоношенными, с очень и экстремально низкой массой тела, в связи с повышенной частотой дисфункций ЖКТ и риском развития некротического энтероколита новорожденных (НЭК). Использование продолжительного парентерального питания также может привести к осложнениям, связанным с длительным стоянием центрального венозного катетера, а также вредным эффектам голодания на ЖКТ — позднее введение кормления приводит к атрофии ворсинок и отсутствию образования гормонов и ферментов и может, напротив, повышать заболеваемость НЭК и удлинять сроки госпитализации [45]. Таким образом, организация питания детей, родившихся недоношенными и имеющими ЗВУР, представляет еще большие сложности. Современные подходы к энтеральному питанию недоношенных детей в России изложены в утвержденных федеральных клинических рекомендациях «Энтеральное вскармливание недоношенных» [46]. Рекомендуется стартовать с минимального трофического питания — для повышения моторики кишечника и развития соответствующей микрофлоры, сохранения целостности кишечного барьера и снижения риска развития инфекции. Клинические преимущества такого подхода к вскармливанию включают улучшение толерантности к молоку, больший постнатальный рост, снижение сепсиса и укорочение сроков госпитализации. В то же время темпы наращивания питания недоношенным детям до сих пор находятся в стадии обсуждения. Так, в Кохрейновском обзоре, опубликованном 30.08.2017 г., авторы делают вывод, что более медленные темпы наращивания энтерального питания (15–20 мл/кг), по сравнению с быстрыми (30–40 мл/кг), не профилактируют развитие НЭК и увеличивают риск инвазивной инфекции [47]. Тем не менее рекомендуется проявлять особую осторожность в расширении питания у детей, родившихся при сроке гестации менее 29 недель и с признаками ЗВУР [48]. Вскармливание недоношенных детей с ЗВУР, в отличие от вскармливания недоношенных без ЗВУР, рекомендуется проводить

с использованием максимально высоких допустимых доз белка и энергии, рассчитанных на фактическую массу тела, с учетом осложнений, свойственных этим детям, — высокой частоты нарушений углеводного обмена и дисфункций ЖКТ [15]. На втором этапе выхаживания недоношенные дети с ЗВУР и потерей массы тела свыше 15% от массы тела при рождении нуждаются в увеличении калорийности питания в неонатальном периоде до 130 ккал/кг/сут с целью обеспечения опережающих темпов роста, а также в контроле за калорийностью питания на амбулаторном этапе [49].

Вместе с тем, по мнению Д. В. Печкурова и соавт., изучавших особенности метаболизма детей, родившихся с ЗВУР, в настоящее время преобладают не экзо-, а эндогенные формы недостаточности питания. При этом патогенетической основой гипотрофии является не белково-энергетическое голодание, а нарушения метаболизма белка и энергетического баланса [26]. В этой связи питание, предусматривающее повышенную дотацию белка без учета особенностей обмена веществ, может оказаться небезопасным. Таким образом, при экстраполяции предложенной методики расчета питания на детей с ЗВУР и дефицитом массы тела II–III степени возникает ряд аспектов, которые нуждаются в обсуждении, в частности:

- Для недоношенных детей с ЗВУР темпы достижения полного объема энтерального питания еще ниже по сравнению с недоношенными того же гестационного возраста без ЗВУР — достаточным ли для этой категории младенцев будет использование исключительно грудного молока с его усилением фортификатором или требуются дополнительно специализированные продукты питания?
- Необходимо ли «усиление» грудного молока у поздних недоношенных и доношенных детей при отсутствии или недостаточных прибавках массы тела?
- Нужен ли перерасчет на фактический и долженствующий вес различных нутриентов? Это возможно только при проведении парентерального питания.
- Какие применять целевые значения белка, жира, углеводов, кало-

рий на кг/массы тела при расчете энтерального питания у доношенных детей с ЗВУР?

- Должна ли отличаться дотация электролитов и витаминов у детей с ЗВУР от принятых норм для детей того же гестационного возраста с нормальными массо-ростовыми показателями?

Несмотря на постоянные усовершенствования протоколов вскармливания, технологию «агрессивной» тактики парентерального питания и раннее начало энтерального кормления, обогащение грудного молока и использование специализированных адаптированных смесей для недоношенных детей, не удается исключить основной проблемы физического развития недоношенных детей и тем более родившихся с ЗВУР, в виде высокой частоты постнатальной гипотрофии [50]. По данным исследования, проведенного в НЦАГиП, у всех детей с массой тела при рождении менее 1500 г, родившихся с ЗВУР, к 36-й неделе постменструального возраста (или моменту выписки из стационара, если она происходила раньше) масса тела не достигала 10-го перцентиля по графику Фентона 2013 г. Однако до сих пор остается неясным, как интенсивно должны расти недоношенные дети с ЗВУР. Нормативные параметры постнатального увеличения массы тела, роста и окружности головы для них не установлены, а тактика вскармливания недоношенных детей с ЗВУР остается предметом дискуссий [51].

Таким образом, проблема сохраняющихся низких показателей физического развития у детей с ЗВУР по отношению к сверстникам не может быть решена только увеличением дотации питательных веществ, так как ни один из доступных на сегодня питательных субстратов не может нормализовать состояние эндокринной системы и компенсировать нарушенное внутриутробное программирование. Это является одной из причин очень осторожных высказываний в отношении усиленного вскармливания и рациональности обеспечения быстрого «догоняющего роста» у детей с ЗВУР [52].

В настоящее время имеются данные, подтверждающие, что риск развития последствий ЗВУР для детей с низкой массой тела при рождении не так велик до того момента, когда начинается неблагоприятное программи-

рование, т.е. проблему программирует не сам малый вес, а последующий быстрый скачок роста [3]. Более высокие массо-ростовые показатели в возрасте 6–18 месяцев у детей, родившихся с низкой массой тела, коррелируют с более высоким уровнем артериального давления в возрасте 30 лет и с более высоким показателем уровня проинсулина в плазме крови в возрасте 13–16 лет, т.е. являются фактором риска развития инсулинорезистентности и диабета 2 типа [32]. В этой связи тезис о том, что особенно важно предотвратить избыточные прибавки в массе тела после того, как ее дефицит будет восстановлен и данные физического развития сравниваются со средневозрастными, приобретает особую значимость.

Ряд исследователей придерживается мнения о вреде избыточного питания в первые недели жизни у детей с малой массой тела при рождении. С учетом особенностей функционирования ферментных систем, работы ЖКТ, мочевыделительной системы и риска развития в будущем метаболического синдрома, фазу «усиленного питания», вероятно, необходимо исключить из программы питания детей, родившихся с ЗВУР. Определяя потребность в энергии и макронутриентах, при расчете питания следует использовать нормативы, разработанные для данного срока гестации, а не для данной массы тела. Так, доношенный ребенок с ЗВУР должен получать белок и калории в таком же количестве, как и здоровый ребенок: 110–150 ккал/кг/сут, белок — 1,8–2,0 г/кг/сут [53]. Есть также и мнение о том, что допустимым считается набор веса, соответствующий 3-му перцентилю [54].

Таким образом, необходимость коррекции нутритивного статуса ребенка, родившегося с ЗВУР, несомненна. Однако до настоящего времени окончательно не определена в целом степень «пищевой» нагрузки у детей с различной степенью и вариантом ЗВУР, особенно у недоношенных детей. Вероятно, ответы на поставленные вопросы и дискуссионные аспекты будут представлены в обновленной Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года (в 2019 г.), находящейся в настоящее время в разработке у ведущих специалистов по вопросам питания в Российской Федерации.

## Об опыте организации питания детей, родившихся с ЗВУР и нутритивным дефицитом

При условии переносимости молочного белка у детей с неотягощенным аллергическим анамнезом среди адаптированных заменителей грудного молока в случаях его отсутствия, хорошо зарекомендовала себя смесь для питания на основе козьего молока Кабрита Голд 1 [55, 56]. Еще в 1900 г. Парижская академия медицинских наук признала козье молоко высокодиетическим продуктом и рекомендовала его для питания ослабленных детей и взрослых [55]. Из установленных преимуществ смеси на основе козьего молока в сравнении с формулами на основе коровьего молока можно отметить лучшую усвояемость жира, исчезновение кишечных колик, оптимальную динамику массы тела [55]. Указанная смесь является наиболее сбалансированным заменителем грудного молока, полученным на основе козьего молока, что определяется особенностями ее состава: это прежде всего сывороточная формула, а в казеиновой ее фракции доминирует  $\beta$ -казеин (известно, что  $\alpha$ - $s_1$ -казеин определяет уровень коагуляции белка), и поэтому белок козьего молока образует мягкий, легко перевариваемый сгусток в желудке, подобный сгустку белка грудного молока [41]. Она содержит сывороточный  $\alpha$ -лактальбумин, имеет малый размер жировых глобул и содержание белка 1,5 г/100 мли. В состав жирового компонента смеси (1-я, 2-я, 3-я формулы) включен липидный комплекс DigestX с высоким содержанием в молекуле глицерола пальмитиновой кислоты в sn-2-позиции (42%), аналогично грудному молоку. Этот комплекс способствует улучшению усвоения жира путем уменьшения экскреции жирных кислот с калом, а также улучшению усвоения кальция в результате снижения экскреции кальция с калом. В смесях содержатся пребиотики (галакто- и фруктоолигосахариды) и пробиотики (бифидобактерии BB12), нуклеотиды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, витамины, макро- и микронутриенты.

В связи с вышеизложенным представляем собственный опыт применения данной смеси. По нашему мнению, особенности состава этой смеси позволяют рассматривать ее в качестве возможного предпочтительного продукта для доношенных детей, родившихся

с ЗВУР, и детей раннего возраста с умеренным дефицитом питания.

На базе Государственной Новосибирской областной клинической больницы было проведено исследование, в рамках которого была осуществлена клиничко-лабораторная оценка переносимости указанной смеси у детей периода новорожденности и раннего возраста (первых 3 месяцев жизни), в том числе родившихся с ЗВУР. Анализировали динамику массы тела, переносимость смеси (наличие/отсутствие диспепсических проявлений, функциональных нарушений ЖКТ, аллергических реакций, динамику биохимических показателей — уровня общего белка, альбумина, мочевины, а также показатели гемограммы и общего анализа мочи). При рандомизации группы исследования критериями исключения считали недоношенность, критическое и тяжелое состояние детей, наличие механической и динамической кишечной непроходимости, лактазной недостаточности, некротический энтероколит, врожденные пороки развития ЖКТ, наследственные болезни обмена веществ, непереносимость белков коровьего молока. Исследование было проспективным наблюдательным, с обязательным оформлением информированного согласия матерей.

На момент формирования группы все дети находились в отделении патологии новорожденных на стадии реконвалесценции различных соматических заболеваний, на совместном посту с матерью, на искусственном вскармливании в связи с отсутствием грудного молока у их матерей. Дети имели стабильную прибавку в массе тела, усваивали полный объем энтерального питания и не нуждались в назначении лечебных смесей. Исследование продолжалось 3 месяца, длительность приема смеси для каждого ребенка составила от 10 дней до 3 недель (в среднем 16 дней). Оценку переносимости и эффективности продукта осуществляли по динамике состояния больного и критериям, занесенным в протокол наблюдения. Проводилась оценка динамики массы тела (среднесуточные прибавки), функции ЖКТ (наличие и степень выраженности срыгиваний, метеоризма, расстройств стула и характеристики копрограммы), биохимических показателей крови (не менее 1 раза в неделю). Все показатели сравнивали с исходными значениями. В исследо-

вание были включены 45 детей, родившихся при сроке гестации 38–41 неделя. При рождении 10 (22%) детей имели признаки ЗВУР I–II степени (преимущественно гипотрофический вариант), у 11 (24%) детей имелись признаки постнатальной гипотрофии I степени. Исходно (до начала исследования) пациенты получали базовые смеси на основе сывороточных белков коровьего молока.

Все дети в исследуемой группе имели удовлетворительную переносимость «изучаемой» смеси, отрицательной динамики по состоянию нутритивного статуса, функций ЖКТ, а также развитию аллергических реакций не зарегистрировано.

Дисфункция ЖКТ в виде выраженного метеоризма была зарегистрирована у 7 (15,5%) детей в момент перехода на смесь Кабрита Голд 1. В динамике к концу первой недели эта симптоматика сохранялась у 5 детей. При этом отмечено уменьшение степени выраженности данного симптома и его купирование на второй неделе приема смеси, когда объем потребляемого продукта увеличился в среднем в 1,3 раза. Следует отметить, что до перехода на смесь на основе козьего молока дети нуждались в назначении прокинетики и препаратов, содержащих симетикон, но уже к концу первой недели ее приема указанные средства были отменены. Значимых нарушений консистенции и регулярности стула у детей не отмечено. Исходно, до начала приема изучаемой смеси, у 12 детей имелись срыгивания на 1–2 балла по шкале оценки интенсивности срыгиваний [57], которые купировались на второй неделе приема смеси. При оценке результатов биохимического анализа крови не установлено отклонений изучаемых показателей от нормативных значений (исходный уровень значений показателей также находился в пределах нормы). Содержание мочевины не превысило верхней границы нормы ни в одном случае, также не отмечалось снижения данного показателя ниже контрольных значений. Отклонений в общем анализе мочи, свидетельствующих о почечной дисфункции, не определялось.

Следует отдельно остановиться на характеристике детей с состоянием гипотрофии в постнатальном периоде и исходно имевших дефицит питания, то есть родившихся с при-

знаками ЗВУР I–II степени. Таких детей из всей группы исследования в общей сложности было 21 (46,6%). Именно наличие указанных состояний послужило основанием смены питания для данной категории пациентов, поскольку прибавки в массу тела не были удовлетворительными при использовании базовых смесей на основе сывороточных белков коровьего молока. В частности, до момента назначения смеси на основе козьего молока среднесуточная прибавка массы тела у детей несколько отличалась от средних значений по группе и на предшествующей исследованию неделе составила (также по средним значениям) не более 15 г. Уже к концу первой недели приема изучаемой смеси среднесуточная прибавка массы тела у детей этой подгруппы увеличилась до 25 г, а к концу 2-й недели — до 35 г. Необходимо отметить, что описанные выше признаки гастроинтестинальной дисфункции до начала исследования имели место именно среди детей с гипотрофией и ЗВУР.

При опросе матерей относительно толерантности детей к питанию и комфортности в поведении детей были получены положительные отзывы.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что молочная смесь на основе козьего молока Кабрита Голд 1 характеризуется хорошей переносимостью при использовании в качестве основного продукта питания у детей, начиная с периода новорожденности. Смесь формирует адекватный «нутритивный статус», обеспечивая стабильную прибавку в массе тела, положительные изменения значений показателей белкового обмена. Кроме того, она оказывает определенный «лечебный» эффект при наличии у детей с дефицитом питания I степени функциональных расстройств питания в виде метеоризма, срыгиваний. У детей с умеренным дефицитом питания и постнатальной гипотрофией I степени отмечена отчетливая положительная динамика в нутритивном статусе в сравнении с показателями при использовании формул на основе сывороточных белков коровьего молока.

## Заключение

Задача клинициста при работе с детьми, родившимися с низкой массой тела и/или имеющими в анамнезе

ЗВУР, состоит в своевременном выявлении дефицита питания еще в период внутриутробного развития и далее после рождения, включая детей, родившихся преждевременно. Следует помнить, что здоровье детей с ЗВУР находится под угрозой и нуждается в надлежащей поддержке. Эта задача включает в себя также идентификацию небольшой, но здоровой группы детей, имеющих конституциональные особенности роста, для того, чтобы избежать причинения «ятрогенного вреда» неоправданными медицинскими вмешательствами [2]. С другой стороны, детям с ЗВУР необходимо комплексное медицинское сопровождение, включая в тяжелых случаях пребывание в отделении реанимации, они нуждаются в поддержке терморегуляции, гомеостаза, решении проблем обеспечения нутриентами. Идеальным продуктом питания для них является грудное молоко, но для обеспечения высоких потребностей в питательных веществах может потребоваться его фортификация (исключительно по медицинским показаниям) и использование специализированных продуктов питания [58]. Часто развивающееся у данной категории пациентов состояние, обозначаемое как «Failure to thrive» («отказ процветать»), ассоциируется с нарушением иммунной функции, ростом заболеваемости, тяжестью инфекционных болезней (особенно диареи и пневмонии), повышенной смертностью в возрасте до 5 лет [34]. В связи с этим достижение нормальной траектории роста имеет решающее значение в целях содействия «краткосрочному» здоровью и выживанию младенцев. Необходим компромисс между долго- и краткосрочными последствиями быстрого начала роста и понимание того, что подход к планированию питания должен быть индивидуальным, персонифицированным. По мнению А. Лукас с соавт., требуются дальнейшие исследования и разработка критериев достаточности питания для детей с ЗВУР [3]. Пока не достигнута единая позиция, в частности, по вопросу о том, какие показатели считать должностными для детей, рожденных с ЗВУР. По имеющимся таблицам оценки физического развития нельзя определить «желаемый» показатель с учетом последствий для здоровья. Такие таблицы не содержат ранжирования траекто-

рий индивидуального роста в зависимости от риска сердечно-сосудистых заболеваний или замедления темпов прироста окружности головы в зависимости от последующего когнитивного потенциала. Также пока мало известно о том, какие именно аспекты роста и связанного с ним состава тела наилучшим образом позволяют предсказать уровень здоровья в дальнейшем [3]. ■

*Статья написана при финансовой поддержке компании «Хипрока Нутришн Ист Лимитед».*

#### Литература

- Hirst J., Villar J., Kennedy S., Bhutta Z. Being born stunted and/or wasted need not be inevitable/International Pediatric Association Newsletter Year 2015. Vol. 10; Issue 1: 9–14.
- Ross M. G., Smith C. V. Fetal Growth Restriction. Update 2018. <http://emedicine.medscape.com/article/261226-overview>. [Accessed 22 July, 2018].
- Lukas A., Makrides M., Ziegler E. Importance of growth for health and development. Nestle Nutr. Inst. Workshop Series Pediatr. Program. 2010; 65: 251 p.
- Levine T. A., Grunau R. E., McAuliffe F. M. et al. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review // Pediatrics. 2015. Vol. 135, № 1. P. 126–141. DOI: 10.1542/peds.2014–1143.
- Савельева Г. М., Шалина Р. И., Панина О. Б., Курцер М. А. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 479 с.
- Василькова Н. Ю. Особенности нарушений роста у детей с наследственной патологией. Автореф. дис. ... к.м.н. Новосибирск, 2004. 18 с.
- Горбань Т. С., Дегтярева М. В., Бабак О. А. и др. Особенности течения неонатального периода у недоношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Вопр. практ. педиатрии. 2011. Т. 6, № 6. С. 8–13.
- Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.11.2017 № 15–2/10/2–8090 «О направлении методических рекомендаций «Оценка физического развития детей и подростков».
- Стандартные показатели ВОЗ в области развития ребенка: методы и разработки [Электронный ресурс]. Группа ВОЗ по многофокусному исследованию эталонов роста // Acta Paediatrica. 2006. Vol. 95, Suppl. 450. P. 76–85. Режим доступа: [http://www.who.int/childgrowth/standards/acta\\_paediatrica2006\\_suppl450\\_pp76\\_85\\_rus.pdf](http://www.who.int/childgrowth/standards/acta_paediatrica2006_suppl450_pp76_85_rus.pdf).
- Tanis R. Fenton. A new fetal-infant growth chart for preterm infants developed through a meta-analysis of published reference studies // BMC Pediatrics. 2003, p. 5–10.
- Villar J., Giuliani F., Bhutta Z. A., Bertino E., Ohuma E. O., Ismail L. C. et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21 st Project // Lancet Glob Health. 2015, 3 (11): e681–e691. DOI: 10.1016/S2214–109 X (15)00163–1.
- Victoria C. G., Villar J., Barros F. C., Bertino E., Noble J. A., Purwar M. et al. Anthropometric characterization of impaired fetal growth: risk factors for and prognosis of newborns with stunting or wasting // JAMA Pediatr. 2015, 169 (7): e151431. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.1431.
- Нетребенко О. К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11 (6): 58–64.
- Bernstein I. M., Horbar J. D., Badger G. J. et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network // Am J Obstet Gynecol. 2000, Jan. 182 (1 Pt 1): 198–206. DOI: 10.1016/S0002–9378 (00)70513–8.
- Кириллова Е. А. Особенности раннего физического и стато-моторного развития недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития. Дисс. ... к. м.н., 2017. 146 с.
- Близнецова Е. А., Антонова Л. К., Кулакова Н. И. Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 83–88.
- Villar J., Puglia F., Fenton T., Cheikh Ismail L., Staines-Urias E., Giuliani F. et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the Newborn Body Composition Study of the INTERGROWTH-21 st Project Pediatr Res 2017.
- Okada T., Takahashi S., Nagano N., Yoshikawa K., Usukura Y. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small for-gestational-age infants: implications of catch-up fat // HosonoPediatr Res. 2015, Jan; 77 (1–2): 136–142. DOI:10.1038/pr.2014.164.
- Eriksson L., Haglund B., Odland V., Altman M., Ewald U., Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia // Acta Paediatrica. 2015; 104 (3): 259–263. DOI: 10.1111/apa.12888.
- Weisz B., Hogen L., Yinon Y., Gindes L., Shrim A., Simchen M. et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective IUGR compared with uncomplicated monochorionic twins. Twin Res Hum Genet Off // J Int Soc Twin Stud. 2011; 14: 457–462. DOI: 10.1375/twin.14.5.457.

21. *Damodaram M., Story L., Kulinskaya E., Rutherford M., Kumar S.* Early adverse perinatal complications in preterm growth — restricted fetuses // *J Obstet Gynaecol.* 2011; 51: 204–209. DOI: 10.1111/j.1479–828 X.2011.01299.x.
22. *Ни А. Н., Фадеева Т. Ю., Быкова О. Г.* Нутритивный статус детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития // *Вопросы детской диетологии.* 2011; 4: 9–13.
23. *Bozzetti V., Tagliabue P. E.* Enteral feeding of intrauterine growth restriction preterm infants: theoretical risks and practical implications // *Pediatr Med Chir.* 2017, Jun 28; 39 (2): 160. DOI: 10.4081/pmc.2017.160.
24. *Isabelle M. C. Ree, Vivianne E. H. J., Smits-Wintjens, Esther G. J., Rijntjes-Jacobs, Iris C. M., Pelsma, Sylke J., Steggerda Frans J., Walther Enrico Lopriore.* Necrotizing Enterocolitis in Small — for — Gestational — Age Neonates: A Matched Case–Control Study // *Neonatology.* 2014; 105: 74–78. DOI: 0.1159/000356033.
25. *Tidjani Alou M., Lagier J. C., Raoult D.* Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders // *Human Microbiome Journal.* 2016; 1: 3–11. DOI: 10.1016/j.humic.2016.09.001.
26. *Печкуров Д. В., Володина Н. А., Лунатова Е. С.* Содержание  $\alpha$ 1-антитрипсина и трансферина в сыворотке крови детей раннего возраста с гипотрофией // *Педиатрия.* 2011; 90: 43–47.
27. *Щеплягина Л. В., Нетребенко О. К.* Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка на разных этапах онтогенеза (теоретические и практические вопросы) // *Лечение и профилактика.* 2012; 1 (2): 7–15.
28. *Фадеева Т. Ю.* Клинико-функциональные особенности развития плода и новорожденного с задержкой внутриутробного развития. Автореф. дис. ... к.м.н. Владивосток, 2012. 23 с.
29. *Ни А. Н., Фадеева Т. Ю., Васильева Т. Г., Зернова Е. С., Шишацкая С. Н.* Патогенетические аспекты нарушения обмена фолиевой кислоты при задержке внутриутробного развития плода // *Современные проблемы науки и образования.* 2016. № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24187> (дата обращения: 15.08.2018).
30. *Giussani D. A., Niu Y., Herrera E. A., Richter H. G., Camm E. J., Thakor A. S., Kane A. D., Hansell J. A., Brain K. L., Skeffington K. L., Itani N., Wooding F. B., Cross C. M., Allison B. J.* Heart disease link to fetal hypoxia and oxidative stress // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 814: 77–87. DOI: 10.1007/978–1-4939–1031–1\_7.
31. *Платовская Д. В.* Дети с задержкой внутриутробного развития: ранняя гормональная адаптация и клинико-психологические особенности. Автореф. дис. ... к.м.н. Воронеж, 2011. 24 с
32. *Нетребенко О. К.* Младенческие истоки хронических неинфекционных заболеваний: сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания // *Педиатрия.* 2014. Т. 93, № 5. С. 109–117.
33. *Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Суркова Е. Н.* Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей. Уч. пос. для врачей. М., 2011. С. 13–14.
34. *Sirotnak A. P., Pataki C.* Failure to Thrive Updated: Apr 21, 2017 <https://emedicine.medscape.com/article/915575> [Accessed 25 July, 2018].
35. *Gluckman P. D., Hanson M. A., Low F. M.* The role of developmental plasticity and epigenetics in human health // *Birth Defects Res. C Embrio Today.* 2011; 93: 12–18. DOI: 10.1002/bdrc.20198.
36. *Barker D. J.* The developmental origins of chronic adult disease // *Acta Paediatr.* 2004; 93 (Suppl.): 26–33. DOI: 10.1111/j.1651–2227.2004.tb00236.x.
37. *Boubred F., Jamin A., Buffat C., Daniel L., Borel P., Boudry G., Le Huëron-Luron I., Simeoni U.* Neonatal high protein intake enhances neonatal growth without significant adverse renal effects in spontaneous IUGR piglets // *Physiol Rep.* 2017, May; 5 (10). pii: e13296. DOI: 10.14814/phy2.13296.
38. *Frank M. Ruumelle F. M., Garnier-Lengliné H.* Why Are Genetics Important for Nutrition? Lessons from Epigenetic Research // *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 60 (Suppl. 3): 38–43.
39. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / Под ред. А. А. Баранова, В. А. Тутельяна. М., 2010. 68 с.
40. *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. DOI: 10.1093/aje/kwi222.
41. *Скворцова В. А., Нетребенко О. К., Боровик Т. Э.* Нарушения питания у детей раннего возраста // *Лечащий Врач.* 2011; 1: 36–41.
42. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей / Под ред. проф. Т. Э. Боровик, проф. К. С. Ладодо. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. 720 с.: ил.
43. *Calder P. C.* S-3 fatty acid, inflammation and immunity-relevance to postsurgical and critically ill patients // *Lipids.* 2004; 39: 1147–1161.
44. *Скворцова В. А., Боровик Т. Э., Баканов М. И.* и др. Нарушения питания у детей раннего возраста и возможности их коррекции // *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 10 (4): 119–125.
45. *Schutzman D. L., Porat R., Salvador A., Janeczko M.* Neonatal nutrition: a brief review // *World J Pediatr.* 2008; 4: 248–253. DOI: 10.1007/s12519–008–0046–2.
46. Энтeральное вскармливание недоношенных. Клинические рекомендации. М., 2015. 28 с.
47. *Oddie S. J., Young L., McGuire W.* Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017, Issue 8. Art. № CD001241. DOI: 10.1002/14651858.CD001241.pub7.
48. *Kempley S., Gupta N., Linsell L.* et al. Feeding infants below 29 weeks' gestation with abnormal antenatal Doppler: analysis from a randomised trial // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99: 6–11.
49. *Халецкая О. В., Сулова М. А., Яцышина Е. Е., Федорина Н. А.* Подходы по оптимизации питания и физического развития у недоношенных новорожденных на втором этапе выхаживания // *Медицинский альманах.* 2018, № 3 (54), с. 42–44.
50. *Рюмина И. И., Нароган М. В., Грошева Е. В., Дегтярева А. В.* Трудные вопросы энтерального вскармливания недоношенных детей // *Доктор.Ру.* 2014. № 3 (91). С. 12–17.
51. *Descamps Olivier S., Eric T., Pierre-Francois G.* Does FTO have a paradoxical effect in fetal life? // *BMC Genetics.* 2014; 15: 145. DOI: 10.1186/s12863–014–0145–0.
52. *Henriksson P., Eriksson B., Forsum E., Löf M.* Gestational weight gain according to Institute of Medicine recommendations in relation to infant size and body composition // *Pediatr Obes.* 2015, Oct; 10 (5): 388–394. DOI: 10.1111/jipo.276.
53. Неонатология. Том 1. Детские болезни. Учебник / Под ред. Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной, А. И. Чубаровой. М.: Династия, 2011. С. 79.
54. *Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г.* Неонатология. Практические рекомендации. М.: Медицинская литература, 2011. С. 153.
55. *Боровик Т. Э., Семенова Н. Н., Лукоянова О. Л.* и др. К вопросу о возможности использования козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании // *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (1): 8–10.
56. *Juarez M., Ramos M.* Physico-chemical characteristics of goat milk as distinct from those of cow's milk // *Int. Dairy Fed. Buffi.* 1986; 202: 54–67.
57. *Vandenplas Y.* The diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in infants and children // *Ann. Med.* 1993; 25 (4): 323–328. Review. PubMed. PMID: 8217096.
58. *Carducci B., Bhutta Z.* Care of the growth-restricted newborn // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018, May; 49: 103–116. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.003.

