

ФГБОУ ВО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ОВЧИННИКОВА ТАТЬЯНА ВИТАЛЬЕВНА

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ВСКАРМЛИВАНИЯ МАЛОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ
С УЧЕТОМ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ,
БИОХИМИЧЕСКИХ И НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ,
ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИТАНИЯ
В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ**

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Т.Е. ТАРАНУШЕНКО
Научный консультант:
доктор биологических наук,
доцент О.Л. ЛОПАТИНА

Красноярск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ВСКАРМЛИВАНИЯ МАЛОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ВСКАРМЛИВАНИЯ С ОЦЕНКОЙ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИТАНИЯ НА ОСНОВАНИИ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ, БИОХИМИЧЕСКИХ И НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ (литературный обзор).....	16
1.1. Медико-социальные аспекты выхаживания недоношенных детей	16
1.2. Факторы риска преждевременных родов	21
1.3. Оценка физического развития недоношенных новорожденных.....	24
1.4. Особенности раннего неонатального периода у недоношенных	27
1.5. Особенности вскармливания недоношенных детей.....	30
1.6. Грудное вскармливание во влиянии на социальное поведение в отдаленные периоды онтогенеза: эффекты окситоцина.....	36
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Объект и дизайн исследования.....	44
2.2. Оценка эффективности питания обследуемых детей.....	46
2.3. Антропометрия и калиперометрия.....	46
2.4. Методы статистической обработки данных.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
3.1. Особенности материнского анамнеза у недоношенных	

новорожденных.....	51
3.2. Интранатальный период у недоношенных детей, родившихся с очень низкой и низкой массой тела при рождении	58
3.3. Характеристика раннего неонатального периода недоношенных детей с очень низкой и низкой массой тела на различных видах вскармливания	61
3.4. Динамика антропометрических показателей недоношенных детей на различных видах вскармливания.....	65
3.5. Динамика результатов калиперометрии у недоношенных детей с ОНМТ и НМТ.....	78
3.6. Анализ нутритивного статуса по результатам гематологических показателей.....	86
3.7. Показатели уровня окситоцина у новорожденных детей с учетом вида вскармливания.....	99
3.7.1 Анализ уровня окситоцина в грудном молоке матерей недоношенных и доношенных новорожденных	99
3.7.2 Сравнительная оценка уровня ОХТ в плазме крови у недоношенных и доношенных новорожденных на различных видах вскармливания.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ.....	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138

ВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преждевременные роды (ПР) являются одной из наиболее сложных проблем перинатологии и сопряжены с высоким риском возможных осложнений, значительными прямыми и косвенными затратами на различные вмешательства (обеспечение тепла, поддержка грудного вскармливания, медицинская помощь в случае инфекций и трудностей с дыханием и т. д.) и последующую реабилитацию. Частота родов на ранних сроках беременности (от 22 нед. до 36 нед. 6 дней) в мире варьирует от 5 до 18% и практически остается на одном уровне, даже в странах с высоким уровнем жизни [7, 9, 44, 124].

В РФ ежегодно рождается около 120 тысяч недоношенных детей, чем обусловлен уровень ранней неонатальной и младенческой смертности [6, 9, 98].

Согласно последнему докладу ЮНИСЕФ и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год около 15 миллионов детей рождаются недоношенными, маловесными или больными, требующими специализированной помощи [44, 45].

Во всем мире преждевременные роды являются основной причиной смерти детей в возрасте до пяти лет. В 2017 г. около 2,5 миллионов новорожденных погибли, почти две трети умерших младенцев были недоношенными. Важно, что, когда такие дети выживают, многие из них страдают от хронических болезней или задержки развития, около 1 миллиона выживших маловесных и больных новорожденных становятся пожизненными инвалидами, имеют трудности в обучении, а также проблемы со зрением и слухом. В регионах России статистика по недоношенным детям неоднозначна, около 10% от всех беременностей заканчиваются преждевременными родами, и с каждым годом к этому показателю добавляется еще один процент. Показатели выживаемости недоношенных детей различны: в странах с низким уровнем дохода половина детей,

рождаемых на сроке до 32 недель беременности (на два месяца раньше) умирает из-за отсутствия реально осуществимых и эффективных мер вмешательств, в том числе таких как поддержка грудного вскармливания и организация правильного питания при недостатке или отсутствия материнского молока [135, 137, 141].

Особая значимость фактора питания в грудном возрасте обусловлена бурно протекающими процессами роста и развития ребенка, формированием и становлением органов и систем, совершенствованием их функций. От адекватности питания ребенка на первом году жизни зависит состояние его здоровья не только в неонатальном периоде, но и на протяжении всей жизни [6, 8, 60, 63, 114, 123, 127, 162].

Вместе с тем, на основании известных литературных данных нельзя признать решенной проблему оптимального питания детей с очень низкой и низкой массой тела при рождении на различных видах вскармливания. Дополнительного изучения требуют вопросы о предикторах преждевременных родов (актуализация управляемых факторов риска), особенностях интранатального периода с позиции адекватной стабилизации состояния новорожденного и обеспечения оптимальных условий выхаживания (при которых питание имеет исключительное значение), значимости антропометрических и биохимических показателей в динамической оценке нутритивного статуса на этапе раннего неонатального периода, а также новых представлений о составе грудного молока, в частности, содержания гормона окситоцина и сопоставления уровней данного нейропептида в плазме новорожденных на различных видах вскармливания.

Степень разработанности темы исследования

Совершенствование мер по улучшению питания маловесных детей (разработка и создание новых специализированных адаптированных смесей, обогатителей грудного молока) направлено на соматическое благополучие, снижение неонатальной и младенческой смертности, а также на улучшение

состояния здоровья ребенка в долгосрочной перспективе.

За последние годы подходы к вскармливанию недоношенных детей существенно изменились, появились новые знания о становлении кишечного микробиоценоза, нарушенном всасывании и предрасположенности к тяжелому поражению кишечника с воспалением и некрозом кишечной стенки (некротизирующий энтероколит), а также об особенностях барьерной функции и патологической проницаемости кишечника, сниженном местном иммунитете, ослабленной моторной и секреторной активности желудочно-кишечного тракта у новорожденных, родившихся раньше срока. Указанные проблемы во многом сопряжены с вопросами питания, что определяет необходимость получения новых знаний по пищевой толерантности в неонатальном периоде.

Дискуссионной остается тема выбора способа кормления, который зависит от материнского здоровья, тяжести состояния ребенка, массы тела при рождении, срока гестации и других факторов. Национальная программа по оптимизации вскармливания детей предлагает решения этой проблемы, однако работы, посвященные различным видам вскармливания новорожденных (особенно недоношенных детей с ОНМТ и НМТ), немногочисленны, разноречивы, ориентированы на разные способы (преимущественно данные антропометрии) и контрольные точки в оценке эффективности питания и, соответственно, нуждаются в продолжении.

Важно, что концепция оптимального питания детей, основанная на рутинных методах выявления нарушений нутритивного статуса и на знаниях современной нутрициологии с характеристикой основных видов обмена (белковый, жировой, углеводный), не в полной мере используется в практике динамического контроля за развитием недоношенного новорожденного, нередко неоднозначна и сложна в интерпретации (особенно вопросы метаболической оценки питания), требует дальнейшего изучения значимости грудного молока не только с позиции основных пищевых субстратов (белки, жиры, углеводы), но и биологически активных веществ, в

том числе окситоцина, который оказывает выраженное влияние как на кормящих матерей, усиливая выработку молока, так и на ребенка, выполняя функцию модулятора и стимулятора поведенческих реакций разного уровня, усиливая привязанность к родителям и доброжелательность к окружающим (при этом стремление к привязанности в детском возрасте относят к базовым потребностям и даже более приоритетным, чем пища). Высказывается мнение о том, что недоношенные дети, с рождения разлученные с матерью, или дети, родившиеся в тяжелом состоянии и получившие интенсивное лечение, не имеют нормального жизненного старта, не получают благоприятное представление о мире, не формируют доверие к этому миру и чувство любви к близким людям.

Кроме того, у недоношенных детей окситоцин имеет особое значение, т. к. в силу функциональной незрелости (в том числе эндокринной системы), данные биологически активные компоненты, поступающие к ребенку с грудным молоком, регулируют становление метаболических процессов, участвуют в поддержании энергетического баланса в организме, обеспечивают рост, дифференцировку и активность клеток всех тканей ребенка. Научные поиски по изучению содержащихся в грудном молоке биологически активных продуктов и их значения для детского организма относятся к важным, но малоизученным аспектам физиологии и медицины.

Оптимизация требований к оценке эффективности питания в неонатальном периоде и в первые месяцы жизни, а также важность персонифицированного подхода к выбору вскармливания (с учетом гестационного возраста, массы тела при рождении, особенностей ребенка и состояния лактации у матери и т. д.) определяют необходимость продолжения научных исследований с объективной оценкой современных технологий вскармливания недоношенных детей.

Цель исследования

Изучить ante- и интранатальный анамнез, особенности раннего неонатального периода, динамику наиболее значимых параметров

физического развития, клинических и лабораторных показателей детей, родившихся с очень низкой и низкой массой тела и находящихся на различных видах вскармливания, с решением вопроса об адекватности используемых технологий питания маловесных детей в условиях высокоспециализированного стационара, а также установить взаимосвязь перечисленных выше факторов с продукцией и уровнем окситоцина в грудном молоке кормящих женщин и в плазме новорожденных детей.

Задачи исследования

1. Оценить медико-социальный и акушерско-гинекологический анамнез матерей, родивших недоношенных детей с очень низкой и низкой массой тела при рождении.
2. Изучить особенности интранатального периода недоношенных детей с очень низкой и низкой массой тела при рождении.
3. Представить характеристику соматического статуса, динамику основных параметров физического развития (по данным антропометрии) и характер процессов жирового обмена (по данным калиперометрии) у недоношенных детей с очень низкой и низкой массой тела при рождении на различных видах вскармливания.
4. Провести анализ наиболее значимых биохимических показателей (общий белок, альбумин, мочевины, гликемия и т. д.), характеризующих нутритивный статус недоношенных детей на различных видах вскармливания.
5. Изучить уровень окситоцина в плазме крови и грудном молоке, сопоставить полученные значения с гестационным возрастом, видом родоразрешения, массой тела при рождении и отдельными биохимическими показателями и уточнить особенности гормоногенеза у новорожденных детей на различных видах вскармливания.
6. На основе полученного материала обсудить возможности оптимизации вскармливания маловесных детей в условиях КГБУЗ КККЦОМД Перинатального центра г. Красноярск.

Научная новизна исследования

1. Установлены наиболее значимые сведения материнского анамнеза, которые предрасполагают к преждевременным родам (наличие истмико-цервикальной недостаточности, угроза прерывания беременности во втором триместре), в отсутствие значимого вклада традиционно известных причин сокращения гестационного возраста ребенка (многоплодие, аномалии развития матки, эндокринопатии и т. д.).

2. Впервые по данным перинатальной клиники (3-й уровень оказания помощи) определена доля детей, нуждающихся в парентеральном питании в первые часы рождения (68 – 74% родившихся детей), что позволило обозначить значительную часть новорожденных с риском развития пищевой интолерантности и дисметаболических нарушений с возможными последствиями.

3. Впервые представлены особенности белкового обмена у детей с ОНМТ на искусственном вскармливании (повышение концентрации общего белка крови и альбумина крови, а также мочевины и креатинина), указывающие на избыточную белковую дотацию и, как следствие, активный катаболизм с формированием неонатального дисметаболического синдрома.

4. Приведенные в работе лабораторные параметры нутритивного статуса у новорожденных с НМТ на грудном вскармливании в комбинации с фортификатором, свидетельствующие о низком уровне общего белка, альбумина и мочевины у детей, в сочетании с более низкими значениями массы тела и расчетных показателей прибавки веса на различных этапах наблюдения, являются важным научно обоснованным дополнением необходимости индивидуального (таргетного или управляемого) подхода к коррекции питания.

5. Впервые представлены данные по исходному уровню и динамики окситоцина в грудном молоке матерей в первые недели лактации, сопоставлены полученные показатели со значениями ОХТ в плазме крови ребенка, что подтвердило экспериментальную гипотезу о поступлении

гормона с женским молоком к ребенку и дополнительно обосновало физиологическую важность данного нейропептида для детей с низким сроком гестации.

6. Впервые на основе изучения основных факторов, определяющих уровень окситоцина плазмы у новорожденных детей, установлена взаимосвязь между содержанием изучаемого нейrogормона и сроком гестации, массой тела при рождении и перенесенной внутриутробной гипоксией; наряду с этим представлены новые научные данные о взаимосвязи низких уровней окситоцина в неонатальном периоде с морфологическими изменениями центральной нервной системы (нейросонографические признаки поражения ЦНС в виде ВЖК и ПВЛ), а также отдельные указания на неврологические расстройства в виде ДЦП и задержки психо-моторного развития по достижении 3-летнего возраста.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты выполненного исследования взяты за основу предлагаемой современной модели организации медицинской помощи детям, рожденным преждевременно, с дифференцированным подходом к выбору оптимального продукта питания в условиях стационарного отделения патологии новорожденных (на примере Красноярского края).

На основе комплексной оценки ante- и интранатального анамнезов, особенностей раннего неонатального периода, а также динамики наиболее значимых параметров физического развития, клинических и лабораторных показателей недоношенных детей, родившихся с очень низкой и низкой массой тела и находящихся на различных видах вскармливания, предложены мероприятия, направленные на оптимизацию вскармливания маловесных детей с квалифицированной поддержкой грудного вскармливания и развитием стратегий обоснованного и контролируемого использования заменителей грудного молока.

В работе представлены новые данные по уровню окситоцина в грудном молоке и в плазме крови, сопоставлены полученные значения с

гестационным возрастом, видом родоразрешения, массой тела при рождении и отдельными биохимическими показателями у новорожденных детей на различных видах вскармливания.

Основные положения диссертации используются в педагогической и научной практике на кафедре педиатрии института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, применяются при чтении лекций для повышения квалификации врачей-педиатров, неонатологов ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе использована методология, основанная на комплексном подходе с применением общенаучных, клинических, функциональных, лабораторных, статистических методов.

При проведении исследования учитывались требования международных и российских законодательных актов о юридических и этнических медико-биологических исследований у человека.

Исследование рассмотрено и одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 53/26 декабря 2013 г.), на участие в исследовании получено информированное согласие родителей.

Основные положения, выносимые на защиту

1. К особенностям антенатального периода недоношенных новорожденных, родившихся с ОНМТ и НМТ, отнесены указания на отягощенный гинекологический анамнез матерей, патологическое течение внутриутробного периода, отдельные сведения акушерского анамнеза, а также осложненный интранатальный период со значительной частотой низких оценок по шкале Апгар, необходимостью респираторной поддержки и заместительной терапии в связи с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью.

2. Динамика антропометрических показателей у недоношенных детей с ОНМТ и НМТ существенно зависит от постконцептуального возраста и характеризуется отсутствием значимых приростов массы тела в первые 10 суток жизни с последующим положительным трендом весовой кривой вне зависимости от вида вскармливания, но наиболее избыточным приростом массы тела при назначении заменителей грудного молока (неблагоприятный факт в прогностическом плане); характеристика жировотложения по данным калиперометрии установила положительную динамику толщины подкожно-жировой складки в отсутствии значимого влияния вида вскармливания на процентное содержание жира (fat, %).

3. Особенностью белкового обмена у детей с ОНМТ является гиперпротеинемия при искусственном вскармливании в сочетании с повышением уровня креатинина в течение всего наблюдения, свидетельствующим об активном катаболизме как следствии избыточного поступления белкового компонента питания и предиктора неонатального дисметаболического синдрома; у новорожденных с НМТ на грудном вскармливании в комбинации с фортификатором наиболее значимыми особенностями белкового обмена являются низкие уровни общего белка, альбумина и мочевины, что указывает на недостаток поступления белкового субстрата с питанием, а также возможное снижение усвоения белка или дисрегуляцию белкового обмена.

4. Подтверждена взаимосвязь между ОХТ женского молока и присутствием изучаемого гормона у ребенка, а также повышенное содержание окситоцина в плазме крови новорожденного на грудном вскармливании, по сравнению с детьми, получающими искусственные смеси; у недоношенных детей имеются более низкие значения ОХТ (независимо от вида вскармливания) по сравнению с доношенными новорожденными; установлена взаимосвязь изучаемого нейрпептида с массой тела, сроком гестации, а также фактом перенесенной внутриутробной гипоксии.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность и надежность результатов исследования обеспечивались посредством реализации научно-методологических принципов, подтверждены достаточным объемом клинического материала и использованием современных инструментальных, лабораторных методов исследования. Литературный обзор подготовлен на достаточном объеме отечественных и зарубежных публикаций. Основой для выводов послужили результаты математико-статистической обработки данных, выполненной с помощью программ Microsoft Exel 2013; Statistica 6.1., SPSS 22. Критический уровень значимости различий определен как $p \leq 0,05$.

Основные положения работы доложены на Всероссийских и зарубежных конференциях в виде устных и стендовых докладов: X Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (г. Москва, 2017); Конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (г. Санкт-Петербург, 2017); Poster Session of Training Program for Russia-Japan Leaders of Tomorrow (Япония, 2018); Oral session of Schedule for Japan-Russia Preventive Medicine Program" (Япония, 2018); Poster Session of Training Program for Russia-Japan Innovative Leaders of Tomorrow" (г. Красноярск, 2018); Конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (г. Санкт-Петербург, 2019); XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 5 – 7 марта 2021); межрегиональная научно-практическая конференция «Охрана здоровья детей и подростков» (Красноярск, 1– 3 июня 2022).

Личный вклад автора

Автором проведены: критический обзор литературы по рассматриваемой проблеме, анализ медицинской документации обследуемых, оценка клинического статуса субъектов наблюдения, статистический анализ результатов исследования, разработка предложений по усовершенствованию актуальной организационной модели оптимизации

вскармливания недоношенных новорожденных в учебный процесс медицинских вузов, в практическую деятельность органов здравоохранения.

Выполненное исследование также является фрагментом научной программы Российско-японского сотрудничества по изучению роли окситоцина в развитии головного мозга в норме и при патологии, реализуемой на базе Российско-японской лаборатории по изучению социального мозга (КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого) совместно с Университетом Канадзавы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности – 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 1, 4, 5 паспорта специальности «Педиатрия».

Внедрение в практику и апробация диссертации

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу КГБУЗ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, что подтверждается актами внедрения.

Полученные данные включены в обучающий курс кафедры педиатрии ИПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ для ординаторов и слушателей циклов ДПО и НМО.

Внедрения по результатам исследования:

1. Наименование предложения для внедрения: «Калиперометрия в оценке антропометрических показателей у новорожденных детей». Где внедрено: КГБУЗ КККЦОМД: отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап).
2. Наименование предложения для внедрения: «Проведение коррекции дозы обогатителей грудного молока по результатам биохимических показателей у новорожденных детей». Где внедрено: КГБУЗ КККЦОМД: отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры педиатрии ИПО 24.10.2022 года (протокол № 3) и заседании экспертного совета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ 25.10.2022 года (протокол № 3).

Публикации

По результатам работы опубликовано 11 печатных работ, в том числе в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 7, из них – 3 статьи, входящих в международную базу Scopus, 1 работа – в зарубежной печати, тезисы в материалах конференций – 3.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 158 страницах компьютерного текста, содержит 19 таблиц и 24 рисунка. Оглавление включает введение, материалы и методы исследования, 2 главы собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений. Библиография содержит 165 источников, из которых 16 отечественных и 149 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ВСКАРМЛИВАНИЯ МАЛОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ВСКАРМЛИВАНИЯ С ОЦЕНКОЙ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИТАНИЯ НА ОСНОВАНИИ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ, БИОХИМИЧЕСКИХ И НЕЙРОГРОМОНАЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 . Медико-социальные аспекты выхаживания недоношенных детей

По данным ВОЗ, ежегодно в мире более 30 млн. детей рождается преждевременно с массой тела менее 2500 граммов. Смертность таких недоношенных новорожденных в первый месяц жизни составляет 40% всей смертности детей в возрасте до 5 лет [3, 34, 36, 44, 151].

В России за последние годы регистрируется рост числа преждевременных родов, которые составляют от 7 до 12% в зависимости от региона. К числу возможных причин данной статистики относят планирование беременности и первых родов в более старшем возрасте, применение репродуктивных технологий, малоподвижный образ жизни, вредные привычки, нерациональное питание, стрессы, ухудшение состояния здоровья населения с ростом хронических заболеваний, сопровождающихся метаболическими и эндокринными нарушениями [4, 30, 108, 109, 119, 139].

Изучение проблем недоношенных детей приобрело особую актуальность за последнее 10-летие в связи с переходом на новые критерии живорождения, когда впервые была продекларирована концепция возможностей не только выжить, но избежать ранних и отдаленных неблагоприятных последствий для новорожденных со сроком гестации от 22 недель (Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации № 1687 от 27.12.2011).

Преждевременными считаются роды в срок от 22 до окончания полных 37 недель беременности. Международная классификация болезней 11-го пересмотра имеет рубрики расстройств, связанных с уменьшением срока беременности и показателями массы тела при рождении. Согласно этой классификации, недоношенных классифицируют по гестационному возрасту и по массе тела при рождении: вес при рождении от 1500 до 2499 г – недоношенные с низкой массой тела, от 1000 до 1499 г – недоношенные с очень низкой массой тела, вес при рождении менее 1 кг (999 г и менее) – недоношенные с экстремально низкой массой тела. После рождения низкие показатели физического развития сохраняются, при этом целевые значения массы, роста весьма индивидуальны и определяются многими причинами (тяжесть состояния после рождения, функциональная незрелость органов и систем, сопутствующая патология), из которых наиболее важным является способность к усвоению энтерального питания, что позволяет избежать энергетического дефицита и обеспечить адекватные показатели физического развития [80, 127, 156].

Развитие и созревание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – это длительный процесс, который начинается в раннем фетальном периоде и продолжается после родов (в том числе своевременных). При преждевременных родах внезапно прекращается зависимость плода от плаценты и околоплодных вод, а незрелый желудочно-кишечный тракт недоношенных, который фактически является фетальным, должен переваривать и обеспечивать всасывание пищи. Известно, что в течение третьего триместра беременности длина кишечника увеличивается почти в 2 раза, одновременно возрастает количество ворсинок, что приводит к увеличению абсорбирующей поверхности. Важно, что недоношенные дети пропускают эту стадию развития ЖКТ и, наряду с уменьшенной абсорбирующей способностью, показывают нарушение моторной функции, которая рассматривается как дополнительный фактор сниженного усвоения энтерального питания. Незрелые нервные сплетения в кишечнике приводят к

отсроченному опорожнению и другим нарушениям, усугубляющим пищевую интолерантность и приводящим к стазу кишечного содержимого и бактериальной колонизации. Сниженный барьер слизистой, недостаточный врожденный иммунитет и повышенная проницаемость кишечника являются предпосылками для избыточного роста бактерий, который усиливает повреждение тканей и повышает риски микробной транслокации с развитием генерализованной инфекции [133].

Кроме того, прием пищи требует совместного взаимодействия иммунологических, эндокринных и экзокринных функций, которые также характеризуются незрелостью, зависят от гестационного возраста, условий внутриутробного развития, сопутствующих патологических состояний и требуют особой осторожности при назначении питания [8].

Рядом исследований доказана прямая связь низких темпов физического развития у недоношенных в неонатальный период с показателями здоровья ребенка в течение всего периода детства [8, 52, 54]. Весьма важным является не только физическое, но и нервно-психическое развитие, тесно взаимосвязанное с питанием недоношенного ребенка. Несбалансированное питание в критические периоды развития головного мозга (в первые месяцы и годы жизни ребенка) сопровождается уменьшением количества нервных клеток в головном мозге и приводит к когнитивным расстройствам, нарушениям социального поведения, обучения, памяти [73, 81, 87, 118].

Известно, что центральная нервная система (ЦНС), как многоуровневая структура, развивается гетерохронно в ходе онтогенеза. Вместе с тем от зрелости ЦНС на момент рождения зависят адаптация ребенка к внешней среде и нормальное функционирование систем организма. У недоношенных детей ЦНС отличается рядом морфо-функциональных особенностей: сглаженность борозд, незавершенность миелинизации нервных волокон и проводящих путей, незаконченная дифференцировка коры головного мозга и корковых центров (белого и серого вещества) [86,

118]. По данным K.E. Pape, J.S.Wigglesworth, различий между мозгом 28-недельного и 36-недельного плода больше, чем между мозгом трехмесячного ребенка и взрослого. Исследователи из Королевского женского госпиталя (Royal Women's Hospital) в Мельбурне сфокусировали внимание на детях, появившихся на свет в период между 32-й нед. и 36-й нед. и 6 днями беременности; проведенная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга 199 малышам, рожденным раньше срока, и 50 доношенным детям, рожденным после 37-й недели беременности, показала, что для группы недоношенных детей более характерны меньшие размеры головного мозга, замедленная миелинизация некоторых областей мозга и менее выраженный рисунок борозд и извилин коры. Исследователи отмечают, что в этом нет ничего удивительного, поскольку наиболее активный период роста и развития головного мозга плода приходится именно на последний триместр беременности. Соответственно, дети, родившиеся недоношенными, должны реализовывать постнатальное развитие в иных условиях, которые учитывают важность адекватного питания с обеспечением всех нутритивных компонентов, участвующих в формировании ЦНС [122].

Существует множество исследований из разных стран, которые подтверждают наличие связи между опытом грудного вскармливания и когнитивным развитием в более позднем возрасте, включая развитие памяти и интеллекта, формирование языковых навыков. Продольные проспективные модели являются полезным методом для оценки связи между поведением при кормлении грудью и когнитивным развитием детей, поскольку не требуют ретроспективного самоотчета. В одном из таких исследований было установлено, что более высокая частота грудного вскармливания и продолжительность исключительно грудного вскармливания в течение первого года жизни положительно связаны с показателями шкал развития младенцев по шкале Бэйли, включая показатели памяти, раннего языка и двигательные навыки в возрасте 14 месяцев и 18 месяцев [58, 73, 92, 121].

Важно отметить, что эти когнитивные преимущества грудного вскармливания, наблюдаемые в младенчестве, сохраняются в детстве и подростковом возрасте. В частности, Бернард и соавт. оценили когнитивное и моторное развитие у детей 2 и 3 лет и обнаружили, что опыт грудного вскармливания ассоциировался с улучшенным когнитивным развитием [122].

ВОЗ активно пропагандирует грудное вскармливание в качестве наилучшего источника питания для детей грудного и раннего возраста [66, 111]. Во всем мире лишь 40% детей в возрасте до шести месяцев находятся на исключительно грудном вскармливании. Грудное молоко является оптимальным источником питания особенно для недоношенных детей; это продемонстрировано рядом работ, доказывающих, что вскармливание грудным молоком ассоциируется с меньшей частотой непереносимости питания, особенно у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, и предотвращает развитие некротизирующего энтероколита [24, 89, 101, 111, 112, 150, 151]. Материнское молоко содержит ряд защитных факторов, в число которых входят иммуноглобулины, лизоцим, компоненты комлемента, лактоферрин, простагландины и др. [24, 28, 38, 114]. В 1998 – 99 гг. Шотландии проведено масштабное исследование, включившее 32 200 детей в возрасте от 39 до 42 месяцев жизни и показавшее значительно более низкую склонность к ожирению у детей, находящихся на грудном вскармливании [24, 27, 151]. Другое британское исследование с участием 1500 детей в подростковом возрасте от 13 до 16 лет (в крови у детей определялся уровень холестерина) показало снижение заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей, находящихся на грудном вскармливании, а также подтвердило уменьшение уровня общего содержания холестерина и липопротеидов низкой плотности. В контексте концепции пищевого программирования грудное молоко выступает как эпигенетический фактор в профилактике ожирения у предрасположенных к нему лиц и оказывает протективный эффект в отношении метаболических нарушений в старшем возрасте [98, 114, 144].

Одной из актуальных задач современной педиатрии остается поддержание на должном уровне грудного вскармливания на первом году жизни ребенка, особенно недоношенного. В специальном выпуске журнала Lancet (Volum 387, Issue 10017) опубликовано несколько научных статей о современном значении грудного вскармливания по данным авторов из разных стран мира и представлены следующие цифры: грудное вскармливание может предотвратить ежегодно 823 000 смертей среди детей первых 5 лет жизни, 20 000 смертей от рака молочной железы у женщин, каждый дополнительный год продолжения грудного вскармливания сопровождается снижением риска развития сахарного диабета 2-го типа на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ: 0,86–0,96).

В целом по Российской Федерации наметилась тенденция к улучшению показателей грудного вскармливания: за последние двадцать лет увеличилась доля детей, получавших молоко в возрасте 6–12 мес., с 27,6% в 1999 г. до 40,1% в 2019 г. Однако на протяжении последних пяти лет эти показатели практически не меняются [6, 8, 14, 15, 16].

1.2. Факторы риска преждевременных родов

Причины преждевременных родов (ПР) различны и включают как медицинские, так и немедицинские аспекты. Наиболее вероятными факторами ПР считают: многоплодную беременность, инфекции, хронические заболевания матери и т. д. Однако часто причина остается невыявленной [11, 22, 36, 42, 45, 95, 136, 138, 141, 154].

Известно, что сроки внутриутробного развития плода могут сокращаться при беременности в юном возрасте; по данным зарубежных и отечественных авторов, акушерские осложнения у женщин, не достигших совершеннолетия, составляют 30–90%, а недоношенные новорожденные от этих матерей часто имеют признаки гипотрофии, внутриутробного

инфицирования, проявления гипертензивного и геморрагического синдрома [45, 85, 52, 57, 161].

Позднее наступление беременности также угрожает нормальному развитию плода с высоким риском врожденных пороков, невынашивания, формирования различной патологии. Многие авторы считают, что женщины старшего возраста имеют более высокую вероятность развития осложнений беременности, родов и послеродового периода. Известным является тот факт, что у данной категории беременных по сравнению с женщинами более молодого возраста выше частота экстрагенитальных заболеваний. По данным литературы, у пациенток позднего репродуктивного возраста чаще встречаются осложнения беременности и родов, приводящие к увеличению количества оперативных вмешательств, росту перинатальной заболеваемости и смертности (17,2% на 1000 живорожденных) [13, 52, 104, 156].

Отрицательное влияние на исход родов может оказывать никотин [20, 102, 145]. По данным собственного ретроспективного анализа течения беременности и родов от 2009 года, у женщин со стажем курения до 3 лет чаще встречались такие осложнения беременности и родов, как анемия беременных, дородовое излитие околоплодных вод, обвитие пуповиной и гипотрофия плода, а у женщин, курящих в течение от 3 до 6 лет, чаще встречались – маловодие, гестоз, хроническая гипоксия плода, угроза прерывания беременности, амниотомия.

Распространенность анемии среди женщин репродуктивного возраста в мире, по данным ВОЗ, составляет 29%. Учитывая последние оценки численности населения Организации Объединенных Наций, от анемии страдают 32 миллиона беременных женщин [75, 77, 124, 134]. У новорожденных, родившихся от матерей с железодефицитной анемией, часто встречаются такие осложнения, как асфиксия различной степени тяжести, низкий вес при рождении, перинатальная смертность. Согласно данным разных авторов, анемический синдром в период беременности у женщин относится к распространенной патологии, частота выявления этого

заболевания весьма варьирует (15 – 90%), причем 90% от всех анемий составляет железодефицитная, вместе с тем, осложнениями беременности при железодефицитной анемии являются: угроза прерывания беременности (20 – 42%); гестоз (40%); артериальная гипотония (40%); преждевременная отслойка плаценты (25 – 35%); задержка развития плода (25%); преждевременные роды (11 – 42 %) [13, 32, 61, 77, 134, 160, 161].

Заболевания системы кровообращения часто обостряются в период беременности, могут повлиять на развитие фетоплацентарной недостаточности и, как следствие, приводить к преждевременным родам. Особую опасность представляет гипертоническая болезнь, неконтролируемая артериальная гипертония, угрожающая развитием эклампсии; по литературным данным, указанное осложнение отмечается в 5 – 10% случаев [161].

Заболевания желудочно-кишечного тракта у женщин в период беременности нередко требуют соблюдения диет, ограничений по приему ряда продуктов, могут сопровождаться нарушением усвоения пищевых субстратов, развитием дефицитных состояний [138].

Инфекционные заболевания матери могут провоцировать преждевременные роды и способствовать инфицированию плода. По данным ВОЗ, ежедневно более одного миллиона человек приобретают инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). По оценкам, ежегодно 357 миллионов человек приобретают одну из четырех ИППП — хламидиоз (131 миллион), гонорею (78 миллионов), сифилис (5,6 миллиона) или трихомониаз (143 миллиона). Более 500 миллионов человек живут с инфекцией генитального ВПГ (герпеса). На любой момент времени более 290 миллионов женщин инфицированы ВПЧ, одной из наиболее распространенных ИППП [3, 29].

Представленный перечень предикторов ПР свидетельствует об их многообразии и необходимости дальнейшего изучения с позиций научной и практической значимости для понимания повреждающего действия на плод и

возможности выделения управляемых причин неблагоприятного влияния на плод, причин ПР представляют как научный так и практический интерес (управление факторами риска) и требуют дальнейшего изучения.

1.3. Оценка физического развития недоношенных новорожденных

Физическое развитие (ФР) детей имеет важное медицинское и социальное значение. Эксперты ВОЗ определяют показатели физического развития как один из основных критериев в комплексной оценке состояния здоровья ребенка [35, 54, 65, 141].

Анатомо-физиологические особенности недоношенных детей отличаются от таковых у доношенных, причем результаты многочисленных исследований показывают, что степень нарушения напрямую коррелирует с массой тела при рождении и гестационным возрастом ребенка. Физическое развитие недоношенного ребенка нельзя оценивать по критериям доношенных сверстников, это всегда будет приводить к занижению его параметров [54, 68, 73].

Показатели ФР и их динамика включают длину тела, массу и окружности головы, груди. При оценке физического развития у недоношенных детей следует учитывать такие понятия, как гестационный, постнатальный, постконцепционный и скорректированный возраст [68, 75].

Под гестационным возрастом принято понимать число полных недель, прошедших между первыми сутками последней менструации и датой родов.

Постнатальный возраст – это фактический (календарный) возраст, т. е. число недель или месяцев, прошедших после рождения ребенка.

Постконцепционный (постменструальный, постконцептуальный) возраст рассчитывается как сумма срока гестации и постнатального возраста ребенка.

Скорректированный возраст определяется: постконцептуальный возраст минус 40 недель. Например: скорректированный возраст недоношенного

ребенка при сроке гестации 30 недель в 3,5 мес. календарного возраста (44 недели постконцептуального возраста) будет равен 1 месяцу [67, 68, 69].

Оценка соответствия антропометрических параметров новорожденных детей их гестационному возрасту является обязательным компонентом современной неонатальной практики. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» указывает на оценку физического развития новорожденного по центильным таблицам при рождении и оценку гестационного возраста и физического развития новорожденного по шкале Баллард в течение 36 ч. после рождения.

В течение длительного времени стандарты ВОЗ не включали оценку роста плодов и новорожденных, что привело к созданию проекта INTERGROWTH-21st, целью которого было дополнение стандартов роста детей ВОЗ в фетальном и неонатальном периодах, обеспечивая возможность непрерывного мониторинга роста от зачатия до 5 лет жизни. В настоящее время соответствие антропометрических параметров ребенка при рождении сроку гестации проводится с использованием дифференцированных по полу ребенка диаграмм INTERGROWTH-21st (Международный консорциум по росту плода и новорожденного) (<http://www.intergrowth21.org.uk>). Проект INTERPRACTICE-21st пропагандирует динамическую оценку постнатального роста недоношенных детей и стандартизирует антропометрические измерения в отобранных популяциях по всему миру. Данный проект базируется на внедрении международных стандартов проекта INTERGROWTH-21st для постнатального роста недоношенных детей и основанных на доказательствах рекомендациях по вскармливанию детей, основанных на использовании грудного молока. Диаграммы являются аналогом центильных таблиц INTERGROWTH-21st, что делает их применение не противоречащим Приказу МЗ России от 10.05.2017 № 203н [47, 155].

Соответствие массы длине тела новорожденного при рождении при определенном сроке гестации определяют по диаграммам, представленным для мальчиков и для девочек отдельно. Если значения любого из трех антропометрических параметров, а также соотношение масса/длина находятся в интервале между 10-м и 90-м перцентилем (P10 - P90) для определенного срока гестации, это свидетельствует об отсутствии нарушений. В случае значения массы тела доношенного ребенка, равной значению менее 10-го перцентиля (P10) для гестационного возраста констатируется одно из следующих нарушений, классифицируемых МКБ-10 как «Замедленный рост и недостаточность питания плода» (P05).

Эксперты ВОЗ определяют показатели физического развития как один из основополагающих критериев в комплексной оценке состояния здоровья ребенка. Параметры физического развития представляют различную клинико-диагностическую ценность. Длина тела характеризует процессы роста детского организма, масса тела свидетельствует о развитии костно-мышечного аппарата, подкожно-жировой клетчатки, внутренних органов. Увеличение окружности головы в первые месяцы жизни, отражающее активный рост головного мозга, имеет важное прогностическое значение для дальнейшего умственного развития ребенка [19, 25, 37, 53, 54, 77, 89, 114, 120, 122].

Показатели массы тела у новорожденных подвержены изменениям, особенно в раннем неонатальном периоде и у детей с низким гестационным возрастом. Первоначальная (физиологическая) потеря в массе у недоношенных не должна превышать 15% и достигать исходных значений в течение 2-3 недель. В дальнейшем хорошее физическое развитие характеризуют параметры (масса тела, рост, окружность головы), соответствующие внутриутробной скорости роста (прибавка массы в пределах 15 – 21 г/кг/сутки, длины тела и окружности головы >0,9 см/неделю) [31, 62, 79, 151].

Для оценки роста в неонатологии используют кривые роста плода и недоношенного ребенка, которые представляют графическое отображение динамики показателей антропометрии в зависимости от срока гестации. Кривые роста, как правило, содержат три измерения: массу тела, рост и окружность головы. Измерение массы, по мнению экспертов ВОЗ, является точным измерением, поскольку для этого используют электронные весы. Окружность головы также может быть измерена с высокой степенью точности [151, 152].

Современные кривые роста Фентона (2013 г.) могут быть использованы для мониторинга роста плода и недоношенного ребенка.

Диаграмма специально продлена до 50 недель, поскольку большинство недоношенных детей выписывают домой именно к этому возрасту [67, 66]. Несмотря на то, что Фентоном в 2003 г. были обнаружены различия между мальчиками и девочками, оба пола были помещены в одну диаграмму роста [67]. В 2013 г. Фентоном были созданы нормограммы роста отдельно для женского и мужского пола [68, 69, 84, 140].

Предлагаемые Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) обновленные версии анализа физического развития «WHO Antro» и «WHO AnthroPLUS» имеют русскоязычную опцию, представляют собой антропометрический калькулятор, позволяющий провести индивидуальную оценку параметров ребенка и состояния его питания [44].

1.4. Особенности раннего неонатального периода у недоношенных

В рамках осложнений раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных традиционно выделяют наиболее частые патологические состояния со стороны нервной системы (асфиксия, приступы апноэ, травматические повреждения ЦНС, ретинопатия), со стороны органов дыхания (синдром дыхательных расстройств, бронхолегочная дисплазия) и

желудочно-кишечного тракта (некротизирующий энтероколит, внутриутробные инфекции) [21, 24, 33, 82, 86, 146].

В постнеонатальном периоде наибольшую важность имеют состояния, связанные с недоношенностью и проявляющиеся нарушениями постнатального роста, неврологическими последствиями, интеллектуальным дефицитом (когнитивные нарушения, низкий рост при рождении и малые окружности головы для гестационного возраста), а также метаболический синдром (абдоминальное ожирение, гипертония, гипергликемия, дислипидемия) [19, 143].

В структуре заболеваемости недоношенных новорожденных первое ранговое место занимают дыхательные расстройства перинатального периода, второе место – внутрижелудочковые кровоизлияния, третье место принадлежит инфекциям перинатального периода. Так, респираторный дистресс синдром (РДС) у новорожденного, манифестирующий в первые часы жизни, нередко сопровождается серьезными гемодинамическими нарушениями, из которых гемодинамически значимый открытый артериальный проток может значительно утяжелять течение РДС и является фактором риска формирования бронхолегочной дисплазии в неонатальном периоде. Церебральная ишемия, как следствие внутриутробной гипоксии, на фоне дыхательной недостаточности и гемодинамических нарушений может усугубляться и в последующем сопровождаться перивентрикулярной лейкомаляцией различной степени тяжести, вплоть до церебральной атрофии. У 23 – 28% глубоко недоношенных новорожденных одновременно с патологией дыхательной и нервной систем в раннем неонатальном периоде манифестируют те или иные инфекционно-воспалительные заболевания (сепсис, врожденная пневмония, внутриутробные инфекции TORCH-комплекса и т. д.). Структура сопутствующих заболеваний у недоношенных новорожденных представлена анемиями различного генеза, неонатальными желтухами, ретинопатией [6, 75, 88, 90, 119, 120].

Задержка внутриутробного роста (ЗВУР) плода встречается в разных странах с частотой 3,5 – 17%, у недоношенных ЗВУР встречается в 3 раза чаще (18 – 24 %) по сравнению с доношенными и переносными детьми, у которых ее частота составляет 5 – 12%, что связано с наличием общих этиологических факторов и патогенетических механизмов ЗВУР плода и невынашивания беременности. Перинатальная смертность в группе детей с ЗВУР плода в 3 – 5 раз превышает среднюю по региону. ЗВУР – одна из универсальных реакций плода на неблагополучие в период внутриутробного развития. При патологии со стороны матери и плаценты к ЗВУР плода приводит хроническая плацентарная недостаточность, проявляющаяся нарушением маточно-плацентарного и фетального кровотока, в результате чего нарушается диффузия кислорода, углекислого газа, мочевины, питательных веществ. ЗВУР сопровождается алкогольной эмбриофетопатией, а также табачным синдромом плода, возможным не только у активных, но и пассивных курильщиков (одна выкуренная сигарета уменьшает кровоток в плаценте на 30 минут); уменьшение массы тела ребенка при рождении зависит от числа выкуриваемых беременной сигарет и может составлять от 150 граммов (1 – 9 сигарет в день) до 250 граммов (20 сигарет в день) [124, 141, 144, 145].

По мнению многих авторов, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) является неблагоприятным фоном, влияющим как на заболеваемость и смертность в периоде новорожденности, так и на дальнейшее развитие ребенка. Более чем у половины недоношенных детей со ЗВУР в раннем возрасте отмечается отставание в физическом развитии, у 40 – 60% задержка интеллектуального развития. В данной группе детей повышен риск развития неврологической патологии, такой как детский церебральный паралич, эпилепсия, умственная отсталость. По определению Г. М. Дементьевой, ЗВУР диагностируется у детей, имеющих недостаточную массу тела при рождении по отношению к их гестационному возрасту, т. е. когда величина массы тела ниже 10-го перцентиля при сроке беременности матери, и (или)

морфологический индекс зрелости, отстающий на две и более недели от истинного гестационного возраста. Г. М. Дементьева в своей работе выделяет три варианта ЗВУР: гипотрофический, соответствующий асимметричному варианту; гипопластический – аналог симметричного варианта; диспластический или дистрофический, характеризующийся выраженными диспропорциями, нарушением телосложения, множественными стигмами дисэмбриогенеза, трофическими расстройствами и отеками на фоне значительного снижения массы тела, уменьшения длины и окружности головы. Именно эта классификация наиболее часто используется в практике неонатолога [88].

Многообразие причин обуславливает и гетерогенность патогенеза ЗВУР у разных детей. ЗВУР может возникать на разных сроках внутриутробной жизни. Установлено, что если у ребенка имеется лишь малая масса при рождении, то фактор, замедлявший темп внутриутробного развития, действовал в последние 2–3 месяца беременности, но если одновременно регистрируются дефицит массы и длины тела (ниже 10% центиля), то неблагоприятные условия для плода возникли в более ранние сроки (II триместр беременности) [149, 150].

1.5. Особенности вскармливания недоношенных детей

Рекомендации ВОЗ и ЮНИСЕФ по оптимальному кормлению детей грудного и раннего возраста заключаются в следующем: раннее начало грудного вскармливания в течение первого часа после рождения ребенка; исключительное грудное вскармливание в течение первых 6 месяцев жизни; введение надлежащего питательного и безопасного прикорма наряду с продолжением грудного вскармливания. К сожалению, данная концепция мало применима в случаях с недоношенными детьми, что обусловлено как материнскими факторами, так и особенностями недоношенного ребенка [27, 37, 38, 39, 61, 64, 85].

Новорожденные, родившиеся раньше срока, имеют более высокие темпы роста, чем доношенные, и поэтому нуждаются в более интенсивном поступлении с пищей энергии и пластического материала. В связи с тем, что у недоношенных ослаблены (или даже отсутствуют) сосательный и глотательный рефлексы, необходим индивидуальный подход к выбору способа и вида кормления, при этом надо учитывать факторы такие, как тяжесть состояния, вес при рождении, гестационный возраст, соматическое состояние, сопутствующую патологию и т. д. [63, 159, 160].

Новорожденные с незрелыми глотательным и сосательным рефлексам получают зондовое питание, по мере стабилизации состояния часть кормлений через зонд заменяют кормлением из соски. Прикладывание к груди недоношенного ребенка проводится по показаниям и при условии активного сосания при достижении весовой категории 1800 – 2000 граммов.

При грудном вскармливании недоношенного ребенка необходимо внимательно отслеживать признаки усталости (цианоз носогубного треугольника, периоральный цианоз, одышка, показатели сатурации кислорода), которые могут быть показанием к более редкому прикладыванию к груди или к переходу на кормление из соски сцеженным грудным молоком [27, 37, 91].

Минимальное энтеральное питание (ЭП) показано с рождения всем недоношенным новорожденным, не имеющим противопоказаний к проведению ЭП, а также при наличии состояний, препятствующих увеличению объема энтеральной нагрузки. Объем трофического питания не учитывается при расчете необходимой жидкости, нутриентов и энергообеспечения (Протокол энтеральное вскармливание недоношенных, 2015), поскольку хорошо известны преимущества такого подхода (формируется биоценоз незрелого кишечника, созревают функции кишечника, улучшается кровоснабжение, обеспечивается абсорбция нутриентов и т. д.). При невозможности ЭП недоношенного ребенка переводят на частичное или полное парентеральное питание, согласно

физиологическим потребностям в основных микро- и макронутриентах с ежедневным расчетом количества жидкости, белков, жиров и углеводов, электролитов [126].

Учитывая гипогалактию матери с преждевременными родами, нередко отсутствует возможность обеспечить недоношенного ребенка грудным молоком. В ряде исследований еще в 1980-е гг. было показано, что грудное молоко преждевременно родивших женщин имеет более высокую энергетическую ценность и содержит больше белка и жиров, а также при сопоставимом уровне углеводов имеет меньше лактозы и больше олигосахаридов. Грудное молоко хорошо усваивается и переносится недоношенными детьми в сравнении с искусственным вскармливанием [83, 114].

К преимуществам грудного молока относят факторы иммунной защиты, благоприятно влияющие на формирование кишечной микрофлоры незрелого организма. Ряд исследователей отмечают, что грудное молоко не полностью обеспечивает потребности недоношенных детей в белке, витаминах, минеральных веществах и энергии. Однако, учитывая особую биологическую ценность нативного (свежесцеженного) молока, именно грудное вскармливание является оптимальным питанием для недоношенных детей, что определяет стратегию выхаживания недоношенных младенцев [38, 132, 142].

В условиях родильного стационара и в отделениях для недоношенных новорожденных (отделения реанимации и патологии новорожденных) в настоящее время используются следующие методы кормления:

- Парентеральное питание – через центральные или периферические вены (в настоящее время доказана целесообразность его сочетания с минимальным энтеральным питанием, поддерживающим функционирование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и стимулирующим его дальнейшее созревание).

- Длительное зондовое питание с помощью инфузионных насосов (через назогастральный зонд).
- Порционное зондовое питание (проводится с помощью шприца).
- Грудное вскармливание (истинное грудное вскармливание, кормление сцеженным грудным молоком).
- Смешанное или искусственное вскармливание с использованием специальных смесей для недоношенных детей (с повышенным содержанием белка).

Грудное вскармливание, в строгом смысле слова - это кормление с непосредственным прикладыванием ребенка к груди биологической матери. Только при этом происходит включение совершенно специфического процесса сосания грудной железы матери, а также обеспечивается наличие самой полной внутрипарной (мать – ребенок) биологической ценности грудного молока и не менее важных кожно-тактильного и эмоционального контактов между матерью и ребенком. Любые другие способы подачи ребенку даже самого полноценного нативного женского молока малоправомочно относить к грудному вскармливанию, хотя таковые в значительной степени к нему приближены.

Современные успехи сегодняшней неонатологии привели к повышению выживаемости недоношенных детей. Эти достижения включают особые условия выхаживания, лечения, реабилитации, диспансерного наблюдения узкими специалистами в течение достаточно долгого времени. При этом оптимальному вскармливанию недоношенных отводится особое место, которое можно рассматривать как основной метод лечения и выхаживания глубоко недоношенных детей, потребности которых определяются фактической массой тела, постконцептуальным возрастом, наличием и тяжестью заболевания [74, 76, 78, 125, 158, 165].

По составу грудное молоко на 87% состоит из воды, которая биологически активна и легко усваивается. Углеводы в грудном молоке представлены лактозой (так называемый молочный сахар) и составляют 7%.

Под их воздействием хорошо усваивается железо и кальций, формируется центральная нервная система. Жиров содержится в молоке около 4%. Это строительный материал, способствующий формированию мембран всех клеток, сетчатки глаз. Чтобы незрелый организм малыша еще усваивал жиры, в грудном молоке вырабатывается специальный фермент липаза. Наибольшая концентрация жиров присутствует в том молоке, которое ребенок высасывает под конец кормления. Поэтому так важно не отнимать ребенка от груди раньше времени или сцеживаться матери до полного опорожнения груди. Белки – компонент грудного молока, который составляет всего 1%. И чем молоко матери более зрелое, тем меньше там содержится белка. Будь его больше, он бы влиял на почки ребенка и мог нарушить процесс пищеварения. Витамины и микроэлементы составляют менее 1%. Несмотря на небольшое количество, все питательные вещества грудного молока легко усваиваются организмом ребенка. Так, например, железо всасывается до 70%. Помимо железа, в молоке матери содержится в достаточном количестве кальций, калий, натрий, цинк, фосфор, магний. Также в состав грудного молока входят гормоны и антитела, которые помогают бороться с инфекциями и несут уникальную информацию о материнском опыте [33, 37, 49].

В процессе «созревания» грудного молока происходит снижение его энергетической ценности, белка и содержания основных минералов, что не соответствует высоким физиологическим потребностям недоношенного ребенка, поэтому необходимо обогащение грудного молока. Обогащение может проводиться по одному из нутриентов (монокомпонентное обогащение) либо комплексно с помощью добавления фортификатора – мультикомпонентного продукта, увеличивающего питательную ценность грудного молока за счет дополнительного введения белков, углеводов, витаминов и минералов [34, 37, 70, 89, 97, 103, 115, 116, 148, 153, 164, 165].

Показания к обогащению грудного молока:

- масса тела ребенка при рождении менее 1800 г;

- гестационный возраст менее 34 недель;
- появление постнатальной гипотрофии у недоношенного ребенка в возрасте 2 недели и старше (масса тела менее 10-го перцентиля, недостаточная динамика прироста антропометрических показателей).

ВОЗ рекомендует исключительно грудное вскармливание для всех детей в течение первых шести месяцев жизни. Грудное молоко является «золотым стандартом» питания новорожденных и детей первых месяцев жизни и обеспечивает ребенка питательными веществами, белком, незаменимыми полиненасыщенными жирными кислотами, а также железом в наиболее усваиваемой форме [27, 38, 48, 55, 83, 114, 132].

Если грудное вскармливание ограничено, невозможно или противопоказано, то используются заменители грудного молока – искусственные молочные смеси с повышенным содержанием белка для недоношенных детей. Важно, что ни одна даже самая современная искусственная смесь не может являться полноценной заменой материнскому молоку [2, 4, 5, 8, 10, 14, 15, 16, 41, 126].

Для недоношенных и маловесных детей рекомендуются специализированные смеси. В настоящее время эти смеси представлены в двух формах – жидкой и сухой. Преимущества готовых жидких смесей в их стерильности, экономии времени и трудозатрат персонала на их приготовление. Широкое распространение получила на сегодня двухэтапная система искусственного вскармливания недоношенных, предусматривающая наличие двух смесей – стартовой (для детей менее 1800 г) и последующей – «смесь после выписки» (для детей с массой 1800 г и более) [51, 80, 90].

Введение докорма или полный перевод ребенка на искусственное вскармливание должны быть строго обоснованными и осуществляться только в тех случаях, когда необходимость введения смеси в рацион ребенка является объективной, а весь арсенал средств, направленных на стимуляцию лактации, оказался неэффективным.

Перевод ребенка на искусственное вскармливание, особенно в первые месяцы жизни, сопровождается изменениями метаболизма. В связи с этим большое внимание врачей и среднего медицинского персонала наряду с поддержкой грудного вскармливания должно уделяться правильному выбору адаптированных молочных смесей с учетом индивидуальных особенностей физического развития и состояния здоровья ребенка. Детям, родившимся с массой тела более 1500 г, как правило, назначают смеси с содержанием белка 2,2 г/100 мл, а с массой более 1800 г — с содержанием белка 1,9 – 2,0 г/100 мл (смеси «после выписки»), которые они могут получать до достижения массы 2500 г, при этом питание рассчитывается калорийным способом, исходя из 130 ккал/кг с последующим снижением. Детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении назначают смеси с содержанием белка в пределах 2,6 – 2,9 г/100 мл. Такие продукты могут использоваться в полном объеме до достижения детьми массы тела 1800 г. В дальнейшем ребенок также нуждается в специализированной смеси, но с более низким содержанием белка. В отдельных случаях при значительном отставании в физическом развитии на фоне тяжелого состояния и/или ограниченного объема питания ребенок может получать высокобелковые (2,6 – 2,9 г/100 мл) специализированные смеси длительно, независимо от массы тела [2, 8, 10, 48, 51, 84, 97, 163].

1.6. Грудное вскармливание во влиянии на социальное поведение в отдаленные периоды онтогенеза: эффекты окситоцина

В начале XX века ученые обнаружили гормон, который уменьшает боль во время родов и помогает при лактации – окситоцин, в переводе с греческого – «быстрые роды».

Окситоцин (ОХТ) – нейропептид, который синтезируется в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, транспортируется в заднюю долю гипофиза, где накапливается

(депонируется) и выделяется в кровь. Гормональные функции ОХТ реализуются через специфические окситоциновые рецепторы (oxytocin receptor, OXTR), которые представляют собой G-протеин. Окситоцин кодируется OXTR, локализованном на хромосомном участке 3p25 - экспрессируются в головном мозге, матке (особенно во время беременности), молочных железах, желудочно-кишечном тракте, миокарде и сосудистом эндотелии [17, 23, 26, 39, 40, 43].

Основная гормональная роль окситоцина заключается в регуляции процессов вынашивания плода, родов и лактации, а также в установлении социальных связей от периода младенчества (связь родителей с ребенком) до подросткового и взрослого периодов жизни. Он принимает участие в когнитивных, эмоциональных и поведенческих процессах, в регуляции пищевого и сексуального поведения, механизмах висцеральной гиперчувствительности и восприятия боли, а также из-за структурного сходства с другим, в известной степени антагонистичным, гипоталамическим нанопептидом – вазопрессином (антидиуретический гормон), может оказывать антивазопрессивный и антистрессорный эффект. Исследования последних лет показывают также важную роль окситоцина в регуляции функций в центральной нервной системе (через регуляцию активности микроглии), из которых наиболее значимым является возбуждение нейронов, участие в процессах развития головного мозга, нейропластичности, синаптогенеза, предупреждения нейровоспаления при нейродегенерации [43, 56, 93, 129]. Максимальная концентрация окситоцина в головном мозге новорожденного и матери достигается в первые часы после рождения ребенка естественным путем. Это связывают с существованием сенситивного периода для формирования последующей нейрогуморальной регуляции. За последние годы получены доказательства взаимосвязи выброса окситоцина при родах с чувством привязанности матери к ребенку. Дальнейшие исследования установили влияние прикосновений и контактов матери с ребенком на выработку окситоцина. Рядом научных работ доказана связь

окситоцина и человеческих отношений, повышении доверия и уменьшении страха, т. е. влияние нейрого르몬а на области мозга, отвечающие за поведение, тревогу и страх [23, 39, 40, 43, 56]. Э. Кэмпбелл, суммируя результаты исследований, выделяет три главных эффекта окситоцина: первый – окситоцин способствует повышению доверия и привязанности, второй – окситоцин улучшает социальную память, способствуя распознаванию родственников, друзей и врагов; третий – окситоцин способствует снижению страха [59, 71, 93, 99, 105, 106, 113, 128, 131].

Окситоцину принадлежит не только важная роль в обеспечении успешного исхода беременности (стимулирует сокращения матки), но и большое значение в процессах лактации воздействуя на миоэпителиальные клетки альвеолоцитов молочной железы, он способствует секреции молока из груди и обеспечивает его поступление из молочных желез к ребенку. Окситоцин, содержащийся в грудном молоке человека и высвобождаемый во время грудного вскармливания через сосание, осязание и тепло, способствует социально-эмоциональному функционированию у младенца, усиливая положительные тенденции (подход) и уменьшая отрицательные тенденции (абстиненция и беспокойство). Указанные ключевые процессы объясняют лучшее социальное развитие, а также снижение антисоциального и нетипичного социального поведения [18, 26, 94, 105, 128, 131, 147].

Кесарево сечение, при котором снижаются продолжительность и сила родовых схваток, в сочетании с проведением аналгезии может снижать выработку окситоцина, что оказывает долгосрочное негативное влияние в виде нарушения формирования материнско-младенческой привязанности, повышенного риска нарушения пищевого, социального и сексуального поведения потомства [107].

Научные данные по особенностям уровней окситоцина на грудном и искусственном вскармливании крайне малочисленны, а сведения об отсроченных последствиях недостатка окситоцина в связи с отсутствием

грудного вскармливания изучены только в экспериментальных исследованиях.

В современной литературе имеются указания на эффекты окситоцина в патологических состояниях. Окситоцин играет важную противовоспалительную роль при рождении, защищая мозг плода от гипоксических состояний, сопровождающих роды (рассмотрено в Kingsbury and Bilbo (2019)), сохраняет митохондриальную функцию клеток [110]. Известно, что процесс родов считается воспалительным/иммунным событием, при котором потомство подвергается воздействию пониженного содержания кислорода и кровотока [100], всплеска гормонов стресса, повышенного уровня цитокинов плода и воздействия антигенов [117]. Показано, что в гипоксически-ишемических условиях окситоцин обеспечивает нейропротекцию плода в день рождения, снижая метаболические потребности нейронов за счет переключения ГАМК-ергической передачи сигналов. Это опосредованное окситоцином переключение удлиняет время до аноксической деполяризации (процесса ускоренной гибели клеток, со значительным увеличением окислительного стресса и активных форм кислорода) [105].

В процессе вскармливания высокая степень связи матери и ребенка через молоко выражается в целом комплексе сложных психофизиологических отношений, являющихся базой будущей социализации ребенка. Впоследствии пищевая зависимость ребенка от материнского молока быстро уменьшается, но сформированные в процессе естественного вскармливания взаимосвязи и отношения матери и ребенка останутся пожизненной основой внутрисемейных отношений, отношений между поколениями и в обществе в целом. Последующая эволюция питания ребенка после отнятия от груди будет строиться на основе материнской любви и заботы, закрепленных в процессе естественного вскармливания [50, 26, 105, 114, 140].

По результатам проведенных исследований, окситоцинергическая система в грудном возрасте начинает функционировать с первых дней жизни, уровень окситоцина в биологических жидкостях достаточен для измерения в научно-исследовательских целях и ассоциируется со степенью социальных контактов ребенка с родителями и родственниками. Уровень плазменного окситоцина младенцев может коррелировать с уровнем окситоцина в молоке и слюне матери [12, 105]. В свою очередь, кормление грудью также способствует гормональной адаптации к материнству, которая включает выброс окситоцина и последующее выделение молока. Другие репродуктивные или социальные стимулы также могут вызвать центральный выброс окситоцина [106, 107].

ВОЗ и Американская академия педиатрии рекомендует исключительно грудное вскармливание в течение первых шести месяцев жизни младенца с продолжением грудного вскармливания в течение как минимум одного года или по желанию матери и ребенка. В большинстве научных исследований, посвященных грудному вскармливанию и долгосрочным последствиям для развития нервной системы, предполагается, что дети, которых кормят грудью дольше шести месяцев, имеют лучшие когнитивные результаты, меньший риск развития синдрома дефицита внимания/гиперактивности и меньший риск диагностики диагноза аутистического спектра, ожирения, сахарного диабета 2 типа [107, 157].

Сравнительно недавно шведские исследователи (Uvnäs–Moberg et al.), установили, что окситоцин, вырабатываемый нейросекреторными клетками гипоталамуса, попадает не только в заднюю долю гипофиза. Часть нервных волокон, выделяющих окситоцин, подходит к двигательному ядру блуждающего нерва в стволе мозга и повышает активность этого нерва, что модулирует высвобождение целого ряда гастро-интестинальных пептидов – гастрина, секретина и холецистокинина, непосредственно участвующих в процессе пищеварения.

В настоящее время учеными Российско-японской и КрасГМУ лаборатории выполняются работы, посвященные «социальному мозгу», которые показали, что введение окситоцина извне восстанавливает дефицит социального поведения у животных, что может быть основанием для гипотезы о схожем механизме действия этого гормона у человека. Исследования обнаружили, что окситоцин, известный как «гормон любви и доверия», помогает людям лучше понимать эмоции окружающих. По мнению ученых из Токийского университета, существует четкая связь между применением окситоцина, деятельностью головного мозга и улучшениями коммуникативных способностей людей, страдающих аутизмом [72].

Представленные данные литературного обзора свидетельствуют о значительных эффектах окситоцина с влиянием на общее самочувствие, адаптацию, репродукцию и социальное поведение. Однако требуется получение новых научных работ, посвященных пониманию значения окситоцина в отношении маловесных и недоношенных детей, особенно в отсутствии или ограниченных возможностей грудного вскармливания

Таким образом, выполненный литературный анализ подтверждает большие научные достижения в решении вопросов вскармливания недоношенных детей как отечественных, так зарубежных исследователей за последние годы. Однако изменяющиеся социально-экономические условия и развитие медицины диктуют как необходимость актуализации знаний по факторам риска преждевременных родов, течению интранатального и неонатального периодов недоношенных детей с очень низкой и низкой массой тела при рождении, так и получение новых знаний по эффективности выхаживания этих новорожденных на основе современных подходов с использованием фортификаторов и заменителей грудного молока под контролем клинических, соматометрических и биохимических показателей. Наряду с этим безусловный интерес представляют научные разработки по изучению состава грудного молока; к важным, значимым и перспективным

темам относится уточнение содержания нейропептидов (в частности, окситоцина), в грудном молоке и в плазме новорожденных, получающих различные виды вскармливания.

ГЛАВА 2.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнялась в ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (ректор – д.м.н. А.В. Протопопов) при поддержке НИИ молекулярной медицины и патобиохимии и клинической базы Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства.

Исследование поддержано Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (выписка из протокола № 53/26 декабря 2013 г.), на участие в исследовании получено информированное согласие родителей. При поступлении в отделение родители наблюдавшихся детей подписывали добровольное информированное согласие на общеклинические обследования, антропометрию, калиперометрию и на участие в исследовании.

Исследование включило II этапа.

Задачами I этапа следует считать уточнение особенностей материнского анамнеза, сведений ante- и интранатального периода в развитии плода, динамики физического развития и отдельных антропометрических показателей (толщина жировых складок, процент жировой массы), наиболее важных биохимических параметров нутритивного статуса (общий белок, альбумин, глюкоза крови, мочевины и т. д.) у детей, родившихся недоношенными с ОНМТ и НМТ на различных видах вскармливания (рисунок 1).

Дизайн исследования (I этап)



Рисунок 1. Дизайн исследования (I этап)

Для решения поставленных задач выполнено комплексное обследование 118 новорожденных недоношенных детей с гестационным возрастом 28 – 36 недель 6 дней.

2.1. Критерии включения/исключения пациентов в исследование

Критерии включения пациентов в исследование.

1. Недоношенные новорожденные дети с очень низкой и низкой массой тела при рождении, находящиеся на исключительно грудном вскармливании, а также на вскармливании обогащенным грудным молоком и на искусственном вскармливании.

2. Получение согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования.

1. Отказ родителей от участия в исследовании.

2. Прерывание стационарного лечения по настоянию родителей (уход под расписку).

3. Множественные пороки развития, наследственные заболевания и врожденные пороки развития ЖКТ (некротизирующий энтероколит,

стрессовая язва, кровотечения из ЖКТ, кишечная непроходимость, атрезия пищевода, атрезия ануса и т. д.), влияющие на прием, переваривание, всасывание и усвоение питания.

4. Критические состояния в неонатальном периоде (шок, тяжелый РДС, выраженные нарушение гемодинамики т. д.).

Недоношенные пациенты были распределены на две группы в зависимости от веса при рождении:

Первая группа: новорожденные с очень низкой массой тела (ОНМТ) составили 50 детей (22 мальчика, 28 девочек), медиана гестационного возраста 30,1 неделя [27 – 34], массы тела 1294,9 граммов [1015 – 1490].

Вторая группа: новорожденные с низкой массой тела (НМТ) 68 ребенка (22 мальчика, 35 девочек), медиана гестационного возраста 32,2 недели [29 – 36], массы тела при рождении – 1844,0 граммов [1500 – 2490].

Каждая группа включала три подгруппы с учетом характера вскармливания:

- ✓ дети, находящиеся на грудном вскармливании (ГВ);
- ✓ дети, получающие питание «обогащенным» грудным молоком (грудное молоко + фортификатор); показанием для назначения фортификатора («PreNAN FM85», Nestle, Нидерланды) были масса тела ребенка при рождении менее 1800 г; гестационный возраст менее 34 недель (ГВ + Ф);
- ✓ дети на искусственном вскармливании (ИВ), которые получали молочную смесь для недоношенных детей; причины искусственного вскармливания: агалактия у матери, отказ от кормления грудью, наличие противопоказаний к грудному вскармливанию со стороны матери.

2.2. Оценка эффективности питания обследуемых детей

Клиническое обследование новорожденных проводилось по общепринятой схеме и включало оценку общего состояния, данные физикальных исследований и неврологического статуса, антропометрические показатели, данные калиперометрии, результаты лабораторных исследований, заключение нейросонограмм (НСГ).

Ежедневно выполнялся расчет основных пищевых нутриентов и калорийности получаемого питания. Суточный объем питания рассчитывался калорийным методом, в соответствии с энергетическими потребностями недоношенного ребенка на фактическую массу тела (Энтеральное вскармливание недоношенных детей. Клинические рекомендации. Москва, 2015 г.).

Контроль эффективности питания осуществлялся по показателям общего состояния ребенка, ежедневной оценки данных антропометрии (масса и длина тела, окружность головы, окружность грудной клетки, массоростовой коэффициент с оценкой по шкале Фентона). Особое внимание уделялось переносимости питания (срыгивания, метеоризм, характер и частота стула), выявлению жалоб на беспокойство или плач ребенка вовремя или сразу после кормления, уточнению необходимости в частых прикладываниях к груди, длительности кормления, частоте мочеиспусканий.

2.3. Антропометрия и калиперометрия

Оценка физического развития каждого новорожденного выполнялась 4-кратно в обозначенные дизайном «точках наблюдения»: при рождении, на 10-е, 20-е и 30-е сутки жизни (в ходе исследования смещения временных интервалов не превышало 1–2 суток). Основные параметры динамического наблюдения в указанные сроки включали: массу тела (взвешивание детей осуществлялось на электронных весах для новорожденных с точностью до 0,1 г, что, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, является достаточно точным), окружность головы, окружность груди, рост

при рождении (измерение длины тела с помощью стандартной сантиметровой ленты менее точно из-за вопросов позиционирования), а также определение окружности середины бедра.

При оценке ФР у недоношенных детей учитывались гестационный, постнатальный (число полных недель, прошедших между первыми сутками последней менструации и датой родов) и постконцепционный возраст (сумма срока гестации и постнатального возраста ребенка).

Для оценки роста использованы центильные кривые развития недоношенного ребенка в виде графического отображения динамики показателей антропометрии в зависимости от срока гестации, содержащие три измерения: массу, рост и окружность головы (шкала Фентона, 2013, где в зоне от 10 до 90 перцентиля располагаются средние показатели ФР, свойственные 80% недоношенных детей; в зонах от 10 до 3 и от 90 до 97 перцентиля находятся величины, свидетельствующие об уровне развития ниже или выше среднего, свойственные только 7% условно здоровых недоношенных; величины, находящиеся ниже 3 и выше 97 перцентиля, относятся к областям очень низких и очень высоких показателей, которые встречаются у здоровых недоношенных не чаще, чем в 3% случаев).

Калиперометрия выполнялась электронным калипером WARRIOR® BODY MASS CALIPER, производитель Sequoia Fitness Products USA. Толщина подкожного жирового слоя определялась в следующей последовательности:

- внутренне-задняя поверхность плеча
- живот на уровне пупка и кнаружи от него
- внутренне-задняя поверхность бедра

Процент жировой массы рассчитывался прибором автоматически после измерения в точках толщины подкожно-жировых складок.

Лабораторные исследования выполнялись на базе Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства и включали:

- клинический анализ крови (анализатор SYSMEX XT-4000i метод флуоресцентной проточной цитометрии);
- показатели белкового обмена (общий белок, мочеви́на, креатинин), углеводного обмена (глюкоза) (анализатор Beckman Coulter AU480 методом спектрофотометрии).

Задачей II этапа была оценка биохимических показателей и уровня окситоцина (ОХТ) в грудном молоке и в плазме крови у новорожденных (доношенных и недоношенных) на различных видах вскармливания (Рисунок 2).



Рисунок 2. Дизайн исследования (II этап)

Для решения задач II этапа сформирована группа с обозначенными «точками наблюдения»: при рождении, по достижении возраста 5–6 суток и на 11–12-е сутки жизни. Группа состояла из 24 недоношенных детей (12 мальчиков, 12 девочек), медиана массы тела при рождении – 1696,8 [1170;

2750]. В качестве группы сравнения дополнительно обследовано 14 здоровых доношенных детей, медиана массы тела при рождении 3509,23 [2820; 4470].

В дополнение к перечисленным выше методам исследования применен специальный анализ с определением уровня ОХТ в плазме крови на 5–6-е сутки и 11–12-е сутки постнатальной жизни. Уровень окситоцина определяли с помощью иммуноферментного анализа при использовании набора Oxytocin ELISA kit (Cloud-clone corp.) в соответствии с протоколом фирмы производителя. Образцы плазмы крови и стандартные растворы помещали на 96-луночный планшет и последовательно добавляли реагенты набора. Оптические плотности регистрировали на микропланшетном фотометре Anthos 2010 (Biochrom, Великобритания) при длине волны 450 нм.

2.4 . Методы статистической обработки данных

Обработка полученных результатов проводилась с помощью программы статистического анализа AnalystSoft Inc., BioStat, версия 5, Microsoft Excel 2013; Statistica 6.1., SPSS 22. Критерий Колмогорова – Смирнова использовали для оценки нормальности распределения. Для сравнения трех и более выборок критерий ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Дальнейшее попарное сравнение групп проводили с использованием критерия U-Манна – Уитни. Критический уровень значимости различий определен как $p \leq 0,05$.

Результаты в работе представлены в виде Me (Q1, Q3), где Me – медиана, Q1, Q3 – квартили. Статистически значимыми считали различия между показателями при $p < 0,05$.

Данная работа одобрена этическим комитетом «Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (выписка из протокола №53/2013), на участие в исследовании получено информированное согласие родителей.

Уровни иммунореактивности окситоцина (ОХТ) в плазме крови новорожденных, материнском молоке и слюне количественно определяли с использованием наборов для иммуноферментного анализа (OxytocinELISAKit, Cloud-clonecorp.) в соответствии с протоколом фирмы производителя. Кратко: образцы плазмы крови хранили при температуре -80°C. После разморозки вносили 50 мкл стандарта или образца в каждую лунку 96-луночного планшета, покрытого антителами к окситоцину. Затем последовательно добавляли по 10 мкл вскрывающих реагентов из набора, инкубировали с каждым реагентом по 30 минут при 37°C. Для окончания реакции добавляли 50 мкл стоп-раствора. Оптические плотности снимали на микропланшетном фотометре Anthos 2010 (Biochrom, Великобритания) при длине волны 450 нм. Концентрацию окситоцина в образцах плазмы крови определяли по калибровочной кривой.

Изучен уровень ОХТ у доношенных и недоношенных детей на искусственном и грудном вскармливании с использованием метода рангового дисперсионного анализа Фридмана с последующим попарным сравнением групп.

Взаимосвязь между уровнем окситоцина в плазме крови и весом детей, видом вскармливания и уровнем белка в крови оценивали с помощью корреляционного анализа. Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Особенности анамнеза матерей недоношенных новорожденных

В работе проанализированы наиболее значимые сведения о женщинах, родивших недоношенных детей: медико-социальный анамнез (возраст матери, социальное положение, вредные привычки, сопутствующие заболевания), акушерско-гинекологический фон (медицинские аборт, течение предыдущих беременностей и антенатальная гибель плода, гинекологическая патология), особенности течения настоящей беременности (фето-плацентарная недостаточность, угроза выкидыша, гестоз, маловодие, многоводие, инфекции, стационарное лечение, лекарственные препараты). Контрольную группу составили здоровые новорожденные, родившиеся со сроком гестации свыше 37 недель.

По результатам настоящего исследования возраст женщин обеих групп был сопоставим, варьировал от 16 до 46 лет, с медианой в 1-й группе 29,9 года и во 2-й группе 32,1 года. Число женщин раннего репродуктивного возраста (менее 20 лет) отметились всего в двух случаях (4%) и только в 1-й группе. Женщины позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет) встречались примерно с одинаковой частотой (12% и 13,3% соответственно). Наибольший процент женщин 1-й группы (84%) и 2-й группы (87%) находились в возрастном интервале от 21 до 34 лет.

При сборе анамнеза уточнялся факт курения во время беременности. Общее число курящих женщин в обеих целевых группах достигло 17 человек (29%), при этом указанная вредная привычка регистрировалась в два раза чаще у матерей в 1-й группе (22%), родивших детей с ОНМТ.

Важность соматического здоровья матери для нормального внутриутробного развития плода не вызывает сомнений. Нами

проанализированы наиболее значимые группы заболеваний, способных отягощать антенатальный период плода (таблица 1). Ведущее место в структуре патологических состояний матери занимают болезни крови и кроветворных органов, патология желудочно-кишечного тракта и заболевания сердечно-сосудистой системы.

Таблица 1. Соматическая патология матерей, родивших детей с ОНМТ (1 группа) и НМТ (2 группа)

Основные группы зарегистрированной патологии и наиболее частые нозологии	1 группа (n= 50)		2 группа (n= 60)		Достовер. различий
	абс	%	абс	%	
Заболевания центральной нервной системы	4	8	-	-	
Заболевания ЛОР-органов (синуситы, ларингиты, отиты, гаймориты и др.)	5	10	5	8,3	p=0,763
Патология крови (тромбоцитопения, анемия)	11	22	8	13,3	p=0,232
Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастриты, холециститы, колит, язвенная болезнь желудка и ДПК и др.)	9	18	9	15	p=0,672
Заболевания сердечно-сосудистой системы, варикозная болезнь и тромбозы нижних конечностей	4	8	8	13,3	p=0,372
Заболевания мочевыделительной системы (пиелонефрит, циститы, гломерулонефриты, МКБ)	6	12	6	10	p=0,738
Эндокринные заболевания (ожирение, узловой зоб, сахарный диабет)	2	4	4	6,6	p=0,540
Заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз)	1	2	1	1,6	p=0,897
Доброкачественные опухоли (мастопатия, фибромы)	3	6	1	1,6	p=0,227
Миопия	1	2	3	5	p=0,403
Всего	46	92	45	74,7	

Примечания: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона.

Результаты настоящего исследования установили значительную долю

женщин с заболеваниями крови (преимущественно анемии различного генеза), которая составила 25%, при этом гематологические нарушения у женщин 1-й группы отмечены в 1,5 раза чаще по сравнению со 2-й группой женщин (22% и 13,3% в группах соответственно). Следует отметить, что выявляемость анемии в период беременности в рассматриваемых группах не превысила общеизвестные статистические показатели встречаемости указанной патологии.

Патология системы кровообращения зарегистрирована у 8% и 13,3% женщин в исследуемых группах соответственно. Болезни системы кровообращения представлены преимущественно артериальной гипертонией, варикозной болезнью, тромбозами нижних конечностей.

Болезни органов пищеварения у матерей (гастриты, гепатиты, холециститы, хронические запоры и т. д.) составили в среднем 16,4%, что согласуется с работами других исследователей, которые отмечают увеличение риска преждевременных родов, внутриутробной задержки роста плода, а также рождения ребенка с низким весом (менее 2500 г независимо от гестационного возраста) у женщин с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. По нашим данным, матери детей с ОНМТ и НМТ в 18% и 15% случаев соответственно имели различную патологию системы пищеварения в отсутствии достоверных различий между группами.

Гинекологический анамнез матери занимает немаловажное место в прогнозе течения беременности и может оказать существенное влияние на вынашивание ребенка. Результаты нашего анализа показали сопоставимую структуру и частоту встречаемости гинекологических заболеваний как невоспалительной, так и воспалительной природы у женщин, родивших детей с ОНМТ и НМТ. Среди невоспалительных заболеваний женских тазовых органов преобладали кисты яичников и эрозивные процессы шейки матки. Наиболее частыми воспалительными заболеваниями были эндометриты, сальпингит, оофарит и цервицит. По результатам настоящего исследования, только у 5,4% женщин были указания на хламидиоз и

уреаплазмоз. Не исключается, что часть женщин не знает о наличии инфекций, способных влиять на течение беременности с неблагоприятными исходами для плода, или предпочитает не обсуждать эту проблему при сборе анамнеза.

По данным литературы, наличие новообразований матки у женщин в период беременности (чаще это миомы матки) существенно увеличивает риски преждевременных родов, неправильного предлежания плаценты, кровотечений и других осложнений. По данным настоящего исследования, миомы матки в три раза чаще отмечались в анамнезе у женщин 1-й группы, родивших детей с ОНМТ (6% и 1,6% соответственно) (таблица 2).

Таблица 2. Гинекологический анамнез женщин с преждевременными родами

Данные акушерского анамнеза	1 группа (n= 50)		2 группа (n= 60)		Достоверн. различий
	абс	%	абс	%	
Невоспалительные заболевания шейки матки (эрозия, эктопия)	14	28	19	31,6	p=0,677
Заболевания яичников и придатков (аднекситы, кисты, сальпингит, туберкулез маточных труб)	10	20	9	15	p=0,490
Кольпит	3	6	1	1,6	p=0,227
Миома матки	3	6	1	1,6	p=0,227
Эндометрит	2	4	4	6,6	p=0,540
Всего	32	64	34	56,4	

Отягощенный акушерский анамнез относится к факторам риска, способным влиять на течение и исход беременности. Известно, что аборт увеличивает риск развития осложнений при последующей беременности, способствуют дисфункции фетоплацентарной системы. По результатам нашего исследования, среди женщин, родивших детей с ОНМТ и НМТ, медицинские аборт в анамнезе отмечены в 46% и 35% соответственно, из которых примерно половина женщин имели два аборта и более – 22% и 16,6%.

Нами отмечено некоторое преобладание в 1-й группе женщин,

страдающих бесплодием (первичное – 6% и вторичное – 4%), во 2-й группе данная патология встречалась реже и составила 1,6% и 3,3% соответственно (таблица 3).

Таблица 3 Отягощенный акушерский анамнез женщин с преждевременными родами

Данные акушерского анамнеза	1 группа		2 группа		
	абс	%	абс	%	
Медицинский аборт 1	12	24	11	18,3	p=0,467
Медицинский аборт 2 и более	11	22	10	16,6	p=0,479
Бесплодие первичное	3	6	1	1,6	p=0,227
Бесплодие вторичное	2	4	2	3,3	p=0,853
Инфекции, передаваемые половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, сифилис, гепатиты В и С)	1	2	5	8,3	p=0,146
Всего	29	58	29	48,1	

Течение настоящей беременности у женщин, родивших детей с ОНМТ и НМТ показало статистически значимое преобладание случаев первой беременности, закончившейся преждевременными родами ребенка с ОНМТ (p=0,03), и более высокую выявляемость случаев истмико-цервикальной недостаточности среди женщин, родивших недоношенных с НМТ (таблица 4).

Среди матерей новорожденных с НМТ отмечено достоверное преобладание патологического течения беременности с угрозой прерывания во втором триместре (p=0,036), а также истмико-цервикальная недостаточность (p=0,009). Примерно с одинаковой частотой в рассматриваемых группах регистрировались ранний и/или поздний гестозы (26% – в первой и 25% – во второй группах соответственно) и преждевременный разрыв плодных оболочек (26% в первой, 27% во второй группах) (таблица 4).

Таким образом, представленные особенности материнского анамнеза недоношенных новорожденных с ОНМТ и НМТ при рождении установили

следующее: в структуре патологических состояний беременности, закончившейся преждевременными родами, наиболее значимыми являются гематологические нарушения (17,3%), заболевания системы пищеварения (16,3%), а также болезни мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем (по 11%); гинекологический анамнез женщин, родивших недоношенных детей, отличается высокой частотой невоспалительных заболеваний шейки матки (30%), а также воспалительных заболеваний яичников и придатков (17,3%); особенностями акушерского анамнеза женщин с преждевременно наступившими родами является значительное число указаний на медицинские аборт, которые отмечены в 40% наблюдений, при этом число искусственных прерываний беременности (1 – 2 и более) не оказывало значимого влияния на сокращение гестационного срока в рассмотренных случаях; среди женщин, родивших недоношенных детей с ОНМТ, бесплодие диагностировалось в два раза чаще; анализ течения настоящей беременности в рассматриваемых группах показал преобладающее число случаев третьей и более по счету беременности (47,3%), а также значительный процент женщин с угрозой выкидыша на ранних сроках беременности и с диагностированной истмико-цервикальной недостаточностью (по 23,6%).

Полученные данные анамнеза (соматического, гинекологического и акушерского) женщин, родивших недоношенных детей с ОНМТ и НМТ, не только актуализируют причины преждевременных родов, но обосновывают необходимость более пристального внимания к отдельным анамнестическим сведениям, как весьма важным в прогнозе и исходе беременности, а также важность оптимизации наблюдения за женщинами с указанными факторами риска.

Таблица 4 Особенности течения беременности у женщин, родивших детей с ОНМТ (1 группа) и НМТ (2 группа)

Признак	1 группа женщин (n=50)		2 группа женщин (n=60)		p
	абс.	%	абс.	%	
Беременность по счету					
I	14*	28	7	11,6	p=0,03
II	7	14	12	20	p=0,408
III и более	26	52	26	43,3	p=0,365
Патология беременности					
Гестозы	13	26	15	25	p=0,905
Угроза выкидыша:					
1 триместр	9	18	17	28,3	p=0,205
2 триместр	6*	12	17*	28,3	p=0,036
3 триместр	-	-	3	5	
Истмико-цервикальная недостаточность	6**	12	20	33,3	p=0,009
Многоводие	-	-	3	5	
Маловодие	6	12	2	3,3	p=0,082
Фетоплацентарная недостаточность	13	26	9	15	p=0,151
Преждевременный разрыв плодных оболочек	13	26	16	26,6	p=0,938
Предлежание плаценты	5	10	13	21,6	p=0,100
Гестационный пиелонефрит	4	8	4	6,6	p=0,789

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия χ^2

Пирсона (*p<0,05; **p<0,01).

3.2. Интранатальный период у недоношенных детей, родившихся с очень низкой и низкой массой тела при рождении

Анализ интранатального периода детей, родившихся с очень низкой и низкой массой тела, показал, что в 38% от всех изученных случаев родоразрешение сопровождалось оперативным вмешательством по различным показаниям (как со стороны матери, так и плода), при этом родоразрешение путем кесарева сечения проводилось чаще во второй группе 48,3%, чем в первой 26% ($p=0,03$).

Преждевременный разрыв плодных оболочек у матерей обследованных детей, встречался в обеих группах с одинаковой частотой по 26%. Длительность безводного периода, соответствующего нормальным временным интервалам (менее 12 часов), регистрировалась реже у женщин, дети которых составили первую группу ($p<0,05$). Слабость родовой деятельности отмечена с одинаковой частотой в обеих группах и составила 6% и 8% соответственно, обвитие пуповиной наблюдалось только у новорожденных с низкой массой тела при рождении и только в 3% случаев.

По сроку гестации среди детей с ОНМТ подавляющее большинство составили дети, родившиеся на 29 – 31 неделе ($Me=30$), только 6 детей данной группы (12%) родились до 28 недели внутриутробного развития; в группе новорожденных с НМТ у 60% новорожденных срок гестации составил 32–34 недели ($Me=32$) и достоверно превысил аналогичный показатель первой группы ($p=0,000$).

Распределение детей по полу в рассматриваемых группах не имело гендерных различий.

Литературные данные свидетельствуют, что по частоте рождения детей в состоянии асфиксии составляет 1–1,5 % (от 9 % у детей с гестационным возрастом при рождении менее 36 недель и до 0,5 % у детей со сроком гестации более 37 недель). По результатам нашего исследования,

большинство детей рождалось в асфиксии тяжелой и среднетяжелой степени тяжести независимо от принадлежности к группе ОНМТ и НМТ. Отрицательная динамика с ухудшением состояния в первые минуты после рождения отмечена преимущественно для детей 1-й группы с ОНМТ ($p=0,020$).

При оценке по шкале Апгар на 1-й минуте: из числа детей с ОНМТ менее 3 баллов (асфиксия тяжелая) имели 8% новорожденных, 3–7 баллов (асфиксия средней степени тяжести) отмечено в 88% случаев и более 7 баллов зарегистрировано только в 3% наблюдений. Распределение в группе детей с НМТ было аналогичным.

Таким образом, к особенностям интранатального периода недоношенных новорожденных следует отнести значительную долю наблюдений с низкими баллами по шкале Апгар после рождения у детей с ОНМТ (96%) и НМТ (91,6%), возрастание в 2,7 раза случаев ухудшения состояния с необходимостью респираторной поддержки в связи с респираторным дистресс-синдромом новорожденного при ОНМТ; при этом частота проведения заместительной терапии сурфактантом и кардиотоническими препаратами в рассматриваемых группах была сопоставима (таблица 5).

Таблица 5 Анализ раннего неонатального периода обследованных детей

	Признак	Новорожденные с ОНМТ n=50)		Новорожденные с НМТ (n=60)		p
		абс.	%	абс.	%	
	Распределение по полу					
	мальчики	22	44	25	41,6	p=0,806
	девочки	28	56	35	58,3	p=0,806
	Срок гестации					
	Менее 28 недель	6	12	-	-	
	29-31	37	74	22	36,6	p=0,000
	32-34	7**	14	36**	60	p=0,000
	35-37	-	-	2	3,33	
	Оценка по Апгар					
	На 1 минуте					
	Менее 3 баллов	4	8	4	6,6	p=0,789
	3-7 баллов	44	88	51	85	p=0,649
	Более 7 баллов	2	3,3	5	8,33	
	На 5 минуте					
	Менее 3 баллов	11*	22	4*	6,66	p=0,020
	3-7 баллов	30	60	28	46,6	p=0,164
	Более 7 баллов	9**	18	28**	46,6	p=0,002
	Введение сурфактанта	13	26	18	30	p=0,643
	Кардиотонические препараты	3	6	6	10	p=0,446

Примечание: ** p<0,01

3.3. Характеристика раннего неонатального периода недоношенных детей с ОНМТ и НМТ при рождении

Характеристика основных антропометрических данных детей при рождении в рассматриваемых группах:

- масса тела у детей в I группе ОНМТ составила $1294,9 \pm 130,1$ г, (Me=1300 г, Q1-Q3 – 1200-1400), во II группе НМТ $1844 \pm 269,5$ г. (Me=1740 г, Q1-Q3 – 1610-1880);
- показатели роста при рождении в I группе ОНМТ $39,2 \pm 2,5$ см (Me=40 см, Q1-Q3 – 38-41), во II группе НМТ $44 \pm 2,6$ см (Me=44 см, Q1-Q3 – 43-45) у детей с НМТ;
- показатели окружности головы $26,8 \pm 4,2$ см (Me=28 см, Q1-Q3 – 26,7-28,0), во II группе НМТ $30,3 \pm 1,7$ см (Me=30 см, Q1-Q3 – 30-31,1).

Задержка внутриутробного развития диагностировалась на основании антропометрических показателей и гестационного возраста при рождении. Задержка внутриутробного развития означает хроническое расстройство питания плода/ребенка в антенатальном периоде, приводящее к замедлению роста и развития со снижением антропометрических показателей (массы тела, длины тела и др. параметров) по сравнению с долженствующими значениями для данного гестационного возраста плода/ребенка. С наибольшей частотой ЗВУР диагностирована у детей с ОНМТ – 40%, против 27% в группе новорожденных с НМТ. Выделение детей с ЗВУР имеет важное значение, т. к. при этом симптомокомплексе потребности ребенка в питательных субстратах могут быть высокие, однако возможности усвоения необходимых нутриентов ребенка весьма ограничены, кроме того, общепринятых рекомендаций по персонифицированному вскармливанию этих детей не существует. Дискуссионными остаются вопросы достижения полного объема энтерального питания для недоношенных детей с ЗВУР,

использование грудного молока с усилением фортификатором, назначение специализированных продуктов питания и т. д.

- Асимметричной формой ЗВУР, при которой ведущим патогенетическим фактором задержки развития плода, является плацентарная недостаточность на фоне нарушения маточно-плацентарного кровообращения с развитием хронической гипоксии плода и метаболических нарушений установлена у 30% детей с ОНМТ и в 20% случаев при НМТ.

- Симметричная форма ЗВУР, обусловленная преимущественно наследственной патологией (в том числе хромосомными aberrациями, генетическими мутациями, аномалиями развития плода и персистирующими инфекционными заболеваниями матери), в два раза чаще регистрировалась у детей с ОНМТ в 14%, против 6,6% при НМТ ($p < 0,01$).

- Диспластический вариант ЗВУР не отмечен в рассматриваемых группах (рисунок 3).

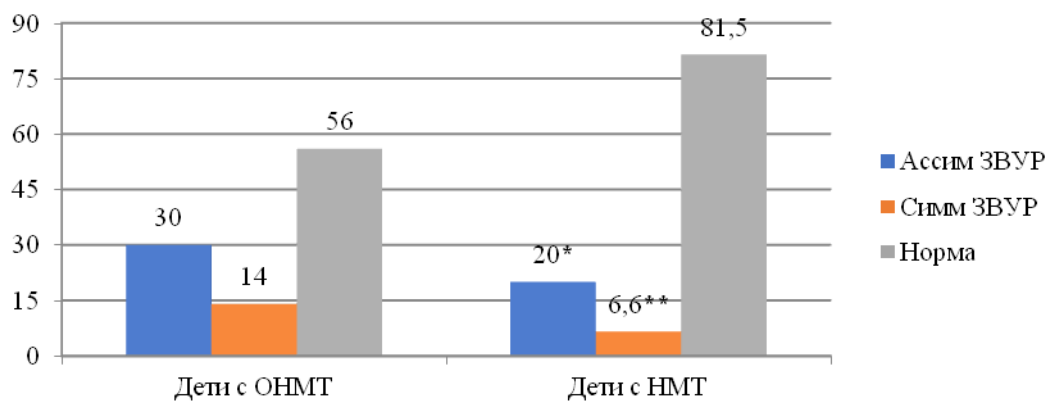


Рисунок 3. Распределение недоношенных детей с учетом варианта задержки внутриутробного развития (%) (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$)

По данным литературы, основными заболеваниями неонатального периода у недоношенных новорожденных являются: респираторные расстройства, внутриутробные пневмонии, поражения центральной нервной системы (чаще ишемически-гипоксического генеза), врожденные пороки

развития и задержка внутриутробного развития как результат длительного влияния патологических факторов на плод [1].

По нашим данным, ведущей патологией раннего неонатального периода у детей обеих групп был синдром дыхательных расстройств, выявленный более чем у 60% недоношенных детей. При этом не установлено существенных различий в частоте выявляемости данного синдрома у детей с ОНМТ и НМТ.

Наряду с дыхательными расстройствами, в структуре основных нозологий, отягощающих течение раннего неонатального периода, отмечены следующие заболевания: церебральная ишемия различной степени тяжести, внутрижелудочковые кровоизлияния, внутриутробные инфекции и сепсис, а также внутриутробная пневмония и гемолитическая болезнь новорожденных, преобладающие у детей с НМТ (Рисунок 4, слева).

Среди сопутствующих заболеваний с наибольшей частотой выявлялись конъюгационная желтуха, ретинопатия недоношенных, остеопения недоношенных и нарушения ритма сердца. По основному диагнозу и выявленной патологии достоверных различий в рассматриваемых группах не установлено (Рисунок 4, справа).

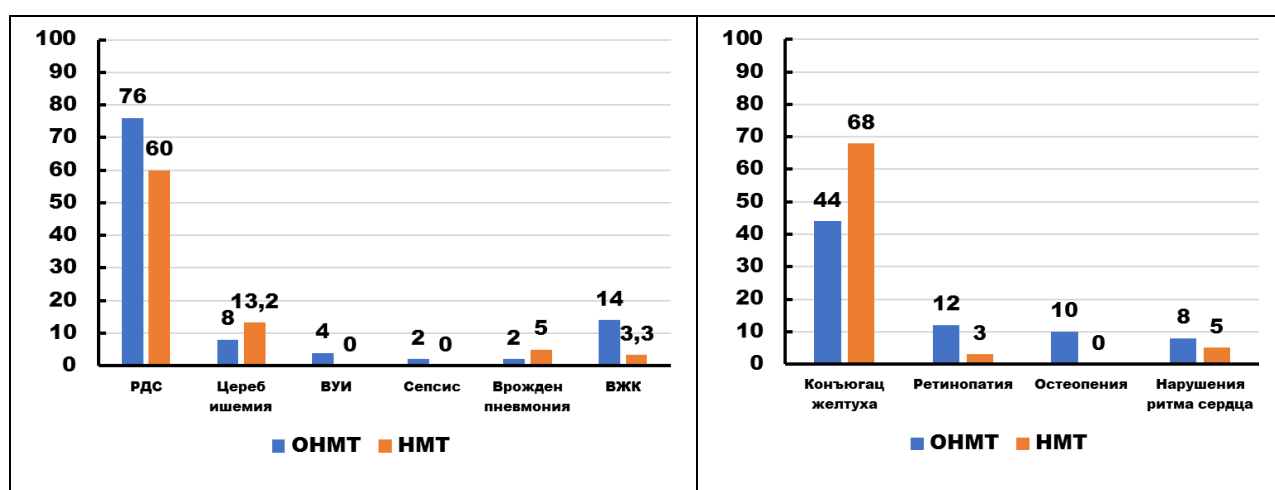


Рисунок 4. Основные (слева) и сопутствующие (справа) нозологии у недоношенных детей рассматриваемых групп (% от числа обследованных)

Учитывая значительную частоту выявляемости церебральных ишемий, проведен анализ нейросонограмм обследованных детей. Самым частым сонографическим признаком поражения ЦНС был перивентрикулярный отек (42% в первой группе, 18% во второй), являющийся следствием перенесенной гипоксии. Другим грозным сонографическим проявлением гипоксии была перивентрикулярная лейкомаляция, которая зарегистрирована в 7 случаях (6,3%) от всех обследованных детей обеих групп. По данным литературы, у недоношенных детей до 33 недель гестации перивентрикулярная лейкомаляция встречается с частотой 4 – 10%, что соответствует нашим данным.

Таким образом:

- тяжесть состояния наблюдаемых детей при рождении (тяжелая асфиксия, невозможность энтерального питания в полном объеме, ОНМТ) определили необходимость парентерального питания у 74% детей, родившихся с ОНМТ, и у 68% новорожденных с НМТ в первые сутки, при этом средняя продолжительность парентерального питания в указанных группах составила 45 часов;
- ЗВУР, отмеченный в 36,3% детей обеих групп, с наибольшей частотой идентифицирован в группе детей с ОНМТ (44%), что в соответствии с известными причинами формирования данной патологии свидетельствует об антенатальном неблагополучии плода либо поражении плаценты или особенностях состояния организма матери (возможно сочетание нескольких причинных факторов); асимметричный ЗВУР с отставанием массы от длины тела на конкретный гестационный возраст преобладал в обеих рассматриваемых группах;
- структура основных нозологий, диагностированных в раннем неонатальном периоде, показала более высокую частоту РДС и внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у детей, родившихся с

ОНМТ, и преобладание случаев внутриутробной пневмонии и церебральной ишемии у новорожденных с НМТ;

- сопутствующие патологические состояния, диагностированные на втором этапе выхаживания, включали конъюгационную желтуху, ретинопатию, остеопению и нарушения ритма сердца.

3.4. Динамика антропометрических показателей недоношенных детей на различных видах вскармливания

Вопрос о выборе питания (когда, чем, в каком объеме, каким методом) для новорожденного должен решаться сразу после рождения с учетом материнского здоровья, состояния ребенка, массы тела при рождении, срока гестации и ряда других факторов. По нашим данным, кормление детей в первые 24 – 48 часов после рождения включало элементы парентерального питания, которое получали 74% детей, родившихся с ОНМТ и 68% с НМТ.

В последующем на основании критериев включения и исключения в исследование новорожденные наблюдались в соответствующей подгруппе в зависимости от вида вскармливания:

I подгруппа – грудное вскармливание (ГВ)

II подгруппа – грудное вскармливание + фортификатор (ГВ+Ф)

III подгруппа – искусственное вскармливание (ИВ)

Анализ динамики основных антропометрических показателей (масса тела, окружность головы, окружность груди, окружность бедра) у недоношенных детей, родившихся с очень низкой и низкой массой тела и находящихся на различных видах вскармливания в периоде новорожденности, показал следующее.

В первой группе наблюдения детей с ОНМТ до 10-го дня постнатальной жизни отсутствует значимая положительная динамика массы тела (в сравнении с показателями при рождении), что может быть

обусловлено рядом причин, в том числе различной степенью физиологической убыли массы тела. Начиная с 10-х суток жизни, медиана массы тела указывает на достоверный прирост весовых значений без существенных различий между рассматриваемыми подгруппами (таблица 6).

Наряду с показателями массы тела у детей с ОНМТ проанализированы показатели прибавки массы тела. Статистически значимые величины прибавки массы тела в обозначенных точках наблюдения отмечены для всех подгрупп ($p < 0,05$). Сравнение данного показателя между подгруппами на разных видах вскармливания показало только одну отличительную особенность – значимо более высокую прибавку массы у новорожденных на ИВ по сравнению с подгруппами на ГВ ($p = 0,005$) и ГВ+Ф ($p = 0,005$). Возможным объяснением полученных данных следует считать реализацию известной гипотезы ускоренного роста детей, получающих заменители грудного молока. Можно предположить, что избыточная прибавка в массе с первых дней назначения искусственного вскармливания является стартовым механизмом последующего метаболического дисбаланса, возникающего в организме ребенка уже в неонатальном периоде. Данные, полученные в первой и второй подгруппах, в большей степени соответствуют физиологическим особенностям развития детского организма (таблица 7).

Таблица 6 Динамика массы тела у детей с ОНМТ (1 группа) на различных видах вскармливания в первый месяц жизни

Подгруппа	Масса тела, г								
	При рождении (1)		10 сутки (2)		20 сутки (3)		30 сутки (4)		Попарное сравнение групп
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	1300 [1252,5-1355]	1000-1490	1302,5 [1170-1373,7]	970-1495	1502,5 [1315-1547,5]	1125-1670	1760 [1573,7-1892,5]	1330-2035	$p_{1,2}=0,649$ $p_{1,3}=0,0004$ $p_{1,4}=0,0001$ $p_{2,3}=0,0002$ $p_{2,4}=0,0002$ $p_{3,4}=0,0002$
ГВ+Ф (II)	1280 [1200-1400]	1050-1490	1265 [1170-1365]	1060-1500	1530 [1370-1580]	1240-1635	1830 [1650-1945]	1475-2495	$p_{1,2}=0,162$ $p_{1,3}=0,0002$ $p_{1,4}=0,0002$ $p_{2,3}=0,0002$ $p_{2,4}=0,0002$ $p_{3,4}=0,0002$
ИВ (III)	1315 [1275-1412,5]	1015-1480	1335 [1217,5-1373,7]	975-1695	1512,5 [1417,5-1628,7]	1155-1900	1882,5 [1613,7-1966,2]	1365-2150	$p_{1,2}=0,917$ $p_{1,3}=0,0007$ $p_{1,4}=0,0004$ $p_{2,3}=0,0004$ $p_{2,4}=0,0004$ $p_{3,4}=0,0004$
	$p_{(I,II)}=0,904$ $p_{(I,III)}=0,459$ $p_{(II,III)}=0,518$		$p_{(I,II)}=0,929$ $p_{(I,III)}=0,402$ $p_{(II,III)}=0,340$		$p_{(I,II)}=0,481$ $p_{(I,III)}=0,172$ $p_{(II,III)}=0,377$		$p_{(I,II)}=0,259$ $p_{(I,III)}=0,288$ $p_{(II,III)}=0,916$		

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале между подгруппами, проводилось при помощи критерия Вилкоксона.

Таблица 7 Динамика прибавки массы тела у детей с ОНМТ (1 группа) на различных видах вскармливания в первый месяц жизни

Подгруппа	Прибавки в массе тела, г						Попарное сравнение групп
	10 сутки (1)		20 сутки (2)		30 сутки (3)		
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	37,5 [20-43,7]	5-60	155 [120-225]	25-285	295 [205-340]	140-595	p _{1,2} =0,027 p _{1,3} =0,017 p _{2,3} =0,0003
ГВ+Ф (II)	40 [30-50]	10-105	185 [180-230]	120-430	300 [245-390]	200-965	p _{1,2} =0,027 p _{1,3} =0,027 p _{2,3} =0,0074
ИВ (III)	74 [60-135]	30-235	205 [121-261]	130-480	275 [185-350]	316-655	p _{1,2} =0,068 p _{1,3} =0,029 p _{2,3} =0,052
	p (I, II)=0,184 p (I, III)=0,005 p (II, III)=0,004		p (I, II)=0,113 p (I, III)=0,852 p (II, III)=0,190		p (I, II)=0,311 p (I, III)=0,273 p (II, III)=0,884		

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале между подгруппами, проводилось при помощи критерия Вилкоксона.

Распределение новорожденных с ОНМТ в зависимости от направленности весовой кривой было следующим: у детей 1-й подгруппы (ГВ) к 10-му дню жизни прибавку массы имели 41% (средняя прибавка – 33 г/сут, $Me=37,5$), отсутствие динамики весовой кривой отмечено в 12% случаев, соответственно убыль массы тела зарегистрирована у 47% (средняя убыль – 54,3 г/кг/сут) новорожденных (доли детей с прибавкой и убылью массы сопоставимы и не имеют различий - $p>0,05$); дети 2-й подгруппы (ГВ+Ф) мало отличались от 1-й подгруппы детей, прибавку массы имели только 35% детей (средняя прибавка – 11,6 г/сут, $Me=40$), отсутствие динамики весовой кривой отмечено в 6% наблюдений, убыль в 60 % случаев (средняя убыль – 10,1 г/сут, $Me=45$); в 3-й подгруппе прибавку массу имели 50% детей с ОНМТ на ИВ (средняя прибавка – 65 г/сут, $Me=74$) и, соответственно, убыль массы отмечена у 50% (средняя убыль – 42,9 г/сут, $Me=95$).

Значительный процент детей с убылью массы тела в первые 10 дней жизни обусловлен физиологическими причинами (потери с меконием и мочой, потери жидкости с дыханием и через кожу ребенка) и становлением лактации. Однако полученные данные не соответствуют известным представлениям о транзиторной потере первоначальной массы тела, которая восстанавливается к 6–7-му дню у большинства детей (60–70 %). По нашим данным, среди недоношенных детей с ОНМТ даже к 10-му дню жизни более 50% новорожденных имеют массу тела ниже, чем при рождении, что указывает на особенности адаптации этой категории недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Важно отметить, что среди новорожденных с ОНМТ доля детей с прибавкой массы достоверно возростала после 10-го дня жизни и не зависела от вида вскармливания, динамика значения убыли массы тела не имела существенных различий в рассматриваемых подгруппах, которые были сопоставимы по тяжести и характеру сопутствующей патологии.

Другими антропометрическими показателями динамической оценки были окружность головы и груди новорожденного. Измерения окружности головы в ранние сроки (на 10-е сутки жизни) в ряде случаев показали умеренное снижение данного параметра, что, возможно, обусловлено уменьшением послеродовых тканевых отеков. Значимое увеличение окружности головы имело место на 20-е и 30-е сутки наблюдения. При оценке параметра окружности груди статистически значимое увеличение окружности груди отсутствовало до 10-го дня наблюдения, в дальнейшем значения показателя характеризовались приростом независимо от вида вскармливания. Динамическая оценка окружности бедра указывала статистически значимое увеличение показателя после достижения возраста 10 дней без существенных различий между рассматриваемыми подгруппами детей (таблица 8).

Наряду с динамикой массы тела, другие рассмотренные антропометрические показатели (окружности головы, груди, бедра) свидетельствуют о статистически значимых приростах на всех этапах наблюдения за исключением периода первых 10 дней жизни, где отличий с данными при рождении и по достижении 10-дневного возраста не получено.

Во второй группе наблюдения детей с НМТ в рассматриваемых подгруппах (ГВ, ГВ+Ф, ИВ) при контроле за массой тела каждые 10 дней отмечена отчетливая положительная динамика весовой кривой, установлены достоверные различия значений массы во всех точках наблюдения после 10-х суток жизни ($p \leq 0,05$). Дети на различных видах вскармливания характеризовались схожими значениями массы тела, однако к особенностям следует отнести более высокие показатели массы тела в подгруппе детей на ИВ по сравнению с первой и второй подгруппами на всех этапах наблюдения. Дети на ГВ с назначением фортификатора имели самые низкие значения массы в течение всего периода наблюдения. Полученные результаты совпадают с данными по группе детей с ОНМТ, в том числе

особенности весовой траектории у детей 3-й подгруппы, получающих искусственное вскармливание (таблица 9).

Сравнение расчетных показателей прибавки массы в группе детей, родившихся с НМТ (по аналогии с группой ОНМТ), выявило более высокие прибавки на 20-й день жизни для подгрупп новорожденных на ИВ в сравнении с детьми на ГВ+Ф ($p = 0,020$) (таблица 10).

Таблица 8 Динамика показателей окружности головы, груди, бедра у детей с ОНМТ (1 группа) на различных видах вскармливания

	Окружность головы, см								
Подгруппа	При рождении (1)		10 сутки (2)		20 сутки (3)		30 сутки (4)		Попарное сравнение групп
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	27 (27-28)	25-28	27 (26,3-28,1)	25-28,5	28,2 (27,5-29)	26-30	30 (29-30,6)	28-32	$p_{1,2}=0,55$ $p_{1,3}=0,004$ $p_{1,4}=0,0002$ $p_{2,3}=0,0002$ $p_{2,4}=0,0002$ $p_{3,4}=0,0002$
ГВ+Ф (II)	27 (26-28)	22-31	27,5 (26,5-29,5)	24,5-31	29,5 (28-30)	26-31,5	31,5 (30,5-32)	27,5-30,5	$p_{1,2}=0,116$ $p_{1,3}=0,003$ $p_{1,4}=0,0004$ $p_{2,3}=0,0016$ $p_{2,4}=0,0002$ $p_{3,4}=0,0002$
ИВ (III)	28 (26,7-29)	24-30	27 (26-28)	25-29,5	28 (27,5-30)	26-31	30 (29,3-31)	28-32	$p_{1,2}=0,146$ $p_{1,3}=0,064$ $p_{1,4}=0,0011$ $p_{2,3}=0,0004$ $p_{2,4}=0,0004$ $p_{3,4}=0,0004$
	$p_{1,2}=0,777$ $p_{1,3}=0,426$ $p_{2,3}=0,418$		$p_{1,2}=0,162$ $p_{1,3}=0,947$ $p_{2,3}=0,200$		$p_{1,2}=0,174$ $p_{1,3}=0,601$ $p_{2,3}=0,385$		$p_{1,2}=0,118$ $p_{1,3}=0,879$ $p_{2,3}=0,150$		
	Окружность груди, см								
ГВ (I)	25 (23,7-25)	22-27	24 (23-25)	22-26	26 (24,5-26,2)	22,5-29	27 (26-27,6)	25-30	$p_{1,2}=0,239$ $p_{1,3}=0,0066$ $p_{1,4}=0,0004$ $p_{2,3}=0,0004$ $p_{2,4}=0,0002$ $p_{3,4}=0,0002$
ГВ+Ф (II)	25 (23-25)	21-27	25 (24-25,5)	22-27	26,5 (25-27)	24-28	28 (27-28,5)	25-31	$p_{1,2}=0,609$ $p_{1,3}=0,0042$ $p_{1,4}=0,0004$ $p_{2,3}=0,0004$ $p_{2,4}=0,0003$ $p_{3,4}=0,0010$
ИВ (III)	24,5 (23,7-26)	20-28	24 (24-25)	21-28	26 (25,7-27)	22-29	28 (27-29)	24-30	$p_{1,2}=0,906$ $p_{1,3}=0,0058$ $p_{1,4}=0,0006$ $p_{2,3}=0,0009$ $p_{2,4}=0,0004$ $p_{3,4}=0,0004$
	$p_{1,2}=0,790$ $p_{1,3}=0,915$ $p_{2,3}=0,753$		$p_{1,2}=0,211$ $p_{1,3}=0,373$ $p_{2,3}=0,780$		$p_{1,2}=0,137$ $p_{1,3}=0,44$ $p_{2,3}=0,488$		$p_{1,2}=0,152$ $p_{1,3}=0,229$ $p_{2,3}=0,808$		
	Окружность бедра, см								
ГВ(I)	9 (9-9,6)	8-11	9,5 (9-10)	8-10	11 (9,3-11)	9-12,5	11 (10,8-12)	10-13,5	$p_{1,2}=0,224$ $p_{1,3}=0,0012$ $p_{1,4}=0,0002$ $p_{2,3}=0,0017$ $p_{2,4}=0,0002$ $p_{3,4}=0,0007$
ГВ+Ф (II)	9 (9-9,5)	8,5-11	10 (9-10)	9-12	11 (10-11)	9-12	11 (11-12)	10-15	$p_{1,2}=0,029$ $p_{1,3}=0,0006$ $p_{1,4}=0,0002$ $p_{2,3}=0,0051$ $p_{2,4}=0,0003$ $p_{3,4}=0,0038$
ИВ (III)	9 (9-9)	8-9	9,75 (9-10)	9-11	10,5 (10-11)	8,5-11,5	11 (10,8-11,5)	10-12,5	$p_{1,2}=0,0022$ $p_{1,3}=0,0006$ $p_{1,4}=0,0004$ $p_{2,3}=0,0026$ $p_{2,4}=0,0006$ $p_{3,4}=0,0026$
	$p_{(I,II)}=0,851$ $p_{(I,III)}=0,080$ $p_{(II,III)}=0,027$		$p_{(I,II)}=0,244$ $p_{(I,III)}=0,332$ $p_{(II,III)}=0,683$		$p_{(I,II)}=0,789$ $p_{(I,III)}=0,855$ $p_{(II,III)}=0,598$		$p_{(I,II)}=0,561$ $p_{(I,III)}=0,518$ $p_{(II,III)}=0,218$		

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале между подгруппами, проводилось при помощи критерия Вилкоксона.

Таблица 9 Динамика показателей массы тела у детей с НМТ (2 группа) на различных видах вскармливания (в граммах)

Подгруппа	Масса тела, г								
	При рождении (1)		10 сутки (2)		20 сутки (2)		30 сутки (3)		р
	Me [Q1-Q3]	min- max	Me [Q1-Q3]	min- max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min- max	Попарное сравнение групп
ГВ (I)	1760 (1635-2000)	1500- 2700	1770 (1605-1951,7)	1440- 2750	1940 (1827,5-2115)	1630- 2995	2120 (2035-2250)	1890- 2700	p _{1,2} =0,138 p _{1,3} =0,0000 p _{1,4} =0,0000 p _{2,3} =0,0000 p _{2,4} =0,0000 p _{3,4} =0,0000
ГВ+Ф (II)	1655 (1607,5-1740)	1600- 1860	1687,5 (1593,7-1753,7)	1470- 1795	1802,5 (1686,2-1917,5)	1600- 2000	2065 (2018,7-2096,2)	1970- 2100	p _{1,2} =0,157 p _{1,3} =0,0076 p _{1,4} =0,0022 p _{2,3} =0,0096 p _{2,4} =0,0022 p _{3,4} =0,0022
ИВ (III)	1800 (1700-2017,5)	1520- 2320	1792,5 (1696,2-1930)	1540- 2400	2005 (1915-2087,5)	1700- 2510	2190 (2106,2-2273,7)	2005- 2455	p _{1,2} =0,064 p _{1,3} =0,0005 p _{1,4} =0,0069 p _{2,3} =0,0005 p _{2,4} =0,0069 p _{3,4} =0,0366
	p(I, II)=0,082 p(I, III)=0,822 p(II, III)=0,02		p(I, II)=0,085 p(I, III)=0,806 p(II, III)=0,019		p(I, II)=0,026 p(I, III)=0,859 p(II, III)=0,003		p(I, II)=0,004 p(I, III)=0,622 p(II, III)=0,002		

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале между подгруппами, проводилось при помощи критерия Вилкоксона.

Таблица 10 Динамика показателей прибавок в массе у детей с НМТ (2 группа) на различных видах вскармливания (в граммах)

Подгруппа	Прибавки в массе тела, г						
	10 сутки (1)		20 сутки (2)		30 сутки (3)		Попарное сравнение групп
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	55 (37,5-87,5)	15-235	200 (115-257,5)	25-675	265 (200-300)	40-735	p _{1,2} =0,002 p _{1,3} =0,000 p _{2,3} =0,345
ГВ+Ф (II)	37,5 (35-40)	35-40	177,5 (150-245)	150-245	200 (133,7-315)	100-495	p _{1,2} =0,027 p _{1,3} =0,027 p _{2,3} =0,635
ИВ (III)	90 (90-100)	20-90	235 (191,2-298,7)	150-235	270 (240-293,7)	185-270	p _{1,2} =0,079 p _{1,3} =0,079 p _{2,3} =0,514
	p _(I,II) = 0,079 p _(I,III) = 0,500 p _(II,III) = 0,079		p _(I,II) = 0,398 p _(I,III) = 0,878 p _(II,III) = 0,020		p _(I,II) = 0,637 p _(I,III) = 0,798 p _(II,III) = 0,779		

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале между подгруппами, проводилось при помощи критерия Вилкоксона.

Распределение новорожденных с НМТ с учетом направленности весовой кривой показало следующее: в 1-й подгруппе (ГВ) к 10-му дню жизни прибавку массы имели 44% обследованных (средняя прибавка – 73,5 г/сутки, Me=55), отсутствие динамики весовой кривой не отмечено, соответственно убыль массы тела зарегистрирована у 56% новорожденных (средняя убыль – 119,4 г/сутки, Me=120); во 2-й подгруппе (ГВ+Ф) указанное распределение мало отличалось от 1-й подгруппы, прибавку массы имели 50% детей (средняя прибавка – 35,5 г/сутки, Me=37,5) и аналогичный процент показали убыль массы (средняя убыль – 103,0 г/сутки, Me=102,5); в 3-й подгруппе (ИВ) прибавка в массе отмечена только в 25% случаев (средняя прибавка – 124 г/сутки, Me=125,6), убыль массы тела имели 70% новорожденных (средняя убыль – 48,2 г/кг/сутки, Me=46,5), отсутствие динамики установлено в 5% наблюдений. Наиболее вероятными причинами низкой доли детей с прибавкой массы могут быть функциональные особенности желудочно-кишечного тракта недоношенных новорожденных (снижение усвоения питания из-за более низкой секреции желудочного сока, панкреатической недостаточности, недостаточная выработка кишечных дисахаридаз (особенно лактазы), сниженная способность желчи эмульгировать жирные кислоты, возможный кишечный дисбиоз, ранний отказ от стартовых смесей с высоким содержанием белка (Пре0).

Оценка других антропометрических показателей в группе детей с НМТ: показатели окружности головы у новорожденных с постнатальным возрастом 10 суток характеризовались значимым уменьшением окружности головы в первой и второй подгруппах, как результат уменьшения тканевых отеков), с последующим увеличением размеров к 20-м суткам жизни. Окружность груди характеризовалась нарастанием также после 10-го дня жизни во всех подгруппах. Окружности бедра во всех точках наблюдения имели однонаправленный тренд с увеличением данного параметра во всех подгруппах (таблица 11).

Таким образом, решение сформулированной научной гипотезы о влиянии вида вскармливания на динамику антропометрических показателей у недоношенных детей (масса тела, окружность головы, окружность груди, окружность бедра), родившихся с очень низкой и низкой массой тела на различных видах вскармливания в периоде новорожденности, позволяет представить следующие результаты:

- распределение детей изучаемых групп с учетом траектории веса указывает на отличительные особенности адаптации недоношенных детей к постнатальной жизни с удлинением периода транзиторной физиологической потери массы тела у 52% новорожденных с ОНМТ и у 57 % с НМТ; при понимании гетерогенности причин данного состояния (отрицательный водный баланс, катаболическая направленность обмена веществ, потери воды через кожу, легкие и с мочой) важно подчеркнуть необходимость пристального внимания к этим детям для поиска и устранения причин отрицательной динамики массы тела;
- в первые 10 суток жизни у подавляющего большинства недоношенных детей с ОНМТ и НМТ отсутствует значимая положительная динамика массы тела (в сравнении с показателями при рождении), однако последующий тренд весовой кривой характеризуется значимым приростом массы тела независимо от вида вскармливания с более высокими показателями массы тела в подгруппе детей с НМТ на искусственном вскармливании и наиболее низкими значениями массы тела и расчетных показателей прибавки веса у новорожденных с НМТ, получающих грудное молоко в сочетании фортификатором;

Таблица 11 Динамика показателей окружности головы, груди, бедра у детей с НМТ (2 группа) на различных видах вскармливания

Подгруппа	Окружность головы, см								Попарное сравнение групп
	При рождении (1)		10 сутки (2)		20 сутки (3)		30 сутки (4)		
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	27 (27-28)	25-28	27 (26,3-28,1)	25-28,5	28,2 (27,5-29)	26-30	30 (29-30,6)	28-32	$p_{1,2}=0,035$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{1,4}=0,0000$ $p_{2,3}=0,0000$ $p_{2,4}=0,0000$ $p_{3,4}=0,0000$
ГВ+Ф (II)	27 (26-28)	22-31	27,5 (26,5-29,5)	24,5-31	29,5 (28-30)	26-31,5	31,5 (30,5-32)	27,5-32,5	$p_{1,2}=0,0022$ $p_{1,3}=0,3742$ $p_{1,4}=0,0076$ $p_{2,3}=0,0022$ $p_{2,4}=0,0022$ $p_{3,4}=0,0076$
ИВ (III)	28 (26,7-29)	24-30	27 (26-28)	25-30	28 (27,5-30)	26-31	30 (29,3-31)	28-32	$p_{1,2}=0,247$ $p_{1,3}=0,067$ $p_{1,4}=0,0013$ $p_{2,3}=0,0015$ $p_{2,4}=0,0005$ $p_{3,4}=0,0030$
	$p_{(I,II)}=0,429$ $p_{(I,III)}=0,862$ $p_{(II,III)}=0,529$		$p_{(I,II)}=0,337$ $p_{(I,III)}=0,708$ $p_{(II,III)}=0,208$		$p_{(I,II)}=0,191$ $p_{(I,III)}=0,465$ $p_{(II,III)}=0,486$		$p_{(I,II)}=0,039$ $p_{(I,III)}=0,566$ $p_{(II,III)}=0,128$		
	Окружность груди, см								
ГВ (I)	25 (23,7-25)	22-27	24 (23-25)	22-26	26 (24,5-26,2)	22,5-29	27 (26-27,6)	25-30	$p_{1,2}=0,12$ $p_{1,3}=0,002$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,000$ $p_{2,4}=0,000$ $p_{3,4}=0,000$
ГВ+Ф (II)	25 (23-25)	21-27	25 (24-25,5)	22-27	26,5 (25-27)	24-28	28 (27-28,5)	25-31	$p_{1,2}=0,007$ $p_{1,3}=0,858$ $p_{1,4}=0,059$ $p_{2,3}=0,002$ $p_{2,4}=0,002$ $p_{3,4}=0,002$
ИВ (III)	24,5 (23,7-26)	20-28	24 (24-25)	21-28	26 (25,7-27)	22-29	28 (27-29)	24-30	$p_{1,2}=0,865$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,000$ $p_{2,4}=0,000$ $p_{3,4}=0,019$
	$p_{(I,II)}=0,322$ $p_{(I,III)}=0,717$ $p_{(II,III)}=0,579$		$p_{(I,II)}=0,002$ $p_{(I,III)}=0,408$ $p_{(II,III)}=0,001$		$p_{(I,II)}=0,000$ $p_{(I,III)}=0,694$ $p_{(II,III)}=0,000$		$p_{(I,II)}=0,598$ $p_{(I,III)}=0,558$ $p_{(II,III)}=0,678$		
	Окружность бедра, см								
ГВ (I)	9 (9-9,6)	8-11	9,5 (9-10)	8-10	11 (9,3-11)	9-12,5	11 (10,8-12)	10-13,5	$p_{1,2}=0,009$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,000$ $p_{2,4}=0,000$ $p_{3,4}=0,000$
ГВ+Ф (II)	9 (9-9,5)	8,5-11	10 (9-10)	9-12	11 (10-11)	9-12	11 (11-12)	10-15	$p_{1,2}=0,027$ $p_{1,3}=0,126$ $p_{1,4}=0,002$ $p_{2,3}=0,410$ $p_{2,4}=0,002$ $p_{3,4}=0,002$
ИВ (III)	9 (9-9)	8-9	9,7 (9-10)	9-11	10,5 (10-11)	8,5-11,5	11 (10,8-11,5)	10-12,5	$p_{1,2}=0,255$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,011$ $p_{2,3}=0,002$ $p_{2,4}=0,027$ $p_{3,4}=0,280$
	$p_{(I,II)}=0,212$ $p_{(I,III)}=0,116$ $p_{(II,III)}=0,006$		$p_{(I,II)}=0,164$ $p_{(I,III)}=0,305$ $p_{(II,III)}=0,006$		$p_{(I,II)}=0,003$ $p_{(I,III)}=0,059$ $p_{(II,III)}=0,509$		$p_{(I,II)}=0,006$ $p_{(I,III)}=0,240$ $p_{(II,III)}=0,344$		

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале между подгруппами, проводилось при помощи критерия Вилкоксона.

- расчетные значения прибавки массы тела на 20-е и 30-е сутки жизни в подгруппах на различных видах вскармливания показали значимые приросты в подгруппе на ГВ (при ОНМТ 15,5 и 29,5 г/сут и при НМТ 20,0 и 26,5 г/сут), в подгруппе ГВ+Ф (при ОНМТ 18,5 и 30,0 г/сут и при НМТ 17,7 и 20,0 г/кг/сут) при очевидно избыточных значениях прироста массы при ИВ (среднесуточная прибавка при ОНМТ – 17,4 и 27,5 г/сут и при НМТ 23,5 и 27,0 г/сут), которые, в соответствии с известными положениями о метаболическом программировании, не являются благоприятными в прогностическом плане;
- анализ других антропометрических показателей (окружности головы, груди, бедра) показал низкую информативность динамической оценки этих параметров в первые 10 дней жизни с отсутствием значимых различий с результатами измерений при рождении и вряд ли представляет практический интерес в отсутствии клинических показаний (гидроцефалия, асимметрия или диспропорции телосложения).

3.5. Динамика результатов калиперометрии у недоношенных детей с ОНМТ и НМТ

Для комплексной оценки питания в условиях оптимизации вскармливания у новорожденных и детей первого года жизни важное значение имеет комплексная оценка нутритивного статуса новорожденных детей, включая анализ показателей, характеризующих жировую массу тела. Диагностические возможности калиперометрии в оценке нутритивного статуса детей подтверждены многоцентровыми исследованиями ВОЗ.

Результаты калиперометрии с оценкой ТПЖК (толщина подкожно-жировой клетчатки) в области бицепса, бедра и околопупочной области в рассматриваемых группах:

В первой группе у детей с ОНМТ, находящихся на грудном вскармливании (ГВ) (I подгруппа), ТПЖК в области бицепса в динамике

характеризовалось значимым увеличением показателей при рождении от 0,4 мм [Q1-Q3=0,4-0,4] до 0,55 мм [Q1-Q3=0,5-0,6] ($p_{1,3}=0,002$) и 0,5 мм ($p_{1,4}=0,000$) на 20-е и 30-е сутки соответственно. Интегральный расчетный показатель – процент жировой массы – подтвердил статистически значимую положительную динамику во всех точках наблюдения после рождения, с приростом по рассматриваемой группе от 5,4% до 7,5% ($p_{1,4}=0,000$). Во II подгруппе детей (ГВ + Ф) при оценке ТПЖК в области бицепса за время наблюдения от момента рождения до достижения возраста 1 месяц жизни значимое увеличение показателя достигнуто на 20-й день жизни 0,4 мм [Q1-Q3=0,4-0,4] ($p_{1,3}=0,008$) и к окончанию неонатального периода 0,5 мм [Q1-Q3=0,4-0,4] ($p_{1,4}=0,000$). ТПЖК в околопупочной области (от 0,4 мм до 0,6 мм) и на бедре (от 0,5 мм до 0,6 мм) имели аналогичную направленность показателей с 20-го дня наблюдения; прирост процента жировой ткани к окончанию периода новорожденности составил 7,3%, против 5,4% при рождении ($p_{1,4}=0,000$). В III подгруппе (дети на ИВ) оценка ТПЖК в области бицепса выявила, что положительный прирост составил от 0,4 мм при рождении до 0,5 мм при завершении наблюдения ($p_{1,4}=0,003$), в околопупочной области значимый положительный прирост ТПЖК отмечен только к окончанию периода наблюдения ($p_{1,4}=0,002$), значение ТПЖК в области бедра имели значимый прирост во всех точках наблюдения при сравнении с данными при рождении (0,4 мм до 0,7 мм) (таблица 12). Прирост процента жирового слоя отмечался при каждом измерении данного показателя независимо от этапа наблюдения, при этом значимых различий в зависимости от вида вскармливания не отмечено (таблица 13).

Таблица 12 Динамика ТПЖК в области бицепса, околупупочной области, области бедра у детей с ОНМТ (1 группа) на различных видах вскармливания

Подгруппа	ТПЖК в области бицепса, мм								
	При рождении (1)		10 сутки (2)		20 сутки (3)		30 сутки (4)		р
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	0,4 (0,4-0,4)	0,1-0,5	0,4 (0,4-0,5)	0,3-0,6	0,5 (0,4-0,5)	0,4-0,7	0,5 (0,5-0,6)	0,4-0,7	$p_{1,2}=0,066$ $p_{1,3}=0,002$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,085$ $p_{2,4}=0,021$ $p_{3,4}=0,109$
ГВ+Ф (II)	0,4 (0,4-0,4)	0,4-0,5	0,4 (0,4-0,5)	0,4-0,7	0,5 (0,4-0,5)	0,4-0,6	0,5 (0,5-0,6)	0,5-0,7	$p_{1,2}=0,177$ $p_{1,3}=0,008$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,084$ $p_{2,4}=0,000$ $p_{3,4}=0,014$
ИВ (III)	0,4 (0,4-0,5)	0,4-0,6	0,4 (0,4-0,5)	0,3-0,6	0,5 (0,4-0,5)	0,4-0,6	0,5 (0,5-0,6)	0,5-0,8	$p_{1,2}=0,345$ $p_{1,3}=0,153$ $p_{1,4}=0,003$ $p_{2,3}=0,075$ $p_{2,4}=0,000$ $p_{3,4}=0,028$
	$p_{(I,II)}=0,096$ $p_{(I,III)}=0,04$ $p_{(II,III)}=0,01$		$p_{(I,II)}=0,747$ $p_{(I,III)}=0,914$ $p_{(II,III)}=0,807$		$p_{(I,II)}=0,580$ $p_{(I,III)}=0,912$ $p_{(II,III)}=0,773$		$p_{(I,II)}=0,257$ $p_{(I,III)}=0,257$ $p_{(II,III)}=0,533$		
ТПЖК околупупочной области, мм									
ГВ (I)	0,4 (0,4-0,4)	0,3-0,5	0,4 (0,4-0,5)	0,3-0,5	0,4 (0,4-0,5)	0,3-0,6	0,6 (0,5-0,6)	0,4-0,8	$p_{1,2}=0,280$ $p_{1,3}=0,109$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,401$ $p_{2,4}=0,002$ $p_{3,4}=0,006$
ГВ+Ф (II)	0,4 (0,4-0,4)	0,3-0,5	0,4 (0,4-0,4)	0,3-0,5	0,5 (0,4-0,5)	0,3-0,7	0,6 (0,5-0,6)	0,5-0,7	$p_{1,2}=0,074$ $p_{1,3}=0,005$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,012$ $p_{2,4}=0,000$ $p_{3,4}=0,012$
ИВ (III)	0,4 (0,4-0,4)	0,3-0,5	0,45 (0,4-0,5)	0,3-0,5	0,4 (0,4-0,5)	0,4-0,6	0,55 (0,5-0,6)	0,3-0,6	$p_{1,2}=0,374$ $p_{1,3}=0,011$ $p_{1,4}=0,002$ $p_{2,3}=0,130$ $p_{2,4}=0,014$ $p_{3,4}=0,046$
	$p_{(I,II)}=0,268$ $p_{(I,III)}=0,268$ $p_{(II,III)}=0,271$		$p_{(I,II)}=0,235$ $p_{(I,III)}=0,235$ $p_{(II,III)}=0,443$		$p_{(I,II)}=0,660$ $p_{(I,III)}=0,530$ $p_{(II,III)}=0,527$		$p_{(I,II)}=0,397$ $p_{(I,III)}=0,257$ $p_{(II,III)}=0,594$		
ТПЖК области бедра, мм									
ГВ (I)	0,5 (0,4-0,5)	0,4-0,6	0,5 (0,4-0,5)	0,3-0,6	0,6 (0,5-0,7)	0,4-0,8	0,7 (0,6-0,8)	0,5-1	$p_{1,2}=0,855$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,002$ $p_{2,4}=0,001$ $p_{3,4}=0,049$

ГВ+Ф (II)	0,5 (0,4-0,5)	0,3-0,6	0,5 (0,5-0,5)	0,4-0,6	0,6 (0,6-0,6)	0,5-0,8	0,6 (0,6-0,8)	0,6-0,9	$p_{1,2}=0,082$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,002$ $p_{2,4}=0,000$ $p_{3,4}=0,008$
ИВ (III)	0,4 (0,4-0,4)	0,3-0,5	0,5 (0,5-0,6)	0,4-0,8	0,6 (0,57-0,6)	0,4-0,8	0,7(0,6-0,8)	0,6-0,8)	$p_{1,2}=0,011$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,107$ $p_{2,4}=0,009$ $p_{3,4}=0,017$
	$p_{(I,II)}=0,909$ $p_{(I,III)}=0,732$ $p_{(II,III)}=0,718$		$p_{(I,II)}=0,000$ $p_{(I,III)}=0,000$ $p_{(II,III)}=0,000$		$p_{(I,II)}=0,415$ $p_{(I,III)}=0,415$ $p_{(II,III)}=0,398$		$p_{(I,II)}=0,940$ $p_{(I,III)}=0,767$ $p_{(II,III)}=0,799$		

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале между подгруппами, проводилось при помощи критерия Вилкоксона.

Таблица 13 Динамика жировой массы (Fat) у детей с ОНМТ (1 группа) на различных видах вскармливания

Подгруппа	Fat								
	При рождении (1)		10 сутки (2)		20 сутки (3)		30 сутки (4)		Попарное сравнение групп
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	5,4 (5-,5,4)	4,6-6,2	5,8 (5,4-6)	5-8,5	6,4 (5,8-7)	4,6-9,8	7,5 (6,4-7,8)	5,4-9,8	p_{1,2}=0,007 p_{1,3}=0,001 p_{1,4}=0,000 p_{2,3}=0,016 p_{2,4}=0,002 p_{3,4}=0,007
ГВ+Ф (II)	5,4 (5,4-5,4)	4,2-6,8	5,4 (5,4-5,8)	4,6-7,2	6,6 (6,2-7)	5,4-7,7	7,3 (7-7,7)	6,6-8,1	p_{1,2}=0,030 p_{1,3}=0,000 p_{1,4}=0,000 p_{2,3}=0,000 p_{2,4}=0,000 p_{3,4}=0,001
ИВ (III)	5,4 (5,4-5,8)	4,6-6,6	5,8 (5,4-6,2)	4,6-7,3	6,2 (5,8-6,6)	5,4-8,1	7,3 (7-7,7)	5,8-8,5	p_{1,2}=0,007 p_{1,3}=0,000 p_{1,4}=0,000 p_{2,3}=0,003 p_{2,4}=0,000 p_{3,4}=0,003
	p _(I,II) =0,819 p _(I,III) =0,671 p _(II,III) =0,519		p _(I,II) =0,511 p _(I,III) =0,187 p _(II,III) =0,167		p _(I,II) =0,416 p _(I,III) =0,411 p _(II,III) =0,377		p _(I,II) =0,877 p _(I,III) =0,771 p _(II,III) =0,781		

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале между подгруппами, проводилось при помощи критерия Вилкоксона.

Во второй группе недоношенных детей с НМТ на грудном вскармливании оценка ТПЖК при рождении в I подгруппе новорожденных ТПЖК в области бицепса имела прирост показателей от 0,45 мм [Q1-Q3=0,4-0,5] при рождении до 0,5 мм [Q1-Q3=0,5-0,6] к 30 суткам жизни, причем достоверно значимые показатели регистрировались на всех этапах наблюдения. ТПЖК в околопупочной области и на бедре значимо увеличивались на всех этапах измерений, т. е. на 10-е, 20-е, 30-е сутки жизни. Расчетный процент жировой массы также характеризовался статистически значимой положительной динамикой во всех точках наблюдения после рождения, с приростом по рассматриваемой группе от 5,8 % до 7,3% ($p_{1,4}=0,000$) (таблица 14). Во II подгруппе детей с НМТ (ГВ+Ф) ТПЖК в области бицепса за время наблюдения от момента рождения до достижения возраста 1 месяца жизни значимо увеличивалась после 10-го дня жизни ($p_{2,3}=0,025$, $p_{2,4}=0,002$) и к окончанию неонатального периода составила 0,55 мм ($p_{1,4}=0,007$). ТПЖК в области околопупочной области (0,45 мм до 0,55 мм) и бедра (0,55 мм до 0,7 мм) имели схожую направленность до окончания периода наблюдения. Прирост процента жировой ткани к окончанию периода новорожденности составил 7,5%, против 5,4 % при рождении ($p_{1,4}=0,002$). В III подгруппе детей с НМТ на ИВ при оценке ТПЖК в области бицепса положительный прирост значений составил от 0,5 мм [Q1-Q3=0,4-0,5] при рождении до 0,6 мм [Q1-Q3=0,6-0,7] при завершении наблюдения ($p_{1,4}=0,000$), в околопупочной области ТПЖК и на бедре имела также значимый положительный прирост к окончанию периода наблюдения ($p_{1,4}=0,000$ и $p_{1,4}=0,000$). Расчетный процент жирового слоя характеризовался значимым приростом при каждом измерении данного показателя (таблица 15).

Выполненный анализ калиперометрии не обнаружил каких-либо различий рассматриваемых показателей в подгруппах на разных видах вскармливания.

Таблица 14 Динамика ТПЖК в области бицепса, околопупочной области, области бедра у детей с НМТ (2 группа) на различных видах вскармливания

Подгруппа	ТПЖК бицепса, мм								
	При рождении (1)		10 сутки (2)		20 сутки (3)		30 сутки (4)		Попарное сравнение групп
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	0,45 (0,4-0,5)	0,4-0,7	0,5 (0,4-0,5)	0,4-0,7	0,5 (0,47-0,52)	0,4-0,7	0,5 (0,5-0,6)	0,5-0,7	$p_{1,2}=0,314$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,001$ $p_{2,4}=0,000$ $p_{3,4}=0,000$
ГВ+Ф (II)	0,45 (0,4-0,5)	0,4-0,5	0,4 (0,4-0,42)	0,4-0,5	0,55 (0,47-0,6)	0,4-0,6	0,55 (0,5-0,65)	0,5-0,8	$p_{1,2}=0,108$ $p_{1,3}=0,050$ $p_{1,4}=0,007$ $p_{2,3}=0,025$ $p_{2,4}=0,002$ $p_{3,4}=0,345$
ИВ (III)	0,5 (0,4-0,5)	0,4-0,7	0,5 (0,5-0,52)	0,4-0,6	0,6 (0,5-0,6)	0,5-0,7	0,6 (0,6-0,7)	0,5-0,8	$p_{1,2}=0,366$ $p_{1,3}=0,012$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,018$ $p_{2,4}=0,000$ $p_{3,4}=0,000$
	$p_{(I,II)}=0,086$ $p_{(I,III)}=0,06$ $p_{(II,III)}=0,07$		$p_{(I,II)}=0,756$ $p_{(I,III)}=0,920$ $p_{(II,III)}=0,823$		$p_{(I,II)}=0,587$ $p_{(I,III)}=0,916$ $p_{(II,III)}=0,778$		$p_{(I,II)}=0,266$ $p_{(I,III)}=0,271$ $p_{(II,III)}=0,544$		
Подгруппа	ТПЖК околопупочной области, мм								
ГВ (I)	0,4 (0,4-0,5)	0,3-0,6	0,5 (0,4-0,5)	0,4-0,8	0,5 (0,5-0,52)	0,4-0,6	0,6 (0,5-0,6)	0,4-0,8	$p_{1,2}=0,004$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,048$ $p_{2,4}=0,000$ $p_{3,4}=0,000$
ГВ+Ф (II)	0,45 (0,4-0,5)	0,4-0,5	0,5 (0,47-0,52)	0,4-0,6	0,5 (0,47-0,52)	0,4-0,6	0,55 (0,5-0,6)	0,5-0,6	$p_{1,2}=0,108$ $p_{1,3}=0,027$ $p_{1,4}=0,007$ $p_{2,3}=0,858$ $p_{2,4}=0,027$ $p_{3,4}=0,108$
ИВ (III)	0,4 (0,4-0,5)	0,3-0,6	0,5 (0,4-0,5)	0,4-0,6	0,5 (0,5-0,5)	0,4-0,6	0,6 (0,6-0,6)	0,5-0,8	$p_{1,2}=0,168$ $p_{1,3}=0,010$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,028$ $p_{2,4}=0,000$ $p_{3,4}=0,000$
	$p_{(I,II)}=0,271$ $p_{(I,III)}=0,289$ $p_{(II,III)}=0,233$		$p_{(I,II)}=0,244$ $p_{(I,III)}=0,255$ $p_{(II,III)}=0,421$		$p_{(I,II)}=0,655$ $p_{(I,III)}=0,556$ $p_{(II,III)}=0,588$		$p_{(I,II)}=0,355$ $p_{(I,III)}=0,271$ $p_{(II,III)}=0,556$		
Подгруппа	ТПЖК области бедра, мм								
ГВ (I)	0,5 (0,5-0,6)	0,4-0,7	0,6 (0,5-0,6)	0,4-0,9	0,65 (0,6-0,7)	0,4-0,9	0,7 (0,7-0,72)	0,6-0,9	$p_{1,2}=0,005$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$ $p_{2,3}=0,025$ $p_{2,4}=0,000$ $p_{3,4}=0,000$

ГВ+Ф (II)	0,55 (0,5-0,6)	0,5-0,6	0,6 (0,57-0,62)	0,5-0,7	0,6 (0,6-0,62)	0,6-0,7	0,7 (0,65-0,72)	0,5-0,8	p_{1,2}=0,108 p_{1,3}=0,027 p_{1,4}=0,007 p_{2,3}=0,108 p_{2,4}=0,027 p_{3,4}=0,155
ИВ (III)	0,6 (0,6-0,62)	0,5-0,8	0,6 (0,6-0,7)	0,5-0,7	0,7 (0,6-0,7)	0,5-0,8	0,8 (0,7-0,8)	0,7-0,8	p_{1,2}=0,813 p_{1,3}=0,007 p_{1,4}=0,000 p_{2,3}=0,035 p_{2,4}=0,000 p_{3,4}=0,001
	p _(I,II) =0,751 p _(I,III) =0,832 p _(II,III) =0,731		p _(I,II) =0,566 p _(I,III) =0,431 p _(II,III) =0,351		p _(I,II) =0,433 p _(I,III) =0,356 p _(II,III) =0,379		p _(I,II) =0,946 p _(I,III) =0,766 p _(II,III) =0,781		

Таблица 15 Динамика жировой массы (Fat) у детей с НМТ (1 группа) на различных видах вскармливания

Подгруппа	Fat								
	При рождении (1)		10 сутки (2)		20 сутки (3)		30 сутки (4)		Попарное сравнение групп
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	5,8 (5,4-6,3)	5-7,3	6,2 (5,8-6,6)	5-9,6	6,8 (6,2-7,4)	5,8-9,6	7,3 (7-7,4)	6,2-8,5	p_{1,2}=0,001 p_{1,3}=0,000 p_{1,4}=0,000 p_{2,3}=0,000 p_{2,4}=0,000 p_{3,4}=0,001
ГВ+Ф (II)	5,4 (5,7-6,3)	5,4-6,6	6,2 (6-6,47)	5,4-7,3	7 (6,8-7)	6,2-7	7,5 (7,02-7,9)	6,2	p_{1,2}=0,345 p_{1,3}=0,002 p_{1,4}=0,002 p_{2,3}=0,239 p_{2,4}=0,002 p_{3,4}=0,239
ИВ (III)	6,2 (6,2-6,6)	5-7,7	6,6 (6,2-6,6)	5,8-7	7,3 (6,8-7,3)	6,2-8,1	8,1 (7,7-8,5)	7,3-9,2	p_{1,2}=0,102 p_{1,3}=0,000 p_{1,4}=0,000 p_{2,3}=0,000 p_{2,4}=0,000 p_{3,4}=0,000
	p _(I,II) =0,566 p _(I,III) =0,421 p _(II,III) =0,413		p _(I,II) =0,512 p _(I,III) =0,171 p _(II,III) =0,155		p _(I,II) =0,156 p _(I,III) =0,433 p _(II,III) =0,335		p _(I,II) =0,711 p _(I,III) =0,112 p _(II,III) =0,144		

Таким образом, калиперометрия с определением ТПЖК в области бицепса, бедра и околопупочной области позволила сопоставить процессы жиросотложения у недоношенных новорожденных с ОНМТ и НМТ, показать значимую положительную динамику толщины подкожно-жировых складок в течение периода новорожденности и отметить отсутствие значимого влияния рассматриваемых видов вскармливания на формирование подкожного жира и процентное содержание жирового компонента.

Указанный подход с помощью портативных полуавтоматических калиперов может быть использован в динамической оценке нутритивного статуса в качестве количественного показателя, характеризующего жировой компонент массы тела у недоношенных новорожденных.

3.6. Анализ нутритивного статуса по результатам гематологических показателей

В соответствие с поставленными задачами проведен динамический анализ основных лабораторных показателей, характеризующих нутритивный статус у недоношенных детей на различных видах вскармливания. Рассмотрены результаты наиболее значимых общеклинических и биохимических показателей (общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, гликемия).

Результаты основных лабораторных исследований у детей с ОНМТ:

Показатели гемоглобина в исследуемых подгруппах в течение всего периода наблюдения (первых 30 дней жизни) соответствовали возрастным нормам. Единичные случаи снижения гемоглобина ниже 100 г/л зарегистрированы у 5 новорожденных (10%) только на 30 сутки жизни, что послужило основанием для диагностики «Ранней анемии недоношенных», обусловленной задержкой эритропоэза, морфологическими особенностями эритроцитов (укорочению их жизни) и недостаточным уровнем эндогенного эритропоэтина, стимулирующего выработку эритроцитов. Динамика

показателя на изначально обозначенных этапах наблюдения (при рождении, 10-е, 20-е, 30-е сутки жизни) со снижением уровня гемоглобина к окончанию периода новорожденности соответствовала известным закономерностям гемопозитических преобразований эритроцитарного роста у недоношенных детей. Значимых различий в показателях гемоглобина у детей на рассматриваемых видах вскармливания не установлено (таблица 16).

Показатели белкового обмена: динамика уровней общего белка характеризовалась более значимыми приростами при грудном и искусственном вскармливании. По данным, полученным на этапе достижения возраста 20-го и 30-го дня жизни, отмечена тенденция к более высоким значениям общего белка крови в III подгруппе на ИВ по сравнению с I подгруппой на ГВ и статистически значимые различия со II подгруппой детей, получавших ГВ+Ф ($p_{II,III}=0,025$ на 20-й день наблюдения и $p_{II,III}=0,000$ на 30-й день наблюдения). При оценке концентрации сывороточного альбумина (главный «строительный» белок организма) при первичной оценке показателя (после рождения) различий между группами не установлено, в последующем (10-й, 20-й и 30-й дни жизни) наиболее низкие уровни альбумина отмечены для I подгруппы на грудном вскармливании; самые высокие значения зарегистрированы в III подгруппе детей на искусственном вскармливании на 20-й и 30-й день наблюдения. Содержание в сыворотке крови мочевины (конечного продукта белкового метаболизма) не имело различий между подгруппами при первичном исследовании (после рождения), но показало статистически значимое повышение данного лабораторного показателя в III подгруппе детей на искусственном вскармливании на всех последующих этапах динамического наблюдения. Важно, что полученный уровень мочевины превысил нормативные значения для новорожденных (норма 1,7-5,0).

Таблица 16 Показатели уровня гемоглобина у недоношенных с ОНМТ на различных видах вскармливания

Подгруппа	Уровень гемоглобина, г/л								
	При рождении (1)		10 сутки (2)		20 сутки (3)		30 сутки (4)		Попарное сравнение групп
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3],	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	221 (174-228,2)	123-271	173 (161-198)	145-222	154 (139-162)	100-207	125 (117-134,5)	95-212	$p_{1,2}=0,004$ $p_{2,3}=0,006$ $p_{3,4}=0,015$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,000$
ГВ+Ф (II)	198 (181-218)	146-252	190 (163-207)	113-217	163 (141-190)	110-231	136 (114-139)	100-199	$p_{1,2}=0,000$ $p_{2,3}=0,041$ $p_{3,4}=0,001$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$
ИВ (III)	184,5 (165,2-206,2)	113-223	165,5 (155,7-180,5)	103-197	152,5 (137,7-167,7)	99-180	117 (110,5-135,7)	93-155	$p_{1,2}=0,055$ $p_{2,3}=0,046$ $p_{3,4}=0,004$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,000$
	$p_{(I,II)}=0,565$ $p_{(I,III)}=0,055$ $p_{(II,III)}=0,119$		$p_{(I,II)}=0,844$ $p_{(I,III)}=0,081$ $p_{(II,III)}=0,086$		$p_{(I,II)}=0,277$ $p_{(I,III)}=0,545$ $p_{(II,III)}=0,081$		$p_{(I,II)}=0,892$ $p_{(I,III)}=0,287$ $p_{(II,III)}=0,190$		

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале между подгруппами, проводилось при помощи критерия Вилкоксона.

Уровень креатинина сыворотки крови был сопоставим в рассматриваемых подгруппах и только в III подгруппе детей на ИВ имел достоверно более высокие значения при рождении ($p_{II,III}=0,007$) и на 20-й день жизни ($p_{II,III}=0,028$). Полученные данные позволяют обсуждать особенности белкового обмена преимущественно в отношении детей на искусственном вскармливании, для которых характерны более высокие уровни общего белка, альбумина, а также мочевины и креатинина. Представленные данные взаимосвязаны, т.к. в отсутствии данных о почечной азотемии, приеме лекарственных препаратов, способных влиять на обмен белка и мочевины, а также патологических состояний, сопровождающихся катаболизмом, наиболее вероятной причиной установленных особенностей белкового обмена в подгруппе детей на ИВ можно считать повышенное поступление белкового компонента питания. При этом уровни мочевины, превышающие нормативные показатели в течение всего периода наблюдения, следует рассматривать как неонатальный дисметаболический синдром с повышением уровня белка и мочевины у недоношенного ребенка на искусственном вскармливании (таблица 17).

Таблица 17 Показатели уровня общего белка, альбумина, мочевины, креатинина у недоношенных с ОНМТ (1 группа) на различных видах вскармливания

Подгруппа	Уровень общего белка, г/л								
	При рождении (1)		10 сутки (2)		20 сутки (3)		30 сутки (4)		Попарное сравнение групп
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	35,5 (34-41)	30,8-45	43,1 (38,6-46,01)	26-50	44,6 (40,6-54,4)	36-61,3	49,5 (40-54,8)	35,2-67,5	$p_{1,2}=0,023$ $p_{2,3}=0,070$ $p_{3,4}=0,097$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,001$
ГВ+Ф (II)	41 (35,4-43,3)	29-58,6	41,5 (39-46,7)	31-62,4	41,8 (39,1-46,9)	32-53,6	44 (38-49,9)	31-53	$p_{1,2}=0,477$ $p_{2,3}=0,905$ $p_{3,4}=0,924$ $p_{1,3}=0,331$ $p_{1,4}=0,108$
ИВ (III)	37,1 (36-45,2)	26,3-60,7	41,1 (38,1-43,3)	29-55,3	47,5 (44,6-53,5)	33-61,02	54,9 (50,4-55,7)	40,2-60,7	$p_{1,2}=0,469$ $p_{2,3}=0,041$ $p_{3,4}=0,026$ $p_{1,3}=0,019$ $p_{1,4}=0,002$
	$p_{(I,II)}=0,121$ $p_{(I,III)}=0,121$ $p_{(II,III)}=0,822$		$p_{(I,II)}=0,650$ $p_{(I,III)}=0,905$ $p_{(II,III)}=0,585$		$p_{(I,II)}=0,205$ $p_{(I,III)}=0,457$ $p_{(II,III)}=0,025$		$p_{(I,II)}=0,069$ $p_{(I,III)}=0,154$ $p_{(II,III)}=0,000$		
Уровень альбумина, г/л									
ГВ (I)	27 (26,6-28,5)	24-31,8	28 (26,6-30,02)	21,8-33,7	30,05 (27,2-31,6)	23,3-34,7	34,5 (28,9-36,5)	25,4-54,5	$p_{1,2}=0,453$ $p_{2,3}=0,013$ $p_{3,4}=0,015$ $p_{1,3}=0,062$ $p_{1,4}=0,001$
ГВ+Ф (II)	29 (24,2-35)	17-60	33 (31-34,5)	26,7-55	34,3 (32,1-40)	18,8-41,4	44,6 (35,7-50,1)	25,6-55,6	$p_{1,2}=0,084$ $p_{2,3}=0,013$ $p_{3,4}=0,001$ $p_{1,3}=0,055$ $p_{1,4}=0,000$
ИВ (III)	27,5 (25,8-30,4)	16-36,02	32 (27,6-33,2)	19-39	34,5 (31,4-39,4)	23,6-42,7	55,8 (45,5-60)	34,5-70,1	$p_{1,2}=0,002$ $p_{2,3}=0,013$ $p_{3,4}=0,000$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$
	$p_{(I, II)}=0,355$ $p_{(I, III)}=0,976$ $p_{(II, III)}=0,397$		$p_{(I, II)}=0,005$ $p_{(I, III)}=0,176$ $p_{(II, III)}=0,135$		$p_{(I, II)}=0,007$ $p_{(I, III)}=0,004$ $p_{(II, III)}=0,902$		$p_{(I, II)}=0,005$ $p_{(I, III)}=0,003$ $p_{(II, III)}=0,004$		
Уровень мочевины, ммоль/л									
ГВ (I)	2,8 (2,3-3,4)	2,02-5,89	5,3 (4,6-7,5)	1,3-12,7	5,4 (3,04-8,3)	1,4-13,1	4,3 (2,02-5,4)	0,8-8,7	$p_{1,2}=0,003$ $p_{2,3}=0,836$ $p_{3,4}=0,087$ $p_{1,3}=0,022$ $p_{1,4}=0,255$
ГВ+Ф (II)	2,5 (1,8-4,5)	1,54-8,48	3,1 (2,5-5,4)	1,3-9,2	3,99 (3,3-5,6)	1,1-7,3	4 (3,5-4,3)	1,8-6,7	$p_{1,2}=0,043$ $p_{2,3}=0,407$ $p_{3,4}=0,831$ $p_{1,3}=0,687$ $p_{1,4}=0,688$

ИВ (III)	3,5 (2,5-8,06)	2,01-10,4	6,2 (4,1-11,03)	2,4-12,7	6,6 (5,5-8,9)	2,9-11,4	6,1 (3,9-7,2)	1,3-8,5	$p_{1,2}=0,062$ $p_{2,3}=0,736$ $p_{3,4}=0,062$ $p_{1,3}=0,087$ $p_{1,4}=0,534$
	$p_{(I, II)}=0,556$ $p_{(I, III)}=0,023$ $p_{(II, III)}=0,106$		$p_{(I, II)}=0,029$ $p_{(I, III)}=0,597$ $p_{(II, III)}=0,010$		$p_{(I, II)}=0,066$ $p_{(I, III)}=0,552$ $p_{(II, III)}=0,000$		$p_{(I, II)}=0,826$ $p_{(I, III)}=0,162$ $p_{(II, III)}=0,041$		
Уровень креатинина, мкмоль/л									
ГВ (I)	62 (46,8-71,6)	34,8-85,5	62,05 (47,7-73,7)	30-103,1	58,3 (51,5-71,05)	31,5-101	57,9 (47,8-62,5)	28,3-96	$p_{1,2}=0,717$ $p_{2,3}=0,756$ $p_{3,4}=0,641$ $p_{1,3}=0,876$ $p_{1,4}=0,641$
ГВ+Ф (II)	57,5 (45,8-65)	30-79,5	64 (51,6-74)	34,8- 85,5	50,8 (38,6-57,5)	20,9-69,3	61,8 (37,2-70,9)	20,9- 85,5	$p_{1,2}=0,286$ $p_{2,3}=0,019$ $p_{3,4}=0,265$ $p_{1,3}=0,192$ $p_{1,4}=0,687$
ИВ (III)	74,2 (61,1-90,1)	28,5-120,9	51,5 (48,2-62,5)	28,3-96	59,6 (47,5-70,8)	37-103,1	60,8 (53,6-68,6)	31,5-101	$p_{1,2}=0,038$ $p_{2,3}=0,534$ $p_{3,4}=0,876$ $p_{1,3}=0,108$ $p_{1,4}=0,087$
	$p_{(I, II)}=0,367$ $p_{(I, III)}=0,054$ $p_{(II, III)}=0,007$		$p_{(I, II)}=0,968$ $p_{(I, III)}=0,447$ $p_{(II, III)}=0,343$		$p_{(I, II)}=0,046$ $p_{(I, III)}=0,781$ $p_{(II, III)}=0,028$		$p_{(I, II)}=0,807$ $p_{(I, III)}=0,629$ $p_{(II, III)}=0,486$		

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале между подгруппами, проводилось при помощи критерия Вилкоксона.

Углеводный обмен: значения гликемии на всех этапах наблюдения в рассматриваемых группах были сопоставимы и не зависели от вида вскармливания. Случаи гипергликемии (более 5,5 ммоль/л) в течение первой и второй декад жизни регистрировались в I подгруппе у 23,5% новорожденных, во II подгруппе в 11,7% и в III подгруппе 18,7% наблюдений. Низкие значения гликемии (2,6 ммоль/л и ниже) зарегистрированы в I подгруппе в 5,8%, во II подгруппе – 11,7% и в III подгруппе – 12,5 % случаев. Регистрируемые эпизоды гипер- и гипогликемии имели транзиторный характер, купировались самостоятельно без специальных медицинских вмешательств. Вид вскармливания не показал существенного влияния на уровень гликемии в течение всего периода наблюдения.

Результаты основных лабораторных исследований у детей с НМТ:

При анализе лабораторных данных у недоношенных детей с НМТ при рождении показатели гемоглобина в течение первых 30 дней жизни на протяжении всех этапов исследования соответствовали возрастным нормам и не имели значимых различий в рассматриваемых подгруппах. Количество детей с диагностированной ранней анемией недоношенных к окончанию наблюдения составило 5 человек (8,3%), по 2 ребенка из подгрупп ГВ и ГВ + Ф и 1 ребенок на ИВ (таблица 18).

Таблица 18 Средние показатели уровня гемоглобина у недоношенных с НМТ (2 группа) на различных видах вскармливания

Подгруппа	Уровень гемоглобина, г/л								
	При рождении (1)		10 сутки (2)		20 сутки (3)		30 сутки (4)		Попарное сравнение групп
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	204,5 (178,5-222,5)	139-256	180,5 (156,5-192,7)	122-233	163,5 (150-186,2)	83-227	142 (121-158)	91-218	$p_{1,2}=0,000$ $p_{2,3}=0,083$ $p_{3,4}=0,000$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$
ГВ+Ф (II)	178 (170,7-184,5)	152-214	155,5 (148,2-165,5)	143-217	149 (144,2-157,7)	130-180	120 (110,7-125,5)	98-137	$p_{1,2}=0,020$ $p_{2,3}=0,009$ $p_{3,4}=0,002$ $p_{1,3}=0,003$ $p_{1,4}=0,002$
ИВ (III)	205,5 (177-231,2)	135-245	179 (169,5-202,2)	139-219	167,5 (156,5-179)	118-216	128,5 (117,2-155,5)	95-188	$p_{1,2}=0,016$ $p_{2,3}=0,002$ $p_{3,4}=0,000$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$
	$p_{(I,II)}=0,542$ $p_{(I,III)}=0,041$ $p_{(II,III)}=0,112$		$p_{(I,II)}=0,745$ $p_{(I,III)}=0,074$ $p_{(II,III)}=0,057$		$p_{(I,II)}=0,251$ $p_{(I,III)}=0,531$ $p_{(II,III)}=0,073$		$p_{(I,II)}=0,756$ $p_{(I,III)}=0,271$ $p_{(II,III)}=0,188$		

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале между подгруппами, проводилось при помощи критерия Вилкоксона, в шкале между группами по критерию Мана-Уитни.

Белковый обмен с оценкой уровня общего белка при первоначальном обследовании (при рождении) обнаружил более высокие значения показателя в I подгруппе на ГВ. В последующем на 10-е и 30-е сутки наблюдения наиболее низкие и статистически значимые значения белка отмечены во II подгруппе новорожденных на ГВ+Ф. Показатели альбумина находились в пределах возрастных значений 15 – 35 г/л, а при сравнении между подгруппами уровень альбумина у детей, получающих грудное молоко и фортификатор, также имел самые низкие значения по сравнению с подгруппами на ГВ ($p_{I, II} < 0,010$) и на ИВ ($p_{I, II} = 0,000$). Показатели мочевины в рассматриваемых подгруппах соответствовали нормативным границам на протяжении всего наблюдения, но характеризовались самыми низкими значениями во II подгруппе как по данным первичного обследования, так и по окончании наблюдения ($p < 0,05$). Уровень креатинина сыворотки крови достоверно не отличался в исследуемых подгруппах. Гиперкреатининемия (более 75 мкмоль/л) зарегистрирована только в 2 случаях из 36 (5,5%) в подгруппе детей на ГВ и 1 случай в подгруппе ГВ+Ф (8,3%) (таблица 19).

Таблица 19 Показатели уровня общего белка, альбумина, мочевины, креатинина у недоношенных новорожденных с НМТ на различных видах вскармливания

Подгруппа	Уровень общего белка, г/л								
	При рождении (1)		10 сутки (2)		20 сутки (3)		30 сутки (4)		Попарное сравнение групп
	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	Me [Q1-Q3]	min-max	
ГВ (I)	43 (39,8-46,7)	31-59	45,9 (43,7-51,1)	30-63,03	48 (45,2-51,5)	32,9-63,4	52,9 (48,3-55,8)	35,7-66,4	$p_{1,2}=0,001$ $p_{2,3}=0,003$ $p_{3,4}=0,000$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$
ГВ+Ф (II)	35 (32,7-35)	32-48,1	42,3 (39,8-44,5)	34,7-45,6	45,5 (43,2-50,2)	35,6-51,2	45,6 (44,5-51,2)	36,7-54,3	$p_{1,2}=0,006$ $p_{2,3}=0,116$ $p_{3,4}=0,002$ $p_{1,3}=0,002$ $p_{1,4}=0,002$
ИВ (III)	40,1 (38,2-45,7)	31,9-57,1	46,9 (41,8-48,7)	32-56,7	47,9 (44,8-55,4)	33,4-57,7	51,05 (47 (56,7)	34,5-68,6	$p_{1,2}=0,002$ $p_{2,3}=0,003$ $p_{3,4}=0,001$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$
	$p_{(I, II)}=0,000$ $p_{(I, III)}=0,485$ $p_{(II, III)}=0,003$		$p_{(I, II)}=0,014$ $p_{(I, III)}=0,639$ $p_{(II, III)}=0,033$		$p_{(I, II)}=0,169$ $p_{(I, III)}=0,881$ $p_{(II, III)}=0,141$		$p_{(I, II)}=0,007$ $p_{(I, III)}=0,434$ $p_{(II, III)}=0,055$		
Уровень альбумина, г/л									
ГВ (I)	30,5 (27,8-32,1)	18-37,2	32,5 (29-34,5)	22-38,9	35 (33-37)	26,7-44	37 (34-53,2)	43 (20-81)	$p_{1,2}=0,000$ $p_{2,3}=0,000$ $p_{3,4}=0,002$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,000$
ГВ+Ф (II)	23,1 (23-25,9)	22,8-28	24,9 (23,7-26,3)	22,9-29,1	21,9 (21,4-30,7)	20-65	23,9 (23,3-32,3)	21,8-33,3	$p_{1,2}=0,212$ $p_{2,3}=0,480$ $p_{3,4}=0,666$ $p_{1,3}=0,480$ $p_{1,4}=0,213$
ИВ (III)	29,1 (26,9-32,5)	23,5-36,8	31 (28,8-34,7)	23,3-37,6	33,9 (30,2-37,9)	25,8-43,3	29,5 (22,7-37,2)	20-65	$p_{1,2}=0,038$ $p_{2,3}=0,000$ $p_{3,4}=0,116$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{1,4}=0,903$
	$p_{(I, II)}=0,000$ $p_{(I, III)}=0,748$ $p_{(II, III)}=0,000$		$p_{(I, II)}=0,000$ $p_{(I, III)}=0,366$ $p_{(II, III)}=0,000$		$p_{(I, II)}=0,010$ $p_{(I, III)}=0,774$ $p_{(II, III)}=0,074$		$p_{(I, II)}=0,000$ $p_{(I, III)}=0,003$ $p_{(II, III)}=0,154$		
Уровень мочевины, ммоль/л									
ГВ (I)	3,1 (2,4-4,8)	1,5-8,6	4,1 (3,1-5,7)	1,4 – 10,1	4,2 (3,2-5,3)	1-7,7	4,1 (2,9-5,1)	1,6-8,2	$p_{1,2}=0,001$ $p_{2,3}=0,724$ $p_{3,4}=0,561$ $p_{1,3}=0,005$ $p_{1,4}=0,035$
ГВ+Ф (II)	2,1 (1,5-8,8)	1,3-15,2	4,3 (3,4-5,9)	2,4-8,8	4,1 (3,5-5,3)	3,2-7,6	1,9 (1,07-2,3)	1-4,6	$p_{1,2}=0,753$ $p_{2,3}=0,637$ $p_{3,4}=0,002$ $p_{1,3}=0,813$ $p_{1,4}=0,071$
ИВ	2,6 (2,3-3,02)	0,7-5,9	3,6 (2,5-4,7)	1,3-9,6	3 (2,5-3,6)	1,4-5,9	3,2 (2,7-4,2)	1,4-5,9	$p_{1,2}=0,033$ $p_{2,3}=0,681$

(III)									p_{3,4}=0,040 p_{1,3}=0,019 p_{1,4}=0,008
	p _(I,II) =0,111 p _(I,III) =0,045 p _(II,III) =0,034		p _(I,II) =0,570 p _(I,III) =0,247 p _(II,III) =0,161		p _(I,II) =0,466 p _(I,III) =0,016 p _(II,III) =0,008		p _(I,II) =0,000 p _(I,III) =0,281 p _(II,III) =0,001		
	Уровень креатинина, мкмоль/л								
ГВ (I)	59,2 (49,2-70,8)	28,3- 103,1	51,1 (46,9-63,4)	20,9-76,7)	57,9 (49,2-68,6)	28,3-101	59,7 (47,4-68,4)	28,3-101	p_{1,2}=0,010 p _{2,3} =0,064 p _{3,4} =0,723 p _{1,3} =0,881 p _{1,4} =0,450
ГВ+Ф (II)	52,8 (37,9-68,4)	31,4- 84,2	50,4 (38,7-58,5)	20,9-69,3	55,2 (46,2-60,7)	28,3-96	51,6 (48-63,5)	38,6-76,7	p _{1,2} =0,346 p _{2,3} =0,286 p _{3,4} =0,694 p _{1,3} =0,530 p _{1,4} =0,906
ИБ (III)	43,3 (39-62,3)	20,9- 69,3	44,2 (43,3-53)	20,9-79,5	56,3 (39,9-68,3)	31,4-73	51,6 (48-63,6)	32,9-76,7	p _{1,2} =0,322 p _{2,3} =0,227 p _{3,4} =0,851 p _{1,3} =0,779 p _{1,4} =0,432
	p _(I, II) = 0,234 p _(I, III) = 0,023 p _(II, III) = 0,551		p _(I, II) = 0,456 p _(I, III) = 0,353 p _(II, III) = 0,972		p _(I, II) = 0,403 p _(I, III) = 0,160 p _(II, III) = 0,759		p _(I, II) = 0,569 p _(I, III) = 0,394 p _(II, III) = 0,882		

Примечание: сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале между подгруппами, проводилось при помощи критерия Вилкоксона, в шкале между группами по критерию Мана-Уитни.

Углеводный обмен (частота случаев гипергликемии более 5,5 ммоль/л) в течение первой недели жизни достоверно не отличалась в исследуемых подгруппах и составила 4 случая из 36 (11,1%) в I подгруппе, 2 случая из 12 во II подгруппе (5,5%) и 3 случая из 16 в III подгруппе (18,7%). В течение второй недели жизни уровни глюкозы за пределами нормативных значений были редкими (единичными) наблюдениями.

Таким образом, оценка нутритивного статуса по результатам лабораторных исследований установила в группе детей с ОНМТ некоторые гематологические особенности, которые характеризовались развитием ранней анемии недоношенных в 10% случаев, высокими значениями уровня общего белка у детей на искусственном вскармливании к окончанию периода наблюдения в сочетании с повышением уровня креатинина на 20-й день жизни и превышением нормативных возрастных показателей мочевины на всех этапах наблюдения. Указанные особенности белкового обмена у детей на искусственном вскармливании указывают на активный катаболизм, который с высокой вероятностью является следствием избыточного поступления в организм белкового компонента питания; представленные данные повышенных уровней мочевины позволяют обсуждать формирование неонатального дисметаболического синдрома с повышением концентрации белков крови, мочевины и креатинина у недоношенного ребенка с ОНМТ на искусственном вскармливании.

В группе новорожденных с НМТ к особенностям рассматриваемых лабораторных параметров отнесены сопоставимые данные между подгруппами по частоте выявляемости ранней анемии недоношенных. Наиболее низкие уровни общего белка, альбумина и мочевины установлены в подгруппе детей, получающих грудное молоко в комбинации с фортификатором (при сопоставимых значениях указанных лабораторных показателей у детей на грудном и искусственном видах вскармливания); причины снижения уровня общего белка и альбумина в сочетании с низким уровнем мочевины неоднозначны (недостаточное поступление белкового

субстрата с пищей, нарушение усвоения белка, дисрегуляция белкового обмена на фоне патологии ЦНС, эндокринной системы и т. д.), однако возможными и наиболее неблагоприятными последствиями гипопроотеинемии могут быть нарушения физического развития ребенка, которые представлены в главе, посвященной динамике антропометрических показателей с указанием на низкие значения массы тела и расчетных показателей прибавки веса на различных этапах наблюдения у новорожденных с НМТ, получающих грудное молоко в сочетании с фортификатором.

Складывается впечатление о неоднозначных эффектах обогатителей грудного молока. Важно, что в соответствии с инструкцией к препарату перед началом использования рекомендуют провести анализ грудного молока, решить вопрос о применении фортификатора с учетом состава молока матери, согласовать назначение со специалистом, не допустить прием данного продукта детьми с установленной аллергией к белкам коровьего молока, непереносимостью лактозы и врожденных метаболических заболеваний. Смешивание грудного молока с фортификатором (1 грамм на 25 мл) и последующее кормление через соску сокращает время грудного вскармливания, что увеличивает риск гипогалактии, отказа ребенка от груди и перехода на смешанное или искусственное вскармливание. В условиях достаточной лактации целесообразно обеспечить ребенку с НМТ правильное грудное вскармливание, следить за любыми признаками отказа от груди, не рекомендовать питание с использованием соски и бутылочки.

3.7. Показатели уровня окситоцина у новорожденных детей с учетом вида вскармливания

Второй этап настоящего исследования посвящен изучению содержания окситоцина в грудном молоке матерей и плазме крови новорожденных на различных видах вскармливания с уточнением взаимосвязи уровня данного нейропептида с основными анамнестическими, клиническими и лабораторными параметрами нутритивного статуса ребенка.

Значимость грудного молока определяется не только наличием основных пищевых субстратов (белки, жиры, углеводы), оказывающих влияние на физическое развитие ребенка, но присутствием биологически активных веществ, в том числе гормонов. У недоношенных детей данный факт имеет особое значение, т.к. в силу функциональной незрелости (в том числе эндокринной системы) данные биологически активные компоненты, поступающие к ребенку с грудным молоком, регулируют становление метаболических процессов, участвуют в поддержании энергетического баланса в организме, обеспечивают рост, дифференцировку и активность клеток всех тканей.

Научные поиски по изучению содержащихся в грудном молоке биологически активных продуктов и их значения для детского организма относятся к важным, но малоизученным аспектам физиологии и медицины.

3.7.1. Анализ уровня окситоцина в грудном молоке матерей недоношенных и доношенных новорожденных

В работе исследован уровень окситоцина в грудном молоке матерей недоношенных и доношенных новорожденных (рисунок 5). Сопоставление показателей у недоношенных детей установило относительно низкий разброс

значений ОХТ (рисунок 5 А) и отсутствие достоверных различий в уровнях данного пептида в грудном молоке до и после кормления (рисунок 5 Б).

Уровень окситоцина в группе сравнения у женщин с доношенной беременностью характеризовался более высоким разбросом показателей до прикладывания к груди и тенденцией к увеличению изучаемого гормона после кормления (рисунок 5 В, рисунок 5 Г).

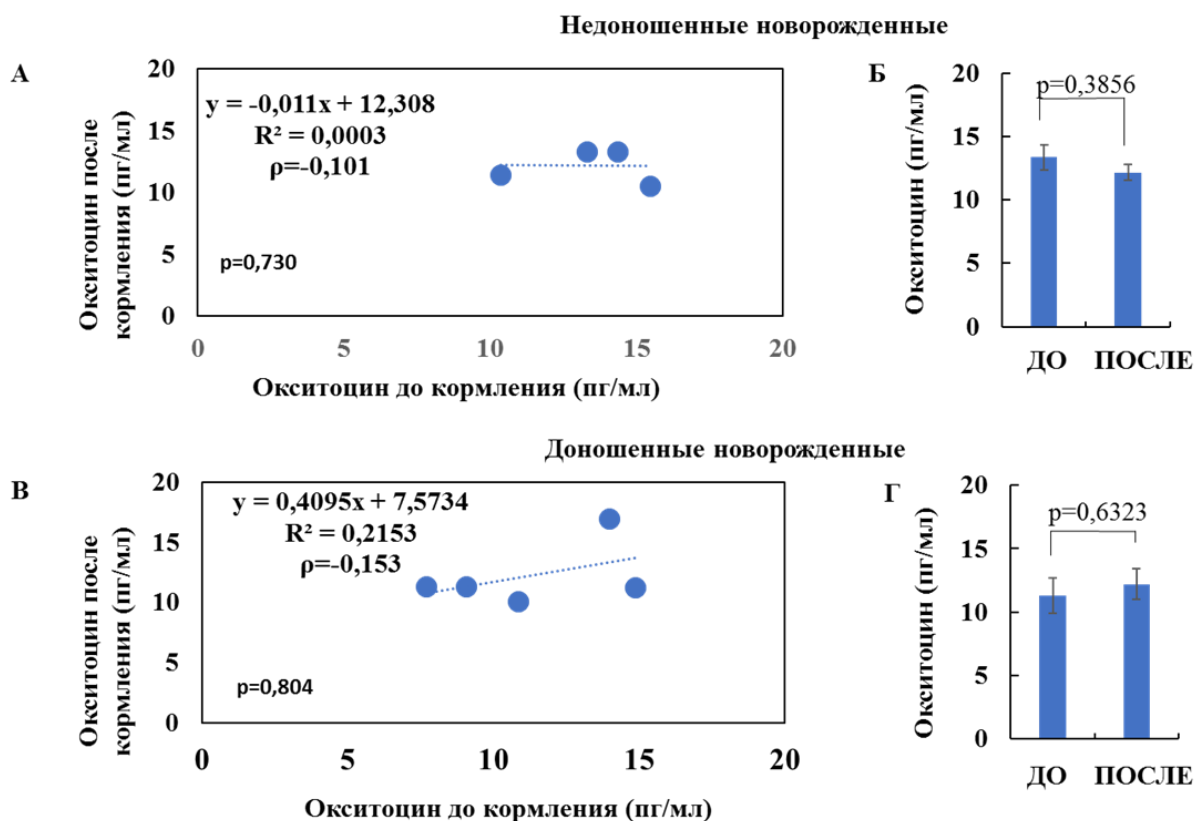


Рисунок 5. Уровень окситоцина в материнском молоке в группах недоношенных (А, Б) и доношенных (В, Г) новорожденных до и после кормления. А, В – индивидуальные показатели уровня окситоцина в грудном молоке матерей до и после кормления грудью. Б, Г – медиана уровня окситоцина в грудном молоке матерей до и после кормления грудью, ρ – коэффициент корреляции Спирмена, p – уровень значимости.

Корреляционный анализ между уровнями ОХТ в грудном молоке матерей и в плазме крови детей, родившихся недоношенными (рисунок 6), показал следующее: более высокому уровню гормона в грудном молоке матерей соответствуют более высокие уровни ОХТ в плазме крови ребенка, что подтверждает экспериментальную гипотезу о поступлении изучаемого

гормона от матери к ребенку с материнским молоком. У доношенных новорожденных данная корреляция была менее отчетлива. Данный факт может быть отражением более высокой значимости ОХТ для детей с низким гестационным возрастом. Полученные данные свидетельствуют о том, что наряду с другими гормонами белкового и пептидного происхождения, ОХТ всасывается в пищеварительном тракте новорожденного в биологически и иммунологически активном состоянии. Этому во многом способствуют филогенетически сформированные анатомо-физиологические особенности новорожденного (низкая активность протеолитических ферментов, сниженная барьерная функция ЖКТ для молекул белка, наличие ингибиторов протеаз в грудном молоке и т.д.), которые сформировались исторически и не допускают разрушения гормонов, обеспечивая ребенка биологически активными компонентами грудного молока.

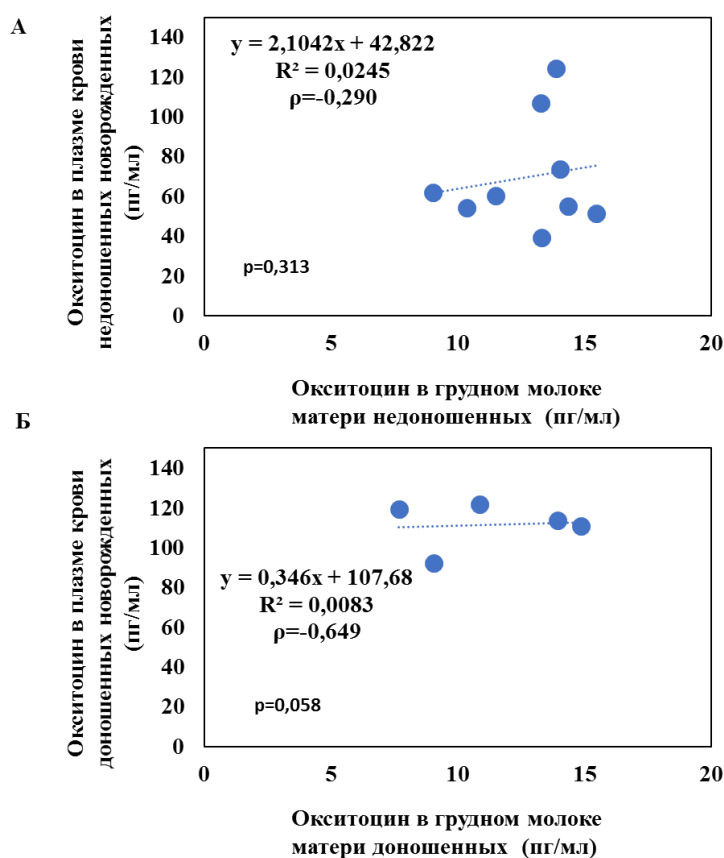


Рисунок 6. Индивидуальные показатели уровня окситоцина в грудном молоке матерей и в плазме крови ребенка с учетом гестационного возраста при рождении. А – недоношенные, Б – доношенные, ρ – коэффициент корреляции Спирмена, p – уровень значимости.

3.7.2. Сравнительная оценка уровня ОХТ в плазме крови у недоношенных и доношенных новорожденных на различных видах вскармливания

При сравнении уровней ОХТ в сыворотке крови детей, находящихся на грудном и искусственном вскармливании, установлены статистически более низкие значения нейрпептида у недоношенных новорожденных на ГВ (Ме - 31,1; Q1-Q3=23,5-37,5) и на ИВ (Ме - 38,6 Q1-Q3=33,8-45,7), чем у доношенных на ГВ (Ме-92,1; Q1-Q3=71,1-113,5) и на ИВ (Ме-62,1; Q1-Q3=51,3-74,7) (рисунок 7).

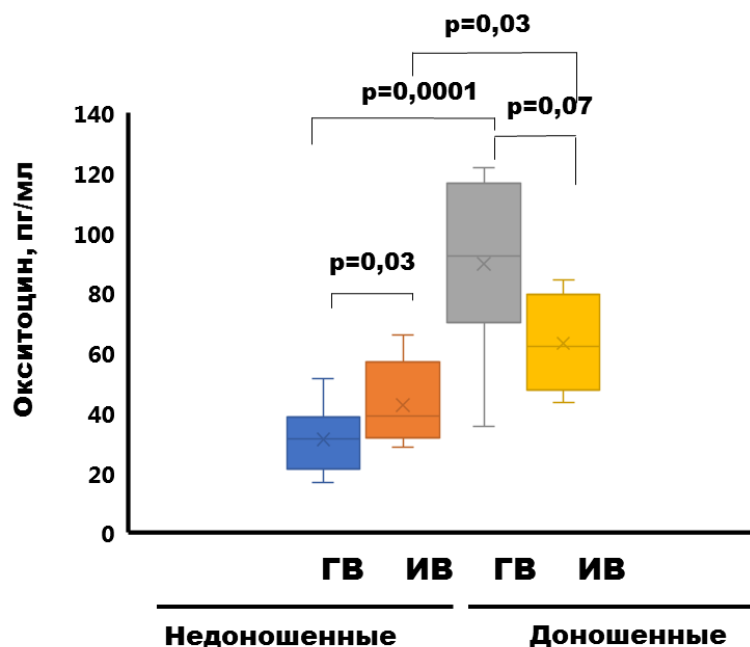


Рисунок 7. Уровень окситоцина в плазме крови у детей в зависимости от вида вскармливания и срока гестации. ГВ-грудное вскармливание, ИВ – искусственное вскармливание, p – уровень значимости.

Уровень ОХТ у недоношенных детей на ИВ был статистически значимо выше, чем при ГВ. В группе доношенных детей, находящихся на ГВ (92,1 (71,1;113,5)), отмечена лишь тенденция к повышенному содержанию окситоцина в плазме крови по сравнению с детьми на ИВ (62,1 (51,3; 74,7)) что, возможно, связано с получением окситоцина в составе грудного молока матери. В группе недоношенных детей отмечены достоверно более низкие

значения окситоцина, особенно в подгруппе новорожденных на ГВ ($p=0,000$). Повышенные уровни ОХТ у недоношенных детей на ИВ можно объяснить усилением эндогенной продукции собственного гормона и снижением потребления в условиях отсутствия экзогенного поступления данного пептида с грудным молоком.

Для определения возможных влияний наиболее значимых факторов изучаемого гормона проведен корреляционный анализ по взаимосвязи окситоцина с массой тела при рождении, видом вскармливания и отдельными биохимическими показателями (общий белок).

При анализе уровня ОХТ у недоношенных детей на ГВ и ИВ (рисунок 8А и рисунок 8Б) отмечена обратная зависимость между уровнем изучаемого гормона и массой тела при рождении: чем ниже вес при рождении, тем выше уровень ОХТ на 5–6-е сутки постнатальной жизни в обеих подгруппах обследованных.

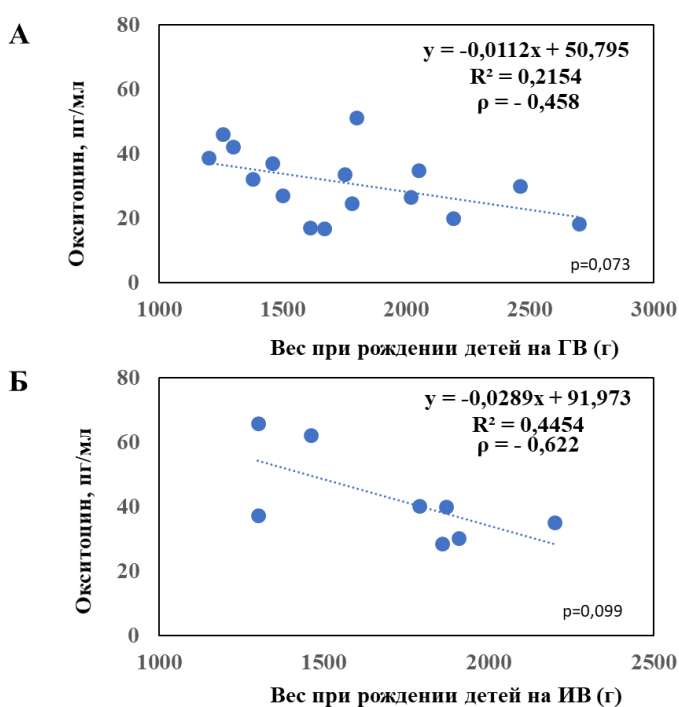


Рисунок 8. Индивидуальный уровень окситоцина у недоношенных детей на грудном вскармливании (А) и искусственное вскармливание (Б) на 5-6 сутки жизни в зависимости от массы тела при рождении. ГВ-грудное вскармливание, ИВ – искусственное вскармливание, ρ – коэффициент корреляции Спирмена, p – уровень значимости.

Наиболее вероятной причиной низкого уровня ОХТ следует считать уязвимость по отношению к внешним воздействиям, которая в наибольшей степени относится к детям, родившимся раньше срока. Известно, что на стадии общего адаптационного синдрома при выраженной активации симпатoadреналовой системы у недоношенных детей в ответ на стресс-ситуацию повышенный уровень адреналина и норадреналина подавляют секрецию ОХТ.

Наряду с этим анализ полученных данных по недоношенным детям показал, что на ГВ формируется тенденция к увеличению уровня ОХТ в плазме крови ($n=16$) на 11–12-е сутки жизни, а при ИВ сохраняется характер тенденции, свидетельствующий о снижении данного лабораторного показателя в плазме крови у недоношенных новорожденных ($n=8$) (рисунок 9).

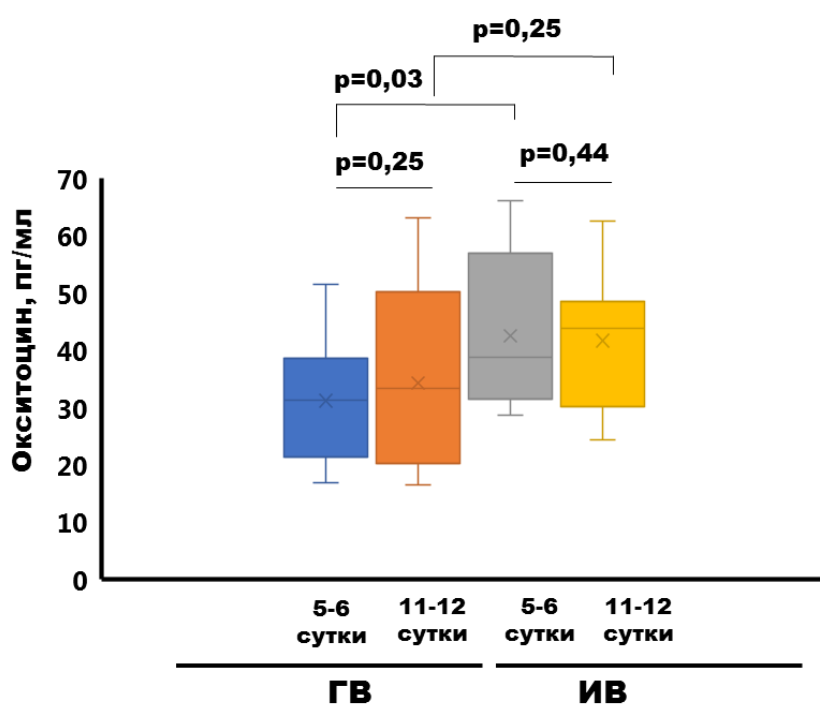


Рисунок 9. Динамика изменения уровня ОХТ в плазме крови у недоношенных новорожденных за неделю на различных видах вскармливания: ГВ – грудное вскармливание ($n=16$), ИВ – искусственное вскармливание ($n=8$), p – уровень значимости.

При этом уровень ОХТ у детей, получающих ИВ, на 5–6-е сутки достоверно превышает показатели у новорожденных на ГВ, но сопоставим в

рассматриваемых подгруппах на 11–12-е сутки жизни (рисунок 9). Объяснением данного результата также можно считать особенность адаптации к постнатальной жизни недоношенных новорожденных, получающих ИВ.

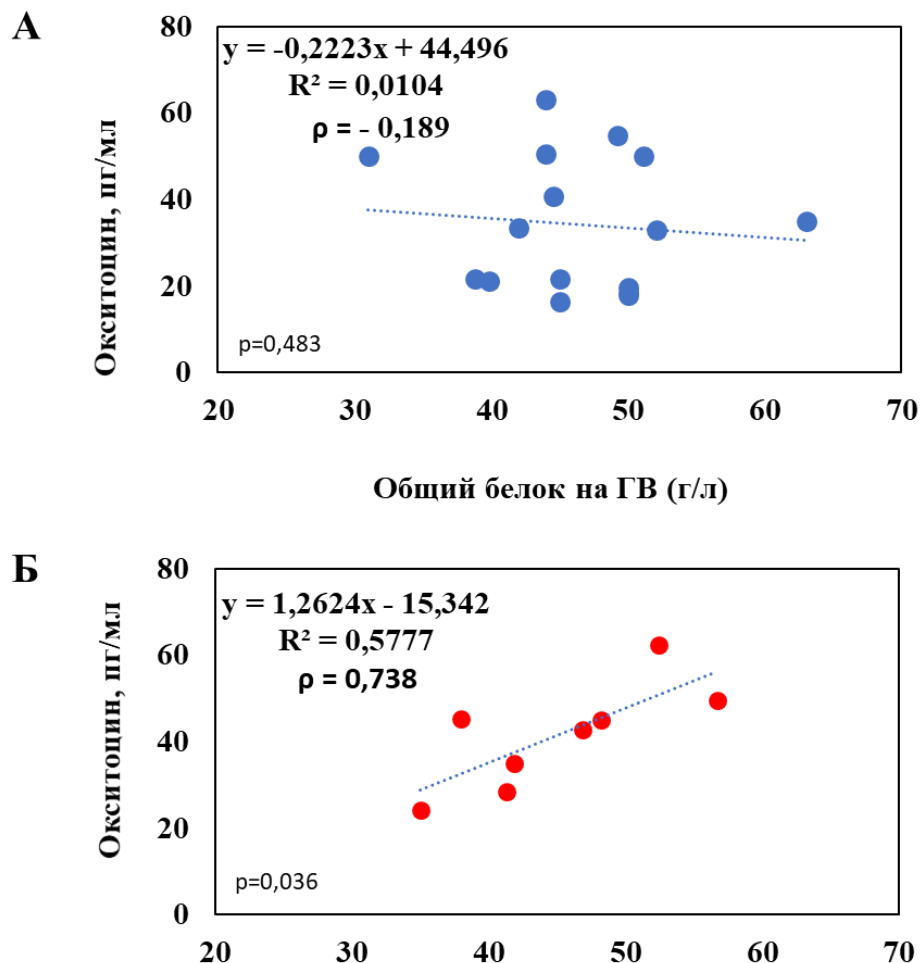


Рисунок 10. Уровень окситоцина у недоношенных детей на грудном вскармливании (А) и искусственном вскармливании (Б) на 11-12 сутки жизни в зависимости от общего белка. ГВ-грудное вскармливание, ИВ – искусственное вскармливание, ρ – коэффициент корреляции Спирмена, p – уровень значимости.

Таким образом, изучение уровня окситоцина в плазме крови доношенных и недоношенных новорожденных, получающих грудное молоко, в сравнении с группой новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании, позволило уточнить особенности метаболизма и взаимосвязи данного гормона со сроком гестации при

рождении, видом вскармливания, массой тела и уровнем общего белка сыворотки крови.

К особенностям окситоцинового обмена у доношенных и недоношенных детей на ГВ отнесены более низкие значения изучаемого пептидного гормона у новорожденных, родившихся преждевременно ($p=0,0001$), высказана гипотеза о возможном влиянии повышенной активности симпатoadреналовой системы (ответная реакция на дезадаптацию), что сопровождается подавлением секреции ОХТ у недоношенных детей.

Масса тела при рождении и вид вскармливания определяют значимые различия в уровнях ОХТ у недоношенных детей в течение 10–12 дней неонатального периода: доказана обратная корреляция веса при рождении с уровнем ОХТ плазмы крови и более высокие значения ОХТ при ИВ на 5–6-е сутки жизни ($p=0,03$).

Для недоношенных детей отмечена низкая обратная зависимость ($r=-0,1$) между уровнями ОХТ и общего белка при ГВ и высокая положительная корреляция ($r=0,76$) указанных параметров при ИВ, что может быть отражением повышенной экспрессии специфических окситоциновых рецепторов (G-протеиновые трансмембранные рецепторы), способных оказывать влияние на развитие желудочно-кишечной системы при рождении и лактации, улучшающих состояние кишечной стенки и, соответственно, повышающих усвоение пищевого субстрата, обеспечивая более высокие значения общего белка крови. Данный механизм может быть компенсаторной реакцией ребенка, рожденного раньше срока и получающего ИВ. Повышенные уровни ОХТ у недоношенных детей на ИВ можно объяснить усилением эндогенной продукции собственного гормона и снижением потребления в условиях отсутствия экзогенного поступления данного пептида с грудным молоком (рисунок 10).

Сравнение уровней ОХТ плазмы крови показало более низкие значения ОХТ у недоношенных детей независимо от вида вскармливания по

сравнению с доношенными детьми, что может быть связано с гестационным возрастом и активностью продукции изучаемого гормона, а также уровнем ОХТ в грудном молоке.

Таким образом:

В грудном молоке матерей, родивших недоношенных новорожденных, более высокий уровень ОХТ соответствует повышенным значениям ОХТ в плазме крови ребенка, что подтверждает экспериментальную гипотезу более ранних исследований о поступлении гормона с женским молоком к ребенку и подтверждает физиологическую важность данного нейrogормона у детей с низким сроком гестации ребенка.

Среди доношенных детей, находящихся на ГВ, отмечена только тенденция к повышенному содержанию окситоцина в плазме крови по сравнению с новорожденными на ИВ, что может быть дополнительным подтверждением получения окситоцина с грудным молоком матери.

Сравнение уровней ОХТ плазмы крови показало более низкие значения ОХТ у недоношенных детей независимо от вида вскармливания по сравнению с доношенными детьми, среди которых максимальные уровни окситоцина отмечены у новорожденных, получающих материнское молоко, и подтвердило (на основе статистического анализа) взаимосвязь гестационного возраста и активность продукции изучаемого гормона.

Изучение основных факторов, определяющих уровень окситоцина плазмы у новорожденных детей, позволило установить взаимосвязи между содержанием изучаемого гормона, массой тела и сроком гестации при рождении, а также факт причастности перенесенной внутриутробной гипоксии.

В работе рассмотрены относительно отдаленные результаты по состоянию и особенностям неврологического статуса у детей, которым была проведена динамическая оценка окситоцина на фоне грудного вскармливания в возрасте 5–6 и 11–12 дней жизни, на основе 3 клинических примеров.

Установлено, что у детей, имеющих снижение уровня окситоцина в неонатальном периоде, в 37,5% случаев отмечены нейросонографические признаки поражения ЦНС (ВЖК и ПВЛ), а по достижении возраста 1 год имели место серьезные неврологические расстройства в виде ДЦП и задержки психо-моторного развития.

Клинический пример № 1.

Ребенок от 4-й беременности, 3 преждевременных родов на сроке гестации 32 недели (тяжелая преэклампсия, АГ, маловодие, ФПН, ЗВРП). Вес при рождении 1200 гр оценка по Апгар 5\0 б. АИВЛ в течение 3 суток. С 3 суток жизни после начала трофического питания отмечались эпизоды абдоминальной недостаточности (в возрасте 5, 17 суток), наблюдался совместно с хирургами. В течение 47 дней - выхаживание в ОПННД.

Основной диагноз при выписке: Малая масса тела к сроку гестации (недоношенность 32 недели, ЗВУР по гипотрофическому типу 2-й степени).

Сопутствующая патология: Респираторный дистресс синдром новорожденного. Перивентрикулярная лейкомаляция в стадии слияния кист. Конъюгационная желтуха. ВПС клапанный стеноз ЛА. ООО. Ретинопатия недоношенного. Анемия недоношенного.

После выписки регулярно наблюдался в кабинете катамнеза педиатром, неврологом, проводилась коррекция доз препаратов. На фоне проводимой терапии сохраняется высокий тонус в конечностях, задержка в психо-моторном развитии (не сидит, не ходит), отмечаются эпизоды тонического напряжения при осмотре.

В возрасте 3 лет диагностирован «Детский церебральный паралич, спастический тетрапарез с выраженными двигательными нарушениями, глазодвигательные нарушения, задержка психоречевого, моторного развития. GMFCS III». Сопутствующий диагноз: Спастический подвывих бедер. Нейрогенные приводящие контрактуры тазобедренных суставов, эквинусные контрактуры голеностопных суставов, пронаторные контрактуры предплечий. Укорочение правой нижней конечности 1 см.

Клинический пример № 2.

Ребенок родился от 12-й беременности 4 преждевременных родов. Из анамнеза. Течение настоящей беременности: в I и II триместре стационарное лечение по поводу угрозы прерывания. На сроках 29 – 30 недель госпитализирована в КККЦОМД с излитием околоплодных вод. Проведено экстренное кесарево сечение, безводный промежуток составил около 12 часов. Состояние ребенка после рождения очень тяжелое, за счет дыхательной недостаточности, церебральной недостаточности гипоксически-ишемического генеза. Оценка по Апгар 1/ИВЛ. Мероприятия, проведенные в родовом зале: санация верхних дыхательных путей, согревание под источником лучистого тепла, первичный туалет новорожденного, интубация оротрахеальная введен сурфактант - Куросурф 240 мг. Пребывание в ОАР 17 суток.

Основной диагноз: Очень низкая масса тела при рождении. Недоношенность 29 – 30 недель.

Сопутствующая патология: Ранний бактериальный сепсис новорожденного. Врожденный порок сердца – открытый артериальный проток. Открытое овальное окно. СН 0. Перивентрикулярная лейкомаляция в стадии кистозной дегенерации. Респираторный дистресс синдром 1 тип. Ребенок регулярно наблюдался в кабинете катамнеза КККЦОМД.

В возрасте 3 лет верифицирован диагноз: «Детский церебральный паралич, спастический тетрапарез, более выраженный слева, глазодвигательные нарушения, частичная атрофия зрительных нервов, неврогенные приводящие контрактуры ТБС, выраженная задержка ПМР».

Представленные данные совпадают с литературными источниками, которые свидетельствуют о возможном участии активности окситоцинергической системы в формировании двигательных и поведенческих расстройств, что может быть обусловлено участием ОХТ в регуляции возбудимости и лабильности нервной системы. При этом обсуждается вклад сниженного уровня ОХТ плазмы крови, сопряженного с

пре- и постнатальными периодами, в последующие нарушения речи, памяти и когнитивных функций, а также отклонения в развитии нервной системы, приводящие к преобладанию внутриполушарных связей над межполушарными [23, 129, 130, 131].

Полученные результаты по особенностям уровней окситоцина в динамике и на разных видах вскармливания, а также рассмотренные относительно отдаленные изменения в неврологическом статусе обсуждаются нами в контексте симптомокомплекса, который характерен для детей, отлученных от матери и грудного вскармливания вскоре после рождения. Указанный симптомокомплекс описан недавно и получил название синдрома «Неонатального отделения от матери» (Neonatal Maternal Selection, НОМ). Очевидно, что первопричиной их формирования является недостаточность тех гормонов матери, которые в раннем постнатальном онтогенезе поступают новорожденному с молоком [12, 105]. Последнее чрезвычайно важно для формирования так называемого «гормонального импринтинга», облегчающего у ребенка транскрипцию генов рецепторов к тем гормонам, которые у него отсутствуют или секретируются еще на недостаточном уровне. Кроме того, гормоны материнского молока обеспечивают рост, дифференцировку и активность клеток всех тканей ребенка, в том числе, нервной, тогда как антитела и цитокины молока матери участвуют в иммунной защите [38].

По-видимому, в формировании некоторых симптомов синдрома «Неонатального отделения от матери» может участвовать ОХТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инновационное развитие детского здравоохранения и современные научные исследования с использованием передовых технологий направлены на решение ключевых задач, из которых весьма значимыми являются снижение неонатальной и младенческой смертности, совершенствование оказания медицинской помощи и профилактика заболеваний у детей. В данном контексте особая роль отводится детской нутрициологии, т.к. начиная с первых дней и месяцев жизни, особенно высока вероятность развития нутритивных дефицитов с различными последствиями в виде целого ряда заболеваний (ожирение, сахарный диабет, аллергические и сердечно-сосудистые болезни и т.д.), которые закладываются (программируются) в период как внутриутробно, так и в первые месяцы жизни. Питание определяет соматическое благополучие, физическое и нервно-психическое развитие ребенка.

Неадекватная нутритивная поддержка может провоцировать как острые патологические состояния (некротизирующий энтероколит новорожденных), так и инициировать реализацию негативных эпигенетических влияний с последующими метаболическими нарушениями на протяжении всей последующей жизни. Весьма уязвимыми в этом плане являются недоношенные дети.

Указанные обстоятельства определяют важность получения новых научно-обоснованных данных по эффективности выхаживания недоношенных новорожденных на основе изучения современных подходов к вопросам вскармливания с использованием фортификаторов и заменителей грудного молока под контролем клинических, соматометрических и биохимических показателей. Дополнительный интерес представляют научные разработки по изучению состава грудного молока; к важным, значимым и перспективным темам относится уточнение содержания

нейропептидов (в частности окситоцин), в грудном молоке и в плазме новорожденных, получающих различные виды вскармливания.

На первом этапе исследования в соответствии с поставленной целью решался ряд задач по изучению ante- и интранатального анамнеза, особенностям раннего неонатального периода, динамики наиболее значимых параметров физического развития, а также клинических и лабораторных показателей детей, родившихся с очень низкой и низкой массой тела и находящихся на различных видах вскармливания

Изучение проблемы преждевременных родов с позиции особенностей материнского анамнеза недоношенных новорожденных с ОНМТ и НМТ при рождении позволила установить следующее: в структуре патологических состояний беременности, закончившейся преждевременными родами, наиболее значимыми являются гематологические нарушения (17,3%), заболевания системы пищеварения (16,3%), а также болезни мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем (по 11%) (Рисунок 11, 12).

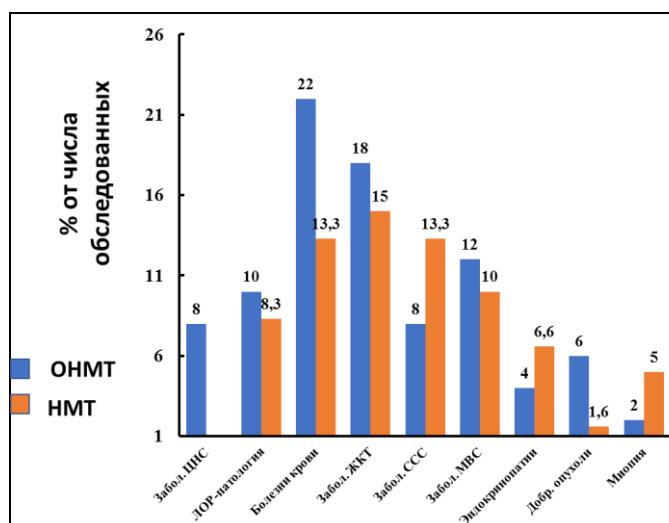


Рисунок 11. Характер соматической патологии матерей, родивших детей с ОНМТ и НМТ.

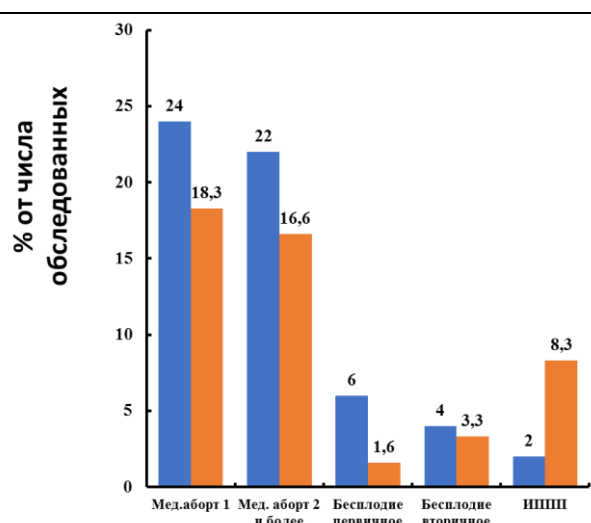
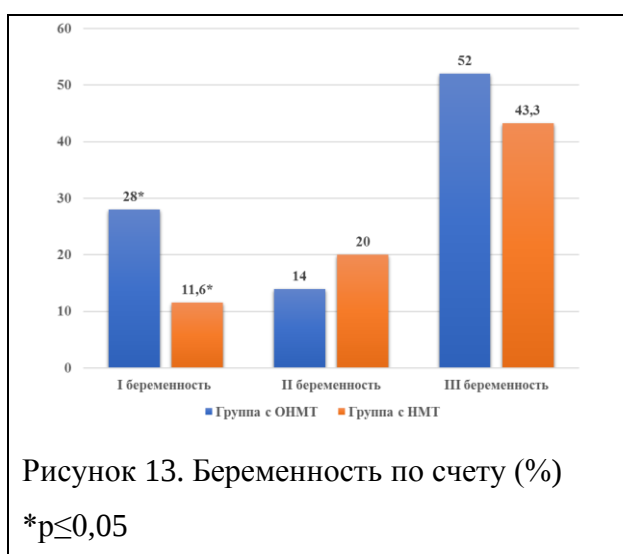


Рисунок 12. Данные отягощённого акушерского анамнеза женщин с преждевременными родами в группах ОНМТ и НМТ.

Гинекологический анамнез женщин, родивших недоношенных детей, отличается высокой частотой невоспалительных заболеваний шейки матки

(30%), а также воспалительных заболеваний яичников и придатков (17,3%).

Особенностями акушерского анамнеза женщин с преждевременно наступившими родами является значительное число указаний на медицинские аборт, которые отмечены в 40% наблюдений, при этом число искусственных прерываний беременности (1–2 и более) не оказывало значимого влияние на сокращение гестационного срока в рассмотренных случаях; среди женщин, родивших недоношенных детей с ОНМТ, бесплодие диагностировалось в два раза чаще.



Анализ течения настоящей беременности в рассматриваемых группах показал преобладающее число случаев третьей и более по счету беременности (47,3%) (Рисунок 13), а также значительный процент женщин с угрозой выкидыша на ранних сроках беременности и с диагностированной истмико-цервикальной недостаточностью (по 23,6%) (Рисунок 14, 15).

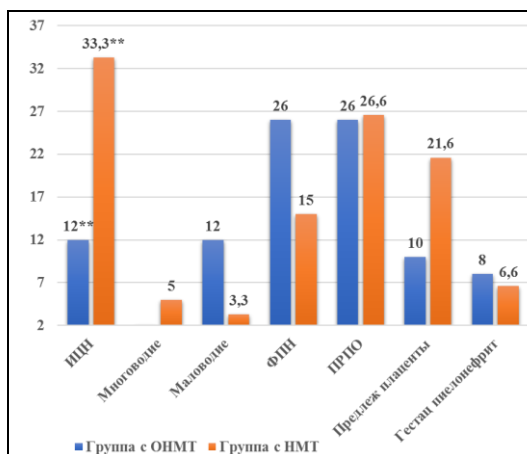
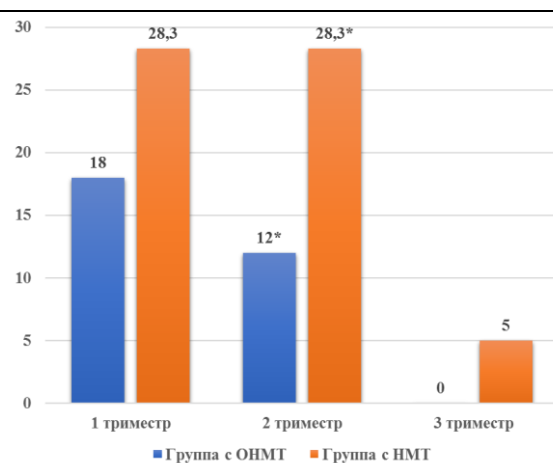
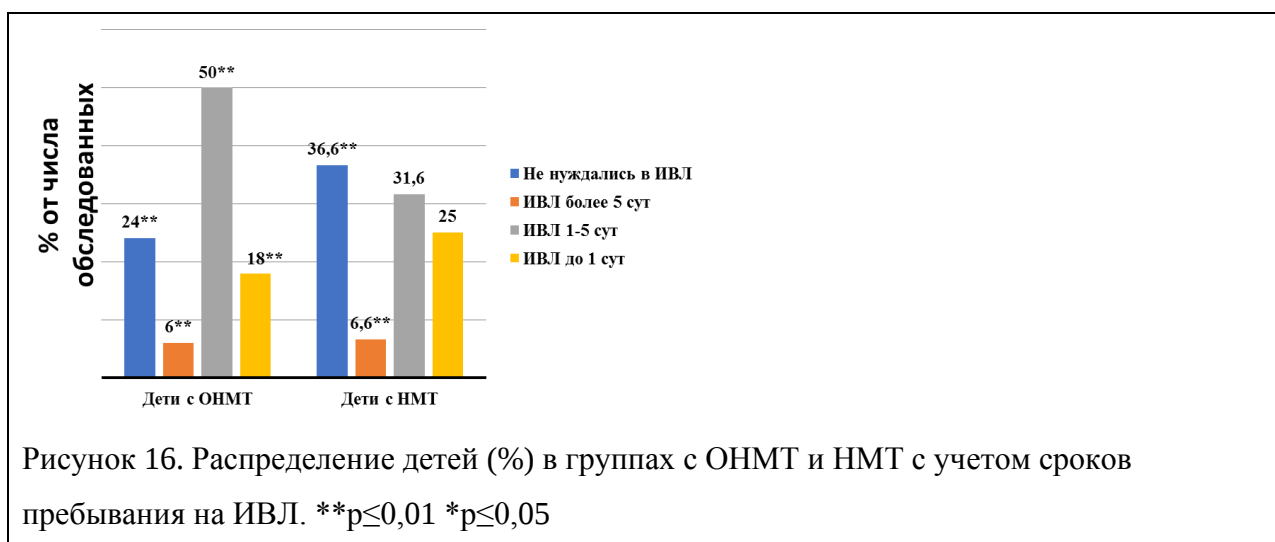


Рисунок 14. Патология беременности (%)

** $p \leq 0,01$ Рисунок 15. Угроза выкидыша (%) * $p \leq 0,05$

Представленные данные анамнеза (соматического, гинекологического и акушерского) женщин, родивших недоношенных детей с ОНМТ и НМТ, не только актуализируют причины преждевременных родов, но обосновывают необходимость более пристального внимания к отдельным анамнестическим сведениям, как весьма важным в прогнозе и исходе беременности, а также важность оптимизации наблюдения за женщинами с указанными факторами риска.

Рисунок 16. Распределение детей (%) в группах с ОНМТ и НМТ с учетом сроков пребывания на ИВЛ. ** $p \leq 0,01$ * $p \leq 0,05$

Рассмотрение отдельных характеристик интранатального периода показало значительную долю недоношенных новорожденных с низкой

оценкой по шкале Апгар при рождении у детей с ОНМТ (96%) и НМТ (91,6%), увеличение в 2,7 раза числа случаев ухудшения состояния с необходимостью респираторной поддержки в группе ОНМТ (при этом частота проведения заместительной терапии сурфактантом и кардиотоническими препаратами в рассматриваемых группах была сопоставима) (Рисунок 16).

Анализ сведений по течению раннего неонатального периода недоношенных детей с ОНМТ и НМТ при рождении позволил обозначить долю новорожденных, родившихся в тяжелом состоянии (тяжелая асфиксия) и нуждающихся в парентеральном питании в первые часы жизни, из них 74% детей, родившихся с ОНМТ и 68% – с НМТ. Средняя продолжительность парентерального питания с невозможностью или ограничением энтерального питания в полном объеме в указанных группах составила 45 часов.

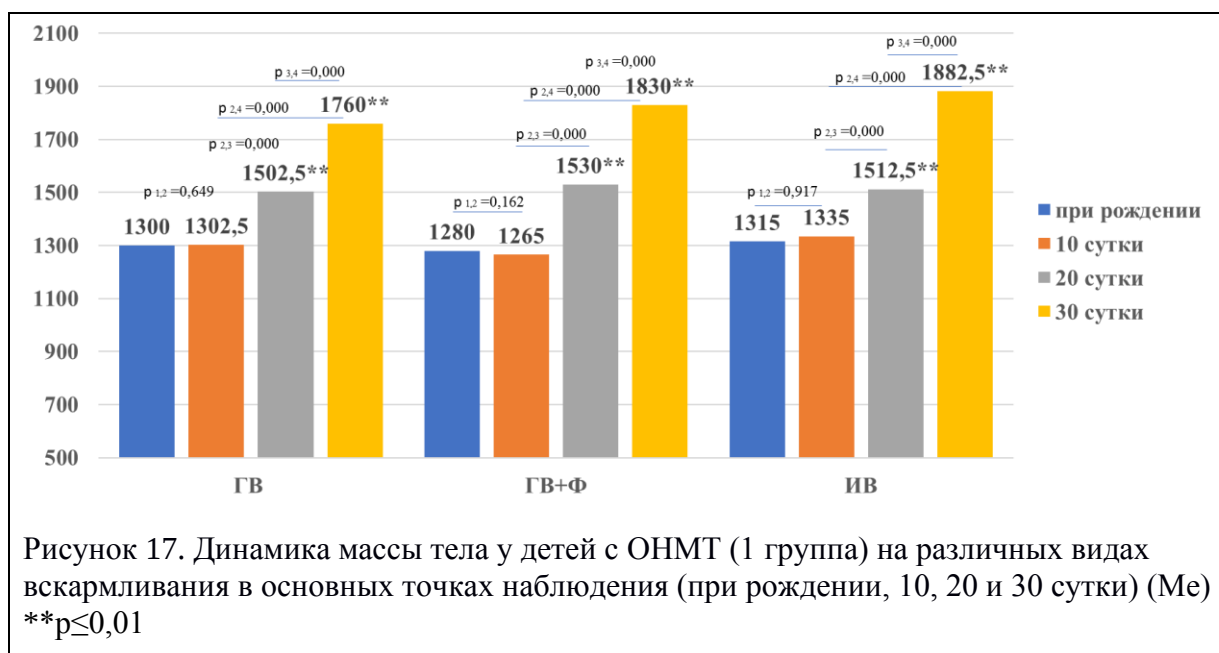
Задержка внутриутробного развития зарегистрирована у 36,3% детей обеих групп, с наибольшей частотой в группе детей с ОНМТ (44%), что, в соответствии с известными причинами формирования данной патологии, свидетельствует об антенатальном неблагополучии плода на фоне поражении плаценты или материнского неблагополучия (возможно сочетание нескольких причинных факторов); ассиметричный ЗВУР с отставанием массы от длины тела на конкретный гестационный возраст преобладал в обеих рассматриваемых группах.

Структура основных нозологий, диагностированных в раннем неонатальном периоде, показала высокую частоту диагностированных РДСН и ВЖК среди детей с ОНМТ и преобладание случаев внутриутробной пневмонии и церебральной ишемии у новорожденных с НМТ. Сопутствующие патологические состояния, диагностированные на втором этапе выхаживания, включали конъюгационную желтуху, ретинопатию, остеопению и нарушения ритма сердца.

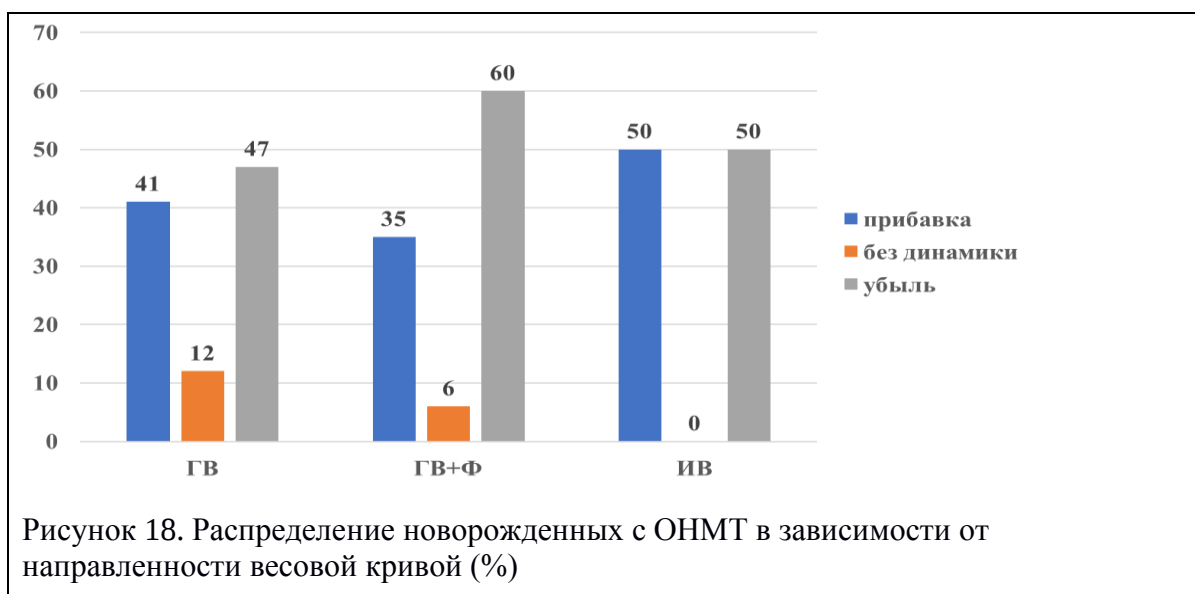
Динамический анализ основных антропометрических показателей (масса тела, окружность головы, окружность груди, окружность бедра) у

недоношенных детей, родившихся с очень низкой и низкой массой тела и находящихся на различных видах вскармливания в периоде новорожденности показал следующее:

В первой группе наблюдения детей с ОНМТ до 10-го дня постнатальной жизни отсутствует значимая положительная динамика массы тела (в сравнении с показателями при рождении), что может быть обусловлено рядом причин, в том числе различной степенью физиологической убыли массы тела. Начиная с 10-х суток жизни медиана массы тела указывает на достоверный прирост весовых значений без существенных различий между рассматриваемыми подгруппами. Наряду с показателями массы тела у детей с ОНМТ проанализированы показатели прибавки массы тела. Статистически значимые величины прибавки массы тела в обозначенных точках наблюдения отмечены для всех подгрупп ($p < 0,05$). Сравнение данного показателя между подгруппами на разных видах вскармливания показало только одну отличительную особенность - значимо более высокую прибавку массы у новорожденных на ИВ по сравнению с подгруппами на ГВ ($p = 0,005$) и ГВ+Ф ($p = 0,005$) (Рисунок 17).



Возможным объяснением полученных данных следует считать реализацию известной гипотезы ускоренного роста детей, получающих заменители грудного молока. Можно предположить, что избыточная прибавка в массе с первых дней назначения искусственного вскармливания является стартовым механизмом последующего метаболического дисбаланса, возникающего в организме ребенка уже в неонатальном периоде. Данные, полученные в первой и второй подгруппах, в большей степени соответствуют физиологическим особенностям развития детского организма. Распределение новорожденных с ОНМТ в зависимости от направленности весовой кривой было следующим: у детей 1-й подгруппы (ГВ) к 10-му дню жизни прибавку массы имели 41% (средняя прибавка – 33 г/сут, $Me=37,5$), отсутствие динамики весовой кривой отмечено в 12% случаев, соответственно убыль массы тела зарегистрирована у 47% (средняя убыль – 54,3 г/сут, $Me=55,3$) новорожденных (доли детей с прибавкой и убылью массы сопоставимы и не имеют различий - $p>0,05$); дети 2-й подгруппы (ГВ+Ф) мало отличались от 1-й подгруппы, детей прибавку массы имели только 35% детей (средняя прибавка – 11,6 г/сут, $Me=40$), отсутствие динамики весовой кривой отмечено в 6% наблюдений, убыль в 60 % случаев (средняя убыль – 10,1 г/сут, $Me=45$); в 3-й подгруппе прибавку массу имели 50% детей с ОНМТ на ИВ (средняя прибавка – 65 г/сут, $Me=74$) и, соответственно, убыль массы отмечена у 50% (средняя убыль – 42,9 г/сут, $Me=95$) (Рисунок 18).



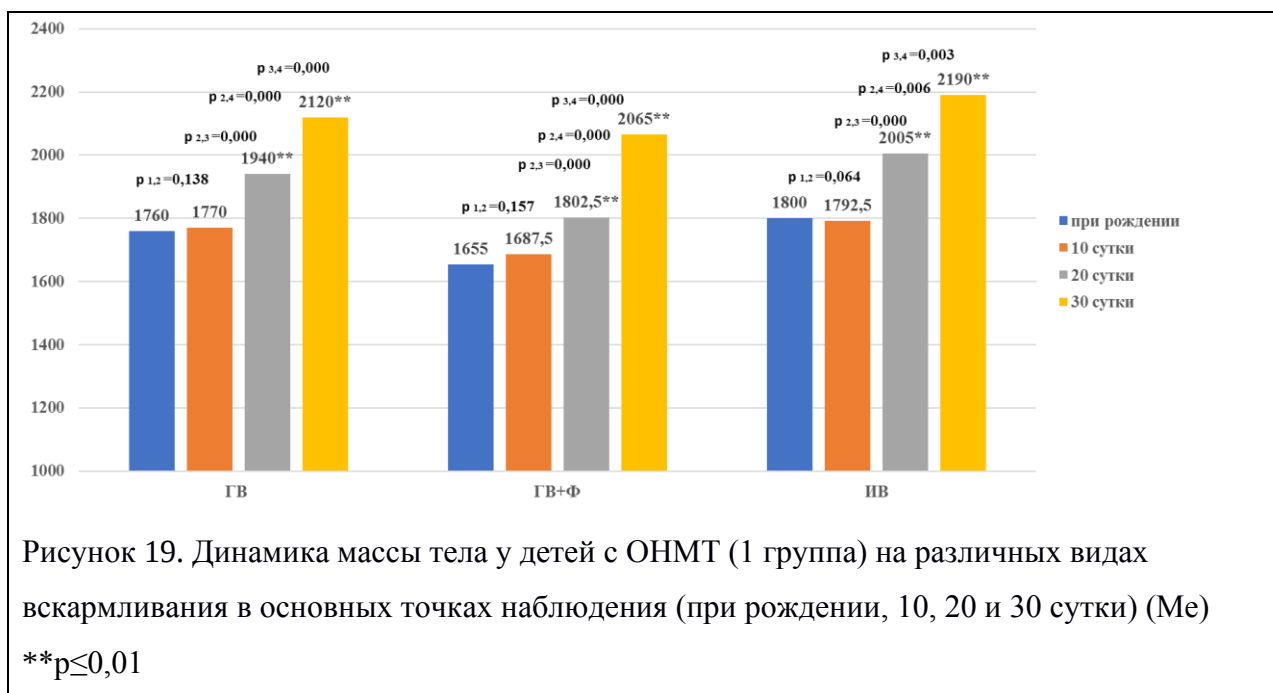
Значительный процент детей с убылью массы тела в первые 10 дней жизни обусловлен физиологическими причинами (потери с меконием и мочой, потери жидкости с дыханием и через кожу ребенка) и становлением лактации. Однако полученные данные не соответствуют известным представлениям о транзиторной потере первоначальной массы тела, которая восстанавливается к 6–7-му дню у большинства детей (60–70 %). По нашим данным, у недоношенных детей с ОНМТ даже к 10-му дню жизни более 50% новорожденных имеют массу тела ниже, чем при рождении, что указывает на особенности адаптации этой категории недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Важно отметить, что среди новорожденных с ОНМТ доля детей с прибавкой массы достоверно возростала после 10-го дня жизни и не зависела от вида вскармливания, динамика значения убыли массы тела не имела существенных различий в рассматриваемых подгруппах, которые были сопоставимы по тяжести и характера сопутствующей патологии.

Наряду с динамикой массы тела, другие рассмотренные антропометрические показатели (окружности головы, груди, бедра) свидетельствуют о статистически значимых приростах на всех этапах наблюдения за исключением периода первых 10 дней жизни, где отличий с данными при рождении и по достижении 10-дневного возраста не получено.

Во второй группе наблюдения детей с НМТ в рассматриваемых подгруппах (на ГВ, на ГВ + Ф и на ИВ) при контроле за массой тела каждые 10 дней отмечена отчетливая положительная динамика весовой кривой, установлены достоверные различия значений массы во всех точках наблюдения после 10-х суток жизни ($p \leq 0,05$). Дети на различных видах вскармливания характеризовались схожими значениями массы тела. К полученным особенностям следует отнести более высокие показатели массы тела в подгруппе детей на искусственном вскармливании по сравнению с первой и второй подгруппами на всех этапах наблюдения. Дети на ГВ с

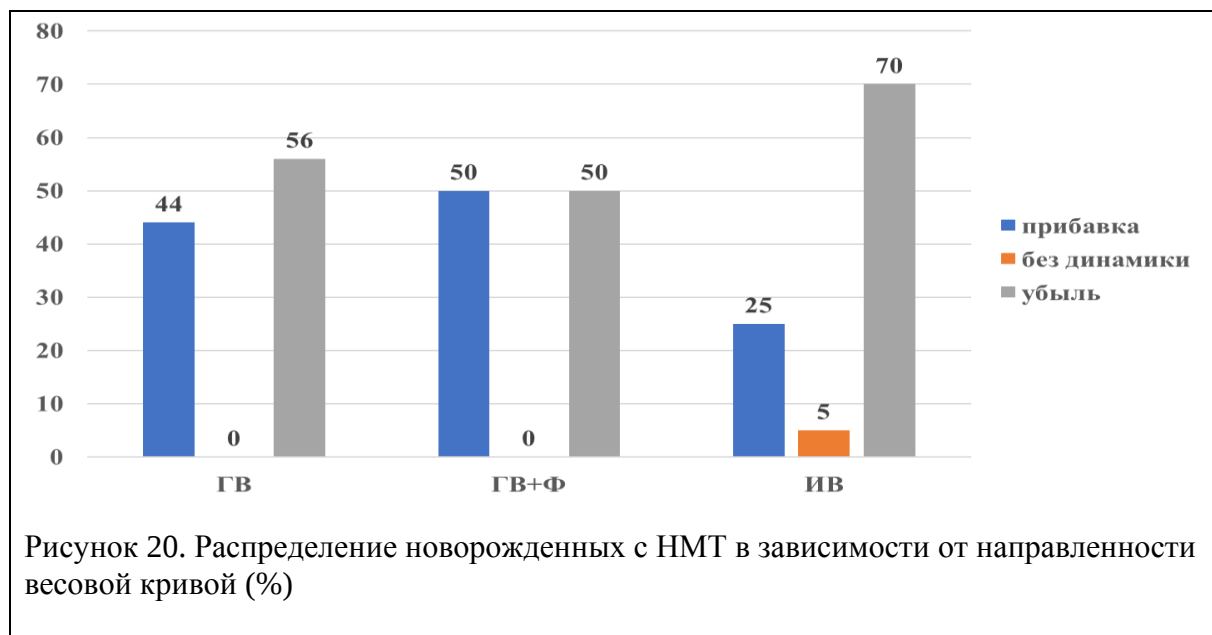
назначением фортификатора имели самые низкие значения массы в течение всего периода наблюдения. Полученные результаты подтверждают данные по группе детей с ОНМТ, в том числе особенности весовой траектории у детей 3-й подгруппы, получающих искусственное вскармливание (Рисунок 19).



Сравнение расчетных показателей прибавки массы в группе детей, родившихся с НМТ (по аналогии с группой ОНМТ), выявило более высокие прибавки на 20-й день жизни для подгрупп новорожденных на ИВ в сравнении с детьми на грудном вскармливании в комбинации с фортификатором ($p = 0,020$).

Распределение новорожденных с НМТ с учетом направленности весовой кривой показало следующее: в 1-й подгруппе (ГВ) к 10-му дню жизни прибавку массы имели 44% обследованных (средняя прибавка – 73,5 г/сутки, Ме=55), отсутствие динамики весовой кривой не отмечено, соответственно убыль массы тела зарегистрирована у 56% новорожденных (средняя убыль – 119,4 г/сутки, Ме=120); во 2-й подгруппе (ГВ+Ф) указанное распределение мало отличалось от 1-й подгруппы, прибавку массы имели

50% детей (средняя прибавка – 37,5 г/сутки, Me=37,5) и аналогичный процент показали убыль массы (средняя убыль – 102,5 г/сутки, Me=102,5); в 3-й подгруппе (ИВ) прибавка в массе отмечена только в 25% случаев (средняя прибавка – 124,4 г/сутки, Me=126), убыль массы тела имели 70% новорожденных (средняя убыль – 48,2 г/сутки, Me=51), отсутствие динамики установлено в 5% наблюдений (Рисунок 20).



Наиболее вероятными причинами низкой доли детей с прибавкой массы (особенно при ИВ) могут быть снижение усвоения питания из-за более низкой секреции желудочного сока, панкреатической недостаточности, недостаточной выработки кишечных дисахаридаз (особенно лактазы), сниженной способности желчи эмульгировать жирные кислоты, возможного кишечного дисбиоза, сопутствующие функциональные расстройства ЖКТ, ранний отказ от стартовых смесей с высоким содержанием белка (Пре0).

Оценка других антропометрических показателей в группе детей с НМТ характеризовалась значимым уменьшением окружности головы в первой и второй подгруппах, как результат уменьшения тканевых отеков), с последующим увеличением размеров к 20-м суткам жизни. Окружность груди, нарастала после 10-го дня жизни во всех подгруппах. Окружность

бедра во всех точках наблюдения имела однонаправленный тренд с увеличением данного параметра по всем подгруппам.

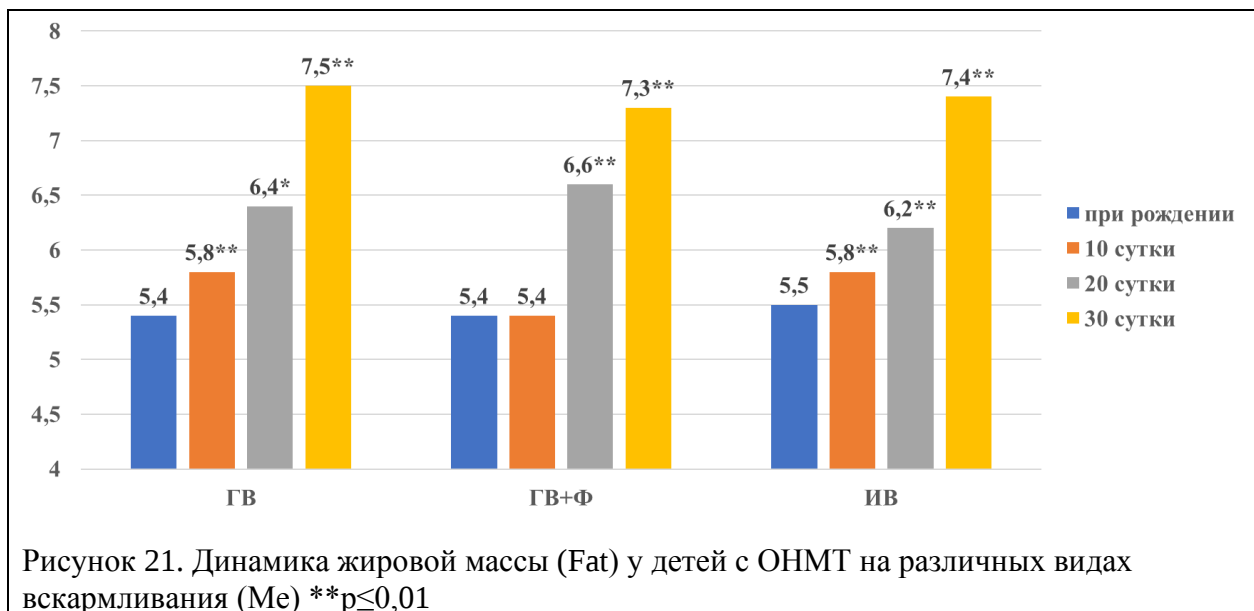
Полученные антропометрические данные по проверке сформулированной научной гипотезы о влиянии вида вскармливания на динамику антропометрических показателей у недоношенных детей (масса тела, окружность головы, окружность груди, окружность бедра), родившихся с очень низкой и низкой массой тела, на различных видах вскармливания в периоде новорожденности свидетельствуют об отличительных особенностях начала постнатальной жизни с удлинением периода транзиторной физиологической потери массы тела у 52% новорожденных с ОНМТ и у 57 % с НМТ. При понимании разнообразия причин данного состояния (отрицательный водный баланс, катаболическая направленность обмена веществ, потери воды через кожу, легкие и с мочой) важно подчеркнуть необходимость пристального внимания к этим детям для поиска и устранения причин отрицательной динамики массы.

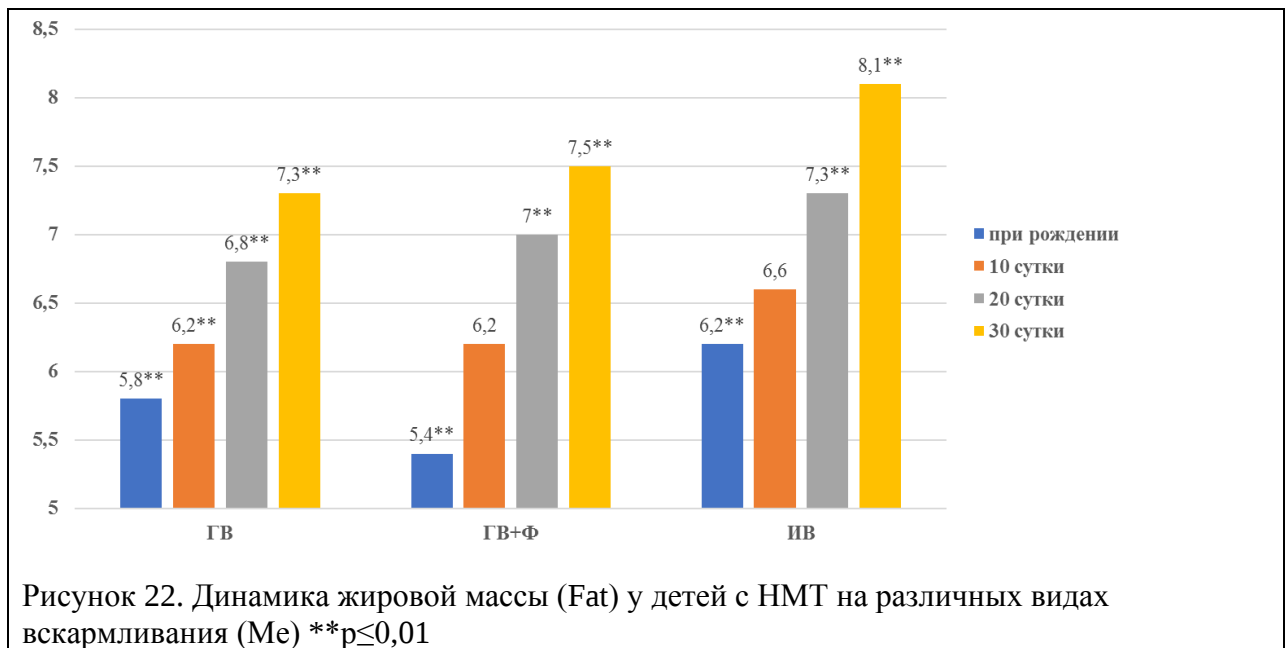
В первые 10 суток жизни у подавляющего большинства недоношенных детей с ОНМТ и НМТ отсутствует значимая положительная динамика массы тела (в сравнении с показателями при рождении), однако последующий тренд весовой кривой характеризуется значимым приростом массы тела независимо от вида вскармливания, но с более высокими показателями прибавки массы тела в подгруппе детей с НМТ на искусственном вскармливании и наиболее низкими значениями массы тела и расчетных показатели прибавки веса у новорожденных с НМТ, получающих грудное молоко в сочетании фортификатором.

На 20-е и 30-е сутки жизни в подгруппах на различных видах вскармливания имеются значимые приросты массы в подгруппе на ГВ и ГВ + Ф с фортификатором при очевидно избыточных значениях прибавки веса при ИВ, что в соответствии с известными положениями о метаболическом программировании, не является благоприятным в прогностическом плане.

Анализ других антропометрических показателей (окружности головы, груди, бедра) показал низкую информативность в динамической оценке в первые 10 дней жизни с отсутствием значимых различий с результатами измерений при рождении и вряд ли представляет практический интерес в отсутствии клинических показаний (гидроцефалия, асимметрия или диспропорции телосложения).

Калиперометрия с определением ТПЖК в области бицепса, бедра и окологупочной области позволила сопоставить процессы жиросотложения у недоношенных новорожденных с ОНМТ и НМТ, показать значимую положительную динамику толщины подкожно-жировых складок в течение периода новорожденности и отметить отсутствие значимого влияния рассматриваемых видов вскармливания на формирование подкожного жира и процентное содержание жирового компонента. По нашему мнению, указанный подход с помощью портативных полуавтоматических калиперов может быть использован в динамической оценке нутритивного статуса в качестве количественного показателя, характеризующего жировой компонент массы тела у недоношенных новорожденных (Рисунок 21, 22).





Оценка нутритивного статуса по результатам лабораторных исследований установила в группе детей с ОНМТ отдельные гематологические особенности, к которым отнесены случаи ранней анемии недоношенных в 10% случаев, высокие значения уровня общего белка у детей на искусственном вскармливании в сочетании с повышением уровня креатинина с 20-го дня жизни и превышением нормативных возрастных показателей мочевины на всех этапах наблюдения. Указанные особенности белкового обмена у детей на искусственном вскармливании указывают на активный катаболизм, который с высокой вероятностью является следствием избыточного поступления в организм белкового компонента питания. Представленные данные позволяют обсуждать формирование неонатального дисметаболического синдрома с повышением концентрации белков крови, мочевины и креатинина у недоношенного ребенка с ОНМТ на искусственном вскармливании.

В группе новорожденных с НМТ к особенностям рассматриваемых лабораторных параметров отнесены сопоставимые данные между подгруппами по частоте выявляемости ранней анемии недоношенных. Наиболее низкие уровни общего белка, альбумина и мочевины установлены в подгруппе детей, получающих грудное молоко в комбинации с

фортификатором (при сопоставимых значениях указанных лабораторных показателей у детей на грудном и искусственном видах вскармливания) (рисунок 23); причины снижения уровня общего белка и альбумина в сочетании с низким уровнем мочевины неоднозначны, но наиболее вероятным основанием для данной ситуации является недостаточное поступление белкового субстрата с пищей. Другие причины – нарушение усвоение белка, дисрегуляция белкового обмена на фоне патологии ЦНС, эндокринные расстройства и т. д. – возможны, не имели объективного подтверждения. К числу возможных и наиболее неблагоприятных последствий гипопроотеинемии традиционно относят отставания в физическом развитии, что и было показано в настоящем исследовании с оценкой динамики антропометрических показателей и указанием на низкие значения массы тела и расчетных показателей прибавки веса на различных этапах наблюдения у новорожденных с НМТ, получающих грудное молоко в комбинации с фортификатором. В связи с этим отдельного обсуждения заслуживает вопрос об эффектах обогатителей грудного молока. Важно, что в соответствии с инструкцией к препарату перед началом использования рекомендуют провести анализ грудного молока, решить вопрос о применении фортификатора с учетом состава молока матери, согласовать назначение со специалистом, не допустить прием данного продукта детьми с установленной аллергией к белкам коровьего молока, непереносимостью лактозы и врожденными метаболическими заболеваниями. Смешивание грудного молока с фортификатором (1 грамм на 25 мл) и последующее кормление ребенка этой смесью через соску сокращает время грудного вскармливания, что увеличивает риск гипогалактии, отказа ребенка от груди и перехода на смешанное или искусственное вскармливание. В условиях достаточной лактации целесообразно обеспечить ребенку с НМТ правильное грудное вскармливание, следить за любыми признаками отказа от груди, не рекомендовать питание с использованием соски и бутылочки.

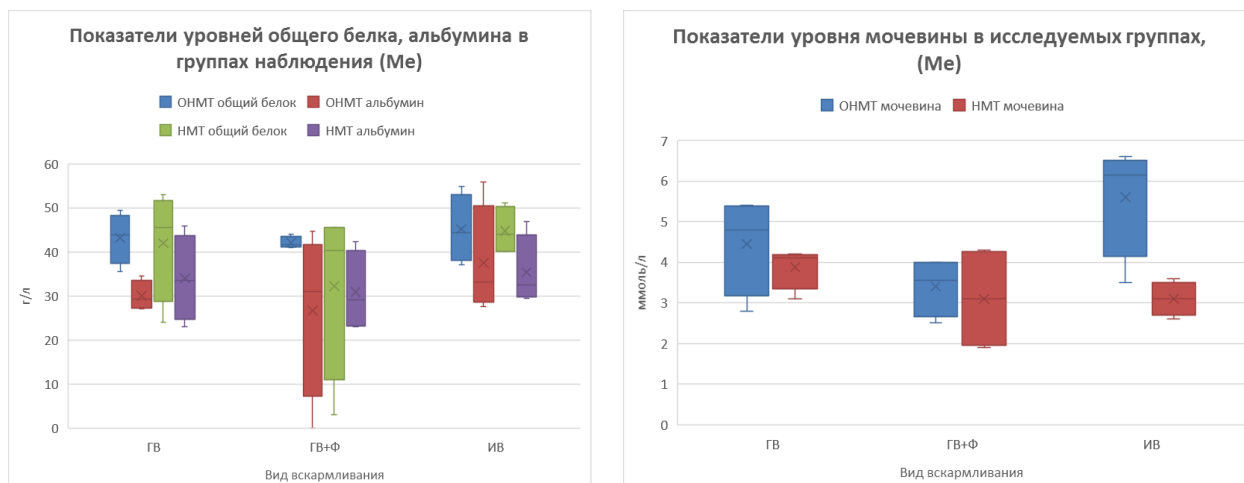
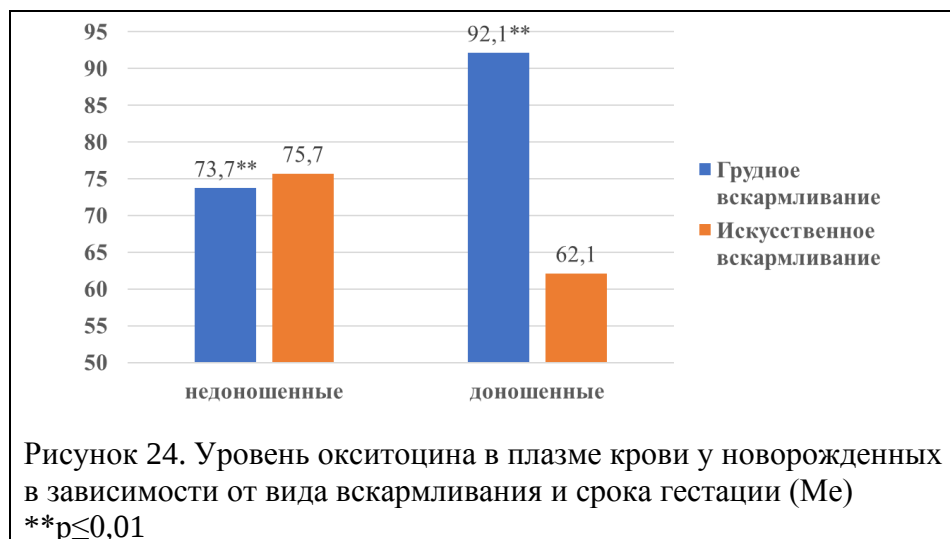


Рисунок 23. Основные биохимические показатели нутритивного статуса в рассматриваемых группах

На втором этапе исследования изучены уровни окситоцина в плазме крови доношенных и недоношенных новорожденных, получающих грудное молоко, в сравнении с искусственным вскармливанием, что позволило уточнить особенности метаболизма и взаимосвязи данного гормона со сроком гестации при рождении, видом вскармливания, массой тела и уровнем общего белка сыворотки крови.

К особенностям окситоцинового обмена у доношенных и недоношенных детей на ГВ отнесены более низкие значения изучаемого пептидного гормона у новорожденных, родившихся преждевременно ($p=0,0001$), высказана гипотеза о возможном влиянии повышенной активности симпатoadреналовой системы (ответная реакция на дезадаптацию), что сопровождается подавлением секреции ОХТ у недоношенных детей (рисунок 24).



Масса тела при рождении и вид вскармливания определяют значимые различия в уровнях ОХТ у недоношенных детей в течение 10–12 дней неонатального периода: доказана обратная корреляция веса при рождении с уровнем ОХТ плазмы крови и более высокие значения ОХТ при ИВ на 5–6-е сутки жизни ($p=0,03$).

Для недоношенных детей отмечена низкая обратная зависимость ($r=-0,1$) между уровнями ОХТ и общего белка при ГВ и высокая положительная корреляция ($r=0,76$) указанных параметров при ИВ, что может быть отражением повышенной экспрессии специфических окситоциновых рецепторов (G-протеиновые трансмембранные рецепторы), способных оказывать влияние на развитие желудочно-кишечной системы при рождении и лактации, улучшающих состояние кишечной стенки и, соответственно, повышающих усвоение пищевого субстрата, обеспечивая более высокие значения общего белка крови. Данный механизм может быть компенсаторной реакцией ребенка, рожденного раньше срока и получающего ИВ. Повышенные уровни ОХТ у недоношенных детей на ИВ можно объяснить усилением эндогенной продукции собственного гормона и снижением потребления в условиях отсутствия экзогенного поступления данного пептида с грудным молоком.

Сравнение уровней ОХТ плазмы крови показало более низкие значения ОХТ у недоношенных детей независимо от вида вскармливания по

сравнению с доношенными детьми, что может быть связано с гестационным возрастом и активностью продукции изучаемого гормона, а также уровнем ОХТ в грудном молоке.

В грудном молоке матерей, родивших недоношенных новорожденных, более высокий уровень ОХТ соответствует повышенным значениям ОХТ в плазме крови ребенка, что подтверждает экспериментальную гипотезу более ранних исследований о поступлении гормона с женским молоком к ребенку и физиологическую важность данного нейрогормона у детей с низким сроком гестации.

Среди доношенных детей, находящихся на ГВ, отмечена только тенденция к повышенному содержанию окситоцина в плазме крови по сравнению с новорожденными на ИВ, что может быть дополнительным подтверждением получения окситоцина с грудным молоком матери.

Сравнение уровней ОХТ плазмы крови показало более низкие значения ОХТ у недоношенных детей независимо от вида вскармливания по сравнению с доношенными детьми, среди которых максимальные уровни окситоцина отмечены у новорожденных, получающих материнское молоко, и подтвердило (на основе статистического анализа) взаимосвязь гестационного возраста и активности продукции изучаемого гормона.

Изучение основных факторов, определяющих уровень окситоцина плазмы у новорожденных детей, позволило установить взаимосвязи между содержанием изучаемого гормона, массой тела и сроком гестации при рождении, а также факт причастности перенесенной внутриутробной гипоксии.

В работе рассмотрены относительно отдаленные результаты по состоянию и особенностям неврологического статуса у детей, которым была проведена динамическая оценка окситоцина на фоне грудного вскармливания в возрасте 5 – 6 и 11–12 дней жизни.

Установлено, что у детей, имеющих снижение уровня окситоцина в неонатальном периоде, в 37,5% случаев имеются нейросонографические

признаки поражения ЦНС (ВЖК и ПВЛ), а по достижении возраста 1 год диагностированы серьезные неврологические расстройства в виде ДЦП и задержки психо-моторного развития.

Полученные результаты совпадают с исследованиями, которые проведены в модельных опытах на животных и клинических исследованиях с участием пациентов, свидетельствуют о роли активности окситоцинергической системы в формировании двигательных и поведенческих расстройств. При этом не исключается участие ОХТ в регуляция возбудимости и лабильности нервной системы. Наряду с этим обсуждается вклад сниженного уровня ОХТ в плазме крови, сопряженного с пре- и постнатальными периодами, с последующими нарушениями речи, памяти и когнитивных функций, в том числе генетически обусловленными, а также изменениями в развитии нервной системы, приводящим к преобладанию внутрислоушарных связей над межполушарными [71, 92, 130].

Представленные данные по особенностям уровней окситоцина в динамике и на разных видах вскармливания, а также рассмотренные относительно отдаленные изменения в неврологическом статусе обсуждаются нами в контексте симптомокомплекса, который характерен для детей, отлученных от матери и грудного вскармливания вскоре после рождения. Указанный симптомокомплекс описан недавно и получил название синдрома «Неонатального отделения от матери» (Neonatal Maternal Selection, НОМ). Очевидно, что первопричиной их формирования является недостаточность тех гормонов матери, которые в раннем постнатальном онтогенезе поступают новорожденному с молоком [12, 105, 130, 131]. Последнее чрезвычайно важно для формирования так называемого «гормонального импринтинга», облегчающего у ребенка транскрипцию генов рецепторов к тем гормонам, которые у него отсутствуют или секретируются еще на недостаточном уровне. Кроме того, гормоны материнского молока обеспечивают рост, дифференцировку и активность

клеток всех тканей ребенка, в том числе нервной, тогда как антитела и цитокины молока матери участвуют в иммунной защите [4, 5, 8, 16, 76].

В целом, выполненное исследование позволило изучить ante- и интранатальный анамнез, особенности раннего неонатального периода, динамику наиболее значимых параметров физического развития, клинических и лабораторных показателей детей, родившихся с очень низкой и низкой массой тела и находящихся на различных видах вскармливания, с решением вопроса об адекватности используемых технологий питания маловесных детей в условиях высокоспециализированного стационара, а также установить взаимосвязь перечисленных выше факторов с продукцией и уровнем окситоцина в грудном молоке кормящих женщин и в плазме новорожденных детей.

ВЫВОДЫ

1. К особенностям антенатального периода недоношенных новорожденных, родившихся с ОНМТ и НМТ, отнесены следующие сведения материнского анамнеза: патологические состояния беременности (наиболее значимыми из которых являются анемический синдром, заболевания системы пищеварения, а также болезни мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем), отягощенный гинекологический анамнез женщин с высокой частотой невоспалительных заболеваний шейки матки (30%) и воспалительных заболеваний яичников и придатков, а также (17,3%), отдельные сведения акушерского анамнеза (значительное число указаний на медицинские аборты, указания на бесплодие, которое диагностировано в два раза чаще) и отличительные черты течения настоящей беременности с преобладанием числа случаев третьей и более по счету беременности (47,3%), значительный процент женщин с угрозой выкидыша на ранних сроках беременности и с диагностированной истмико-цервикальной недостаточностью (по 23,6%).
2. Интранатальный период недоношенных новорожденных отличается значительной долей наблюдений с низкими баллами по шкале Апгар после рождения у детей с ОНМТ (96%) и НМТ (91,6%) и возрастанием в 2,7 раза случаев ухудшения состояния с необходимостью респираторной поддержки при ОНМТ и сопоставимой частоте проведения заместительной терапии сурфактантом и кардиотоническими препаратами в рассматриваемых группах.
3. В раннем неонатальном периоде структура основных нозологий, показала высокую частоту РДС и ВЖК у детей, родившихся с ОНМТ, и преобладание случаев внутриутробной пневмонии и церебральной ишемии у новорожденных с НМТ; тяжесть состояния наблюдаемых

детей (тяжелая асфиксия, невозможность энтерального питания в полном объеме, ОНМТ) определили необходимость парентерального питания (преимущественно частичного) у 74% детей, родившихся с ОНМТ, и у 68% новорожденных с НМТ в первые сутки (средняя продолжительность парентерального питания в указанных группах составила 45 часов); задержка внутриутробного развития, зарегистрированная у 36,3% детей обеих групп (с наибольшей частотой у новорожденных с ОНМТ (44%)), подтверждает антенатальное неблагополучие плода, обусловленное поражением плаценты или заболеваниями матери (возможно сочетание причинных факторов)).

4. Динамика антропометрических показателей у недоношенных детей с ОНМТ и НМТ существенно зависит от возраста и характеризуется отсутствием значимых приростов в первые 10 суток жизни у подавляющего большинства новорожденных с последующим положительным трендом весовой кривой; статистически значимый прирост массы тела в рассматриваемых группах ОНМТ и НМТ не зависел от вида вскармливания, но характеризовался избыточными приростами массы тела у детей с НМТ на искусственном вскармливании (неблагоприятный факт в прогностическом плане) и достоверно более низкими значениями как массы тела, так и расчетных показателей прибавки веса у новорожденных с НМТ, получающих грудное молоко в сочетании фортификатором.
5. Распределение детей на всех видах вскармливания с учетом траектории веса указывает на отличительные особенности адаптации недоношенных детей к постнатальной жизни с удлинением периода транзиторной физиологической потери массы тела у 52% новорожденных с ОНМТ и у 57 % с НМТ на срок до 10 суток и более.
6. Калиперометрия с определением ТПЖС в области бицепса, бедра и околопупочной области с сопоставлением процессов жиरोотложения у недоношенных новорожденных с ОНМТ и НМТ установила значимую

положительную динамику толщины подкожно-жировых складок в течение периода новорожденности в отсутствии значимого влияния рассматриваемых видов вскармливания на формирование подкожного жира и процентное содержание жирового компонента.

7. Оценка нутритивного статуса по результатам лабораторных исследований установила в группе детей с ОНМТ особенности белкового обмена: гиперпротеинемия у детей на искусственном вскармливании в сочетании с повышением уровня креатинина на 20-й день жизни и нарастанием мочевины (превышение нормативных возрастных показателей) на всех этапах наблюдения, что указывает на активный катаболизм (как следствие избыточного поступления белкового компонента питания) и позволяет обсуждать формирование неонатального дисметаболического синдрома с повышением концентрации белков крови, мочевины и креатинина у недоношенных детей с ОНМТ на искусственном вскармливании. У новорожденных с НМТ наиболее значимые особенности белкового обмена отмечены для детей, получающих грудное молоко в комбинации с фортификатором: низкие уровни общего белка, альбумина и мочевины, что указывает на недостаточное поступление белкового субстрата с питанием, а также возможное нарушение усвоения белка или дисрегуляцию белкового обмена.
8. Более высокий уровень ОХТ в грудном молоке матерей, родивших недоношенных новорожденных, соответствует более высокому уровню ОХТ в плазме крови ребенка, что подтверждает взаимосвязь между поступлением гормона с женским молоком и присутствием изучаемого гормона у ребенка; дополнительным подтверждением поступления ОХТ с грудным молоком матери у доношенных детей, находящихся на грудном вскармливании, является также повышенное содержание окситоцина в плазме крови по сравнению с новорожденными на искусственном вскармливании.

9. Сравнение уровней ОХТ плазмы крови у новорожденных показало более низкие значения ОХТ у недоношенных детей независимо от вида вскармливания по сравнению с доношенными детьми, среди которых максимальные уровни окситоцина отмечены у новорожденных, получающих материнское молоко, и подтвердило (на основе статистического анализа) взаимосвязь гестационного возраста с уровнем изучаемого гормона.
10. Изучение основных факторов, определяющих уровень окситоцина плазмы у новорожденных детей, позволило установить взаимосвязи между содержанием изучаемого нейропептида с массой тела, сроком гестации, а также фактом перенесенной внутриутробной гипоксии.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Представленные данные анамнеза женщин, родивших недоношенных детей с ОНМТ и НМТ, не только актуализируют причины преждевременных родов, но обосновывают необходимость более пристального внимания к наиболее значимым анамнестическим сведениям (поздний репродуктивный возраст, анемия, болезни ЖКТ и мочевыделительной системы, гинекологические заболевания, особенности акушерского анамнеза, угроза выкидыша на ранних сроках беременности), как весьма важным в прогнозе и исходе беременности, а также важность оптимизации наблюдения за женщинами с указанными факторами риска.
2. Значительная доля новорожденных с низкими баллами по шкале Апгар после рождения (96% детей с ОНМТ и 91,6% НМТ) и ухудшением состояния с необходимостью респираторной поддержки в первые сутки после рождения определяет персонафицированный подход к выбору питания, при котором прерогативой является грудное вскармливание (при строгих показаниях к парентеральному питанию)
3. Низкий гестационный возраст при ОНМТ и НМТ сопровождается

особенностями адаптации новорожденных (свыше 50% детей), для которых характерен более продолжительный период убыли массы после рождения (свыше 10 суток); при разнообразии причин данного состояния (отрицательный водный баланс, катаболическая направленность обмена веществ, потери воды через кожу, легкие и с мочой) эти дети требуют наиболее пристального наблюдения для ранней диагностики патологических состояний и своевременного устранения негативных причин отрицательной динамики массы.

4. Избыточная прибавка в массе тела при искусственном вскармливании является основанием для критической оценки питания с анализом кратности, объема и компонентного состава назначенной молочной смеси для предупреждения у ребенка неблагоприятных последствий повышенного поступления белка (нарушение функции почек, неблагоприятные изменения характера кишечной микробиоты, прогностический риск ожирения и сахарного диабета и т.д.).

5. Антропометрические показатели окружностей головы, груди, бедра имеют низкую информативность в периоде новорожденности, их динамическая оценка в первые 10 дней жизни не выявляет значимых различий с результатами измерений при рождении и вряд ли представляет практический интерес в отсутствии клинических показаний (гидроцефалия, асимметрия или диспропорции телосложения).

6. Оценка нутритивного статуса с использованием портативного полуавтоматического калипера позволяет получить дополнительный объективный показатель, характеризующий жировой компонент массы тела у недоношенных новорожденных, и может быть полезным в динамическом наблюдении за развитием ребенка.

7. Назначение фортификаторов грудного молока должно осуществляться в строгом соответствии с инструкцией, предусматривающей проведение анализа грудного молока и решение вопроса о применении фортификатора с учетом состава молока матери, согласование назначения со

специалистом (не допустить прием данного продукта детьми с противопоказаниями) и приготовление грудного молока с фортификатором в соответствии с требованиями (1 грамм на 25 мл); при этом важно понимать, что кормление обогащенного грудного молока через соску сокращает время прикладывания к груди, что увеличивает риски гипогалактии, снижения прироста массы, отказа ребенка от груди, а также перехода на смешанное или искусственное вскармливание.

8. В условиях достаточной лактации необходимо обеспечить ребенку с ОНМТ и НМТ исключительно грудное вскармливание («золотой стандарт» нутритивной поддержки), содействовать эффективному сосанию и следить за любыми признаками отказа от груди, не рекомендовать питание с использованием соски и бутылочки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АИВЛ – аппаратная искусственная вентиляция легких
- АГ – артериальная гипертензия
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- ВУИ – внутриутробные инфекции
- ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
- ВПС – врожденный порок сердца
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ГВ – грудное вскармливание
- ГВ+Ф – грудное вскармливание с фортификатором
- ГБН – гемолитическая болезнь новорожденного
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития
- ЗВРП – задержка внутриутробного развития плода
- ИВ – искусственное вскармливание
- ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
- ИФА – иммуноферментный анализ (The enzymelinked immunosorbent assay, ELISA)
- ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
- КККЦОМД – Красноярский Краевой Клинический центр охраны материнства и детства
- ЛА – легочная артерия
- НСГ – нейросонография
- НМТ – низкая масса тела
- ООО – открытое овальное окно
- ОАР – отделение анестезиологии реанимации
- ОАП – открытый артериальный проток
- ОХТ – окситоцин
- ОХТ_R – окситоциновые рецепторы

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОПННД – отделение патологии новорожденных

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПР – преждевременные роды

ПМР – психо-моторное развитие

ПН – плацентарная недостаточность

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДСН – респираторный дистресс синдром новорожденного

РФ – Российская Федерация

СН – сердечная недостаточность

ТПЖК – толщина подкожно-жировой клетчатки

ТБС – тазобедренный сустав

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФР – физическое развитие

ФПЦ – фетоплацентарная недостаточность

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЭП – энтеральное питание

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анурьев, А. М. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных / А. М. Анурьев, В. И. Горбачев. – DOI 10.17116/jnevro201911908263 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 8-2. – С. 63–69.
2. Грошева, Е. В. Выбор энтерального продукта для вскармливания недоношенных детей / Е. В. Грошева, И. И. Рюмина, М. В. Нароган // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 2. – С. 49–51.
3. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) (22 августа 2022 г.) / Всемирная организация здравоохранения // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)) (дата обращения: 16.01.2023).
4. Каменева, А. А. Энтеральное и парентеральное питание недоношенных детей / А. А. Каменева, Н. Е. Верисокина // Вестник молодого ученого. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 55–59.
5. Мебелова, И. И. Современные подходы к энтеральному питанию недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / И. И. Мебелова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3. – С. 72–80.
6. Неонатология / А. Г. Антонов, Н. Н. Арестова, Е. Н. Байбарина [и др.] ; под ред. Н. Н. Володина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 848 с.
7. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи : Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н (ред. от 13.10.2021) // КонсультантПлюс : [сайт]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_127424/ (дата обращения: 16.01.2023).

8. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации : методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. – Москва : [б. и.], 2019. – 112 с.
9. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия, v.2.0 / В. Е. Радзинский. – Москва : Изд-во журнала Status Praesens, 2017. – 872 с.
10. Рациональное вскармливание недоношенных детей : методические указания / М-во здравоохранения и социального развития Российской Федерации [и др.] ; разработ. Т. Э. Боровик [и др.]. – изд. 2-е, доп. и перераб. – Москва : Союз педиатров России, 2010. – 63 с.
11. Рожденные слишком рано : доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов / Всемирная организация здравоохранения. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2014. – 112 с.
12. Терещенко, С. Ю. Окситоцин - нейрого르몬 доверия и эмоциональной привязанности: влияние на поведение у детей и подростков / С. Ю. Терещенко, М. В. Смольникова. – DOI 10.17116/jnevro2019119121148 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 12. – С. 148–153.
13. Чижова, М. А. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой кандидата медицинских наук / Чижова Мария Андреевна. – Москва, 2012. – 25 с.
14. Энтеральное вскармливание недоношенных детей / И. И. Рюмина, М. В. Нароган, Е. В. Грошева, Д. Н. Дегтярев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 2. – С. 98–122.
15. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. Клинические рекомендации / Е. В. Грошева, А. В. Дегтярева, О. В. Ионов [и др.]. – Москва : [б. и.], 2015. – 28 с. – URL: <https://babymed73.ru/upload/medialibrary/820/8207e4ae12d7764c78841997b19b7e1c.pdf> (дата обращения: 02.01.2023).

16. Энтеральное питание недоношенных и маловесных детей в перинатальном стационаре и амбулаторных условиях: практическое руководство / Министерство здравоохранения Чувашской Республики, Государственное автономное учреждение дополнительного профессионального образования "Институт усовершенствования врачей" ; И. Е. Иванова [и др.]. – Чебоксары : ИУВ, 2018. – 61 с.
17. A pilot study of oxytocin in low-income women with a low birth-weight infant: is oxytocin related to posttraumatic stress? / L. Garfield, D. Holditch-Davis, C. S. Carter [et al.]. – DOI 10.1097/ANC.0000000000000601 // *Advances in neonatal care*. – 2019. – Vol. 19, № 4. – P. E12–E21.
18. A Review of Functional Near-Infrared Spectroscopy Studies of Motor and Cognitive Function in Preterm Infants / Q. Wang, G. P. Zhu, L. Yi [et al.]. – DOI 10.1007/s12264-019-00441-1 // *Neuroscience bulletin*. – 2020. – Vol. 36, № 3. – P. 321–329.
19. A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants / J. You, B. H. Shamsi, Mc. Hao [et al.]. – DOI 10.1186/s12883-019-1336-0 // *BMC Neurology*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 108.
20. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis / M. Abraham, S. Alramadhan, C. Iniguez [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0170946 // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0170946.
21. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis / E. M. Fallon, D. Nehra, A. K. Potemkin [et al.]. – DOI 10.1177/0148607112449651 // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2012. – Vol. 36, № 5. – P. 506–523.
22. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstetrics and Gynecology*. – 2012. – Vol. 113, № 6. – P. 1308–1317.
23. Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues / L. Strathearn, P. Fonagy, J. Amico, P. R. Montague. –

- DOI 10.1038/npp.2009.103 // Neuropsychopharmacology. – 2009. – Vol. 34, № 13. – P. 2655–2666.
24. Aloka, L. Human milk and necrotizing enterocolitis / L. Aloka, J. H. Kim. – DOI 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.007 // Seminars in Pediatric Surgery. – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 34–38.
25. Andrea, F. D. Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood / F. D. Andrea, A. M. Melissa. – DOI 10.1016/j.clp.2018.05.001 // Clinics in perinatology. – 2018. – Vol. 45, № 3. – P. 377–392.
26. Are There Epigenetic Oxytocin-Mediated Effects on the Mother and Infant during Physiological Childbirth? / U.-M. Kerstin, M. M. Gross, A. Agius [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21249503 // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 24. – P. 9503.
27. Armstrong, J. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity / J. Armstrong, J. J. Reilly. – DOI 10.1016/S0140-6736(02)08837-2 // The Lancet. – 2002. – Vol. 359, № 9322. – P. 2003–2004.
28. Assad, M. Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human milk diet / M. Assad, M. J. Elliot, J. H. Abraham. – DOI 10.1038/jp.2015.168 // Journal of perinatology. – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 216–220.
29. Attention problems in very preterm children from childhood to adulthood: the Bavarian Longitudinal Study / L. D. Breeman, J. Jaekel, N. Baumann [et al.]. – DOI 10.1111/jcpp.12456 // Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 2016. – Vol. 57, № 2. – P. 132–140.
30. Barfield, W. D. Public Health Implications of Very Preterm Birth / W. D. Barfield. – DOI 10.1016/j.clp.2018.05.007 // Clinics in perinatology. – 2018. – Vol. 45, № 3. – P. 565–577.
31. Ben, X. M. Nutritional management of newborn infants: practical guidelines / X. M. Ben. – DOI 10.3748/wjg.14.6133 // World journal of gastroenterology. – 2008. – Vol. 14, № 40. – P. 6133–6139.

32. Berhan, Y. No Hypertensive Disorder of Pregnancy; No Preeclampsia-eclampsia; No Gestational Hypertension; No Hellp Syndrome. Vascular Disorder of Pregnancy Speaks for All / Y. Berhan. – DOI 10.4314/ejhs.v26i2.12 // Ethiopian journal of health sciences. – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 177–186.
33. Bering, S. B. Human Milk Oligosaccharides to Prevent Gut Dysfunction and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates / S. B. Bering. – DOI 10.3390/nu10101461 // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. 1461.
34. Bhatia, J. Human Milk for Preterm Infants and Fortification / J. Bhatia. – DOI 10.1159/000442730 // Nestle Nutrition Institute Workshop Series. – 2016. – Vol. 86. – P. 109–119.
35. Body composition from birth to 6 mo of age in Ethiopian infants: reference data obtained by air-displacement plethysmography / G. S. Andersen, T. Girma, J. C. Wells [et al.]. – DOI 10.3945/ajcn.113.063032 // The American journal of clinical nutrition. – 2013. – Vol. 98, № 4. – P. 885–894.
36. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.]. – DOI 10.1186/1742-4755-10-S1-S2 // Reproductive health. – 2013. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. S2.
37. Breast Milk Lipids and Fatty Acids in Regulating Neonatal Intestinal Development and Protecting against Intestinal Injury / D. Ramiro-Cortijo, P. Singh, Y. Liu [et al.]. – DOI 10.3390/nu12020534 // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 534.
38. Breast milk nutrient content and infancy growth / P. Prentice, K. K. Ong, M. H. Schoemaker [et al.]. – DOI 10.1111/apa.13362 // Acta paediatrica. – 2016. – Vol. 105, № 6. – P. 641–647.
39. Breastfeeding dynamically changes endogenous oxytocin levels and emotion recognition in mothers / M. Matsunaga, T. Kikusui, K. Mogi [et al.]. – DOI 10.1098/rsbl.2020.0139 // Biology letters. – 2020. – Vol. 16, № 6. – P. 20200139.
40. Carlson, N. S. Oxytocin Augmentation in Spontaneously Laboring, Nulliparous Women: Multilevel Assessment of Maternal BMI and Oxytocin Dose /

- N. S. Carlson, E. J. Corwin, N. K. Lowe. – DOI 10.1177/1099800417701831 // Biological research for nursing. – 2017. – Vol. 19, № 4. – P. 382–392.
41. Cassiano, R. G. Prematurity, neonatal health status, and later child behavioral/emotional problems: a systematic review / R. G. Cassiano, C. M. Gaspardo, M. B. Linhares. – DOI 10.1002/imhj.21563 // Infant Mental Health Journal. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 274–288.
42. Changes in risk factors for preterm birth in Western Australia 1984-2006 / G. Hammond, A. Langridge, H. Leonard [et al.]. – DOI 10.1111/1471-0528.12188 // BJOG. – 2013. – Vol. 120, № 9. – P. 1051–1060.
43. Changes in salivary oxytocin levels and bonding disorder in women from late pregnancy to early postpartum: A pilot study / E. Shishido, T. Shuo, K. Takahata, S. Horiuchi. – DOI 10.1371/journal.pone.0221821 // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 9. – P. e0221821.
44. Child Growth Standards / World Health Organization // World Health Organization : [website]. – URL: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards> (date accessed : 28.03.2021).
45. Cihat, S. Preterm labor and preterm birth / S. Cihat. – DOI 10.1515/jpm-2017-0298 // Journal of Perinatal medicine. – 2017. – Vol. 45, № 8. – P. 911–913.
46. Cognitive and Behavioral Outcomes of School-aged Children Born Extremely Preterm: a Korean Single-center Study with Long-term Follow-up / E. S. Kim, E. K. Kim, S. Y. Kim [et al.]. – DOI 10.3346/jkms.2021.36.e260 // Journal of Korean Medical Science. – 2021. – Vol. 36, № 39. – P. e260.
47. Comparative study between Fenton and intergrowth 21 charts in a sample of Lebanese premature babies / M. Samarani, G. Restom, J. Mardini [et al.]. – DOI 10.1186/s12887-020-1968-7 // BMC pediatrics. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 74.
48. Cooke, R. J. Adiposity is not altered in preterm infants fed with a nutrient-enriched formula after hospital discharge / R. J. Cooke, I. J. Griffin, K. McCormick. – DOI 10.1203/PDR.0b013e3181da8d01 // Pediatric Research. – 2010. – Vol. 67, № 6. – P. 660–664.

49. Cowett, R. M. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism / R. M. Cowett, H. M. Farrag. – DOI 10.1016/S1084-2756(03)00113-1 // *Seminars in Neonatology*. – 2004. – Vol. 9, № 1. – P. 37–47.
50. da Fonseca, E. B. Preterm birth prevention / E. B. da Fonseca, R. Damião, D. A. Moreira. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003 // *Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology*. – 2020. – Vol. 69. – P. 40–49.
51. De Curtis, M. The nutrition of preterm infants / M. De Curtis, J. Rigo. – DOI 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.020 // *Early Human Development*. – 2012. – Vol. 88, Suppl. 1. – P. S5–S7.
52. Delnord, M. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective / M. Delnord, J. Zeitlin. – DOI 10.1016/j.siny.2018.09.001 // *Seminars in fetal & neonatal medicine*. – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 3–10.
53. Denne, S. C. Protein and energy requirements in preterm infants / S. C. Denne. – DOI 10.1053/siny.2001.0059 // *Seminars in neonatology*. – 2001. – Vol. 6, № 5. – P. 377–382.
54. Development of executive functions in preterm children / T. C. Borradori, K. Barisnikov, F. Lejeune, P. Hüppi. – DOI 10.1016/j.arcped.2014.06.011 // *Archives de Pédiatrie*. – 2014. – Vol. 21, № 9. – P. 1035–1040.
55. Disparities and relative risk ratio of preterm birth in six Central and Eastern European centers / C. P. Arora, M. Kacerovsky, B. Zinner [et al.]. – DOI 10.3325/cmj.2015.56.119 // *Croatian Medical Journal*. – 2015. – Vol. 56, № 2. – P. 119–127.
56. Dobolyi, A. Thalamic integration of social stimuli regulating parental behavior and the oxytocin system / A. Dobolyi, M. Cservenák, L. J. Young. – DOI 10.1016/j.yfrne.2018.05.002 // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2018. – Vol. 51. – P. 102–115.
57. Doğan, S. Fibroids During Pregnancy: Effects on Pregnancy and Neonatal Outcomes / S. Doğan, Ö. Özyüncü, Z. Atak // *The Journal Reproductive Medicine*. – 2016. – Vol. 61, № 1-2. – P. 52–57.

58. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions / ESPGHAN Committee on Nutrition; S. Arslanoglu, W. Corpeleijn, G. Moro [et al.]. – DOI 10.1097/MPG.0b013e3182a3af0a // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 535–542.
59. Early father-infant skin-to-skin contact and its effect on the neurodevelopmental outcomes of moderately preterm infants in China: study protocol for a randomized controlled trial / Q. Deng, Q. Li, H. Wang [et al.]. – DOI 10.1186/s13063-018-3060-2 // Trials. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 701.
60. Early feeding, feeding tolerance and lactase activity in preterm infants / R. J. Shulman, R. J. Schanler, C. Lau [et al.]. – DOI 10.1016/s0022-3476(98)70105-2 // The Journal of pediatrics. – 1998. – Vol. 133, № 5. – P. 645–649.
61. Effect of early breast milk expression on milk volume and timing of lactogenesis stage II among mothers of very low birth weight infants: a pilot study / L. A. Parker, S. Sullivan, C. Krueger [et al.]. – DOI 10.1038/jp.2011.78 // Journal of Perinatology. – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 205–209.
62. Enteral Feeding with Human Milk Decreases Time to Discharge in Infants following Gastroschisis Repair / B. C. Gulack, M. M. Laughon, R. H. Clark [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2015.11.046 // The Journal of Pediatrics. – 2016. – Vol. 170. – P. 85–89.
63. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition / C. Agostoni, G. Buonocore, V. P. Carnielli [et al.]. – DOI 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0 // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2010. – Vol. 50, № 1. – P. 85–91.
64. Erick, M. Breast milk is conditionally perfect / M. Erick. – DOI 10.1016/j.mehy.2017.12.020 // Medical hypotheses. – 2018. – Vol. 111. – P. 82–89.
65. Evaluation of air-displacement plethysmography for body composition assessment in preterm infants / P. Roggero, M. L. Gianni, O. Amato [et al.]. –

DOI 10.1038/pr.2012.75 // Pediatric research. – 2012. – Vol. 72, № 3. – P. 316–320.

66. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition / ESPGHAN Committee on Nutrition; P. J. Aggett, C. Agostoni, I. Axelsson [et al.]. – DOI 10.1097/01.mpg.0000221915.73264.c7 // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2006. – Vol. 42, № 5. – P. 596–603.

67. Fenton, T. R. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format / T. R. Fenton. – DOI 10.1186/1471-2431-3-13 // BMC Pediatrics. – 2003. – Vol. 3. – P. 13.

68. Fenton, T. R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T.R. Fenton, J. H. Kim. – DOI 10.1186/1471-2431-13-59 // BMC Pediatrics. – 2013. – Vol. 13. – P. 59.

69. Fenton, T. R. Nutrition and growth analysis of very low birth weight infants / T. R. Fenton, D. D. McMillan, R. S. Sauve // Pediatrics. – 1990. – Vol. 86, № 3. – P. 378–383.

70. Fortifier and cream improve fat delivery in continuous enteral infant feeding of breast milk / M. Tabata, K. Abdelrahman, A. B. Hair [et al.]. – DOI 10.3390/nu7021174 // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 1174–1183.

71. Foster mother-infant bonding: associations between foster mothers' oxytocin production, electrophysiological brain activity, feelings of commitment, and caregiving quality / J. Bick, M. Dozier, K. Bernard [et al.]. – DOI 10.1111/cdev.12008 // Child Development. – 2013. – Vol. 84, № 3. – P. 826–840.

72. Froemke, R. C. Oxytocin, Neural Plasticity, and Social Behavior / R. C. Froemke, L. J. Young. – DOI 10.1146/annurev-neuro-102320-102847 // Annual review of neuroscience. – 2021. – Vol. 44. – P. 359–381.

73. Gestational Age at Birth and 'Body-Mind' Health at 5 Years of Age: A Population Based Cohort Study / F. M. Cronin, R. Segurado, F. M. McAuliffe

[et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0151222 // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. e0151222.

74. Gestational age correction for height in preterm children to seven years of age / A. M. Elliman, E. M. Bryan, A. D. Elliman, D. R. Harvey. – DOI 10.1111/j.1651-2227.1992.tb12114.x // Acta Paediatrica. – 1992. – Vol. 81, № 10. – P. 836–839.

75. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data / A. S. Gretchen, M. M. Finucane, L. M. De-Regil [et al.]. – DOI 10.1016/S2214-109X(13)70001-9 // The Lancet. Global health. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. e16–e25.

76. Gomella's Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs / eds. T. Gomella, F. G. Eyal, F. Bany-Mohammed. – 8th ed. – New York [etc.] : McGraw Hill, 2020. – 1474 p.

77. Griffin, I. J. Development of body adiposity in preterm infants / I. J. Griffin, R. J. Cooke. – DOI 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.023 // Early Human Development. – 2012. – Vol. 88, Suppl. 1. – P. 219–224.

78. Growth and fat free mass gain in preterm infants after discharge: a randomized controlled trial / P. Roggero, M. L. Gianni, O. Amato [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2012-1193 // Pediatrics. – 2012. – Vol. 130, № 5. – P. e1215–e1221.

79. Growth in weight, recumbent length, and head circumference for preterm low-birthweight infants during the first three years of life using gestation-adjusted ages / S. S. Guo, A. F. Roche, W. C. Chumlea [et al.]. – DOI 10.1016/s0378-3782(96)01793-8 // Early Human Development. – 1997. – Vol. 47, № 3. – P. 305–325.

80. Guidelines for feeding very low birth weight infants / S. Dutta, B. Singh, L. Chessell [et al.]. – DOI 10.3390/nu7010423 // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 423–442.

81. Guoynes, C. D. An acute dose of intranasal oxytocin rapidly increases maternal communication and maintains maternal care in primiparous postpartum California mice / C. D. Guoynes, C. A. Marler. – DOI 10.1371/journal.pone.0244033 // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 4. – P. e0244033.
82. Hackam, D. J. New insights into necrotizing enterocolitis: From laboratory observation to personalized prevention and treatment / D. J. Hackam, C. P. Sodhi, M. Good. – DOI 10.1016/j.jpedsurg.2018.06.012 // Journal of Pediatric Surgery. – 2019. – Vol. 54, № 3. – P. 398–404.
83. Haiden, N. Human Milk Banking / N. Haiden, E. E. Ziegler. – DOI 10.1159/000452821 // Annals of Nutrition and Metabolism. – 2016. – Vol. 69, № 2. – P. 8–15.
84. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants / T. R. Fenton, H. Al-Wassia, S. S. Premji, R. S. Sauve. – DOI 10.1002/14651858.CD003959.pub4 // Cochrane database of systematic reviews. – 2020. – Vol. 6, № 6. – CD003959.
85. Horta, B. L. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / B. L. Horta, C. L. De Mola, C. G. Victora. – DOI 10.1111/apa.13133 // Acta Paediatrica. – 2015. – Vol. 104, № 467. – P. 30–37.
86. Human milk feeding as a protective factor for retinopathy of prematurity: a meta-analysis / J. Zhou, V. V. Shukla, D. John, C. Chen. – DOI 10.1542/peds.2015-2372 // Pediatrics. – 2015. – Vol. 136, № 6. – P. 1576–1586.
87. Impact of enteral protein supplementation in premature infants / D. M. Barrus, J. Romano-Keeler, C. Carr [et al.]. – DOI 10.2147/RRN.S27358 // Research and Reports in Neonatology. – 2012. – Vol. 2. – P. 25–31.
88. Improving amino acid nutrition to prevent intrauterine growth restriction in mammals / G. Lin, X. Wang, G. Wu [et al.]. – DOI 10.1007/s00726-014-1725-z //

Amino Acids. – 2014. – Vol. 46, № 7. – P. 1605–1623.

89. Individualized versus standard diet fortification for growth and development in preterm infants receiving human milk / V. Fabrizio, J. M. Trzaski, E. A. Brownell [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD013465.pub2 // Cochrane database of systematic reviews. – 2020. – Vol. 11, № 11. – CD013465.

90. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review / C. G. Owen, P. H. Whincup, K. Odoki [et al.]. – DOI 10.1542/peds.110.3.597 // Pediatrics. – 2002. – Vol. 110, № 3. – P. 597–608.

91. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life / W. E. Corpeleijn, S. M. P. Kouwenhoven, M. C. Paap [et al.]. – DOI 10.1159/000341335 // Neonatology. – 2012. – Vol. 102, № 4. – P. 276–281.

92. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support / A. R. Franz, F. Pohlandt, H. Bode [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2008-1352 // Pediatric. – 2009. – Vol. 123, № 1. – P. e101–e109.

93. Is Oxytocin "Nature's Medicine"? / C. S. Carter, W. M. Kenkel, E. L. MacLean [et al.]. – DOI 10.1124/pr.120.019398 // Pharmacological Reviews. – 2020. – Vol. 72, № 4. – P. 829–861.

94. Jensen, R. G. Lipids in human milk / R. G. Jensen. – DOI 10.1007/s11745-999-0477-2 // Lipids. – 1999. – Vol. 34, № 12. – P. 1243–1271.

95. Joohee, L. Growth patterns of preterm infants in Korea / L. Joohee, S. Jin Yoon, S. M. Lee. – DOI 10.3345/cep.2021.00234 // Clinical and Experimental Pediatrics. – 2022. – Vol. 65, № 1. – P. 1–9.

96. 'Kangaroo mother care' to prevent neonatal deaths due to preterm birth complications / J. E. Lawn, J. Mwansa-Kambafwile, B. L. Horta. – DOI 10.1093/ije/dyq031 // International Journal of Epidemiology. – 2010. – Vol. 39, Suppl. 1. – P. i144–i154.

97. Khorana, M. Pilot study on growth parameters and nutritional biochemical markers in very low birth weight preterm infants fed human milk fortified with either human milk fortifier or post discharge formula / M. Khorana, C. Jiamsajjamongkhon // *Journal of the Medical Association of Thailand*. – 2014. – Vol. 97, № 6. – P. 164–175.
98. Leftwich, H. K. Adolescent Pregnancy / H. K. Leftwich, M. V. Alves. – DOI 10.1016/j.pcl.2016.11.007 // *Pediatric clinics of North America*. – 2017. – Vol. 64, № 2. – P. 381–388.
99. Leng, G. The Peptide Oxytocin Antagonist F-792, When Given Systemically, Does Not Act Centrally in Lactating Rats / G. Leng, J. A. Russell. – DOI 10.1111/jne.12331 // *Journal of neuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 28, № 4. – n/a.
100. Lucas, A. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis / A. Lucas, T. J. Cole. – DOI 10.1016/0140-6736(90)93304-8 // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336, № 8730. – P. 1519–1523.
101. Maffei, D. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! / D. Maffei, R. J. Schanler. – DOI 10.1053/j.semperi.2016.09.016 // *Seminars in perinatology*. – 2017. – Vol. 41, № 1. – P. 36–40.
102. Maisonneuve, E. Lifestyle recommendations for prevention of spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnant women / E. Maisonneuve. – DOI 10.1016/j.jgyn.2016.09.019 // *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. – 2016. – Vol. 45, № 10. – P. 1231–1246.
103. Mangili, G. Feeding of preterm infants and fortification of breast milk / G. Mangili, E. Garzoli. – DOI 10.4081/pmc.2017.158 // *La Pediatria medica e chirurgica*. – 2017. – Vol. 39, № 2. – P. 158.
104. Manrique Tejedor, J. Breastfeeding as a method of breast cancer prevention / J. Manrique Tejedor, M. I. Figuerol Calderó, A. Cuéllar De Frutos // *Revista de enfermería (Barcelona, Spain)*. – 2015. – Vol. 38, № 12. – P. 32–38.
105. Maternal oxytocin response during mother-infant interaction: associations with adult temperament / L. Strathearn, U. Iyengar, P. Fonagy, S. Kim. –

DOI 10.1016/j.yhbeh.2012.01.014 // Hormones and Behavior. – 2012. – Vol. 61, № 3. – P. 429–435.

106. Maternal oxytocin response predicts mother-to-infant gaze / S. Kim, P. Fonagy, O. Koos [et al.]. – DOI 10.1016/j.brainres.2013.10.050 // Brain research. – 2014. – Vol. 1580. – P. 133–142.

107. Maternal plasma levels of oxytocin during physiological childbirth - a systematic review with implications for uterine contractions and central actions of oxytocin / U.-M. Kerstin, A. Ekström-Bergström, M. Berg [et al.]. – DOI 10.1186/s12884-019-2365-9 // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 285.

108. Menon, R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health / R. Menon. – DOI 10.1179/204777312X13462106637729 // Pathogens and global health. – 2012. – Vol. 106, № 3. – P. 139–140.

109. Mental Health Outcomes in US Children and Adolescents Born Prematurely or with Low Birthweight / G. K. Singh, M. K. Kenney, R. M. Ghandour [et al.]. – DOI 10.1155/2013/570743 // Depression research and treatment. – 2013. – Vol. 2013. – P. 570743.

110. Mitochondria, Oxytocin, and Vasopressin: Unfolding the Inflammatory Protein Response / A. B. Evan, C. J. Smith, G. Tyler [et al.]. – DOI 10.1007/s12640-018-9962-7 // Neurotoxicity research. – 2019. – Vol. 36, № 2. – P. 239–256.

111. Morgan, J. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants / J. Morgan, L. Young, W. McGuire. – DOI 10.1002/14651858.CD001970.pub5 // The Cochrane database of systematic reviews. – 2014. – № 12. – CD001970.

112. Morgan, J. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants / J. Morgan, L. Young, W. McGuire. – DOI 10.1002/14651858.CD001241.pub5 // The Cochrane database of systematic reviews. – 2014. – № 12. – CD001241.

113. Mothers' and fathers' joint profiles for testosterone and oxytocin in a small-scale fishing-farming community: Variation based on marital conflict and paternal contributions / T. Lee, M. S. Sarma, S. Lew-Levy, A. Bond [et al.]. – DOI 10.1002/brb3.1367 // *Brain and Behavior*. – 2019. – Vol. 9, № 9. – P. e01367.
114. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity / K. Le Doare, B. Holder, A. Bassett, P. S. Pannaraj. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00361 // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 361.
115. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge / L. Young, N. D. Embleton, F. M. McCormick, W. McGuire. – DOI 10.1002/14651858.CD004866.pub4 // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2013. – № 2. – CD004866.pub4.
116. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants / J. V. E. Brown, N. D. Embleton, J. E. Harding, W. McGuire. – DOI 10.1002/14651858.CD000343.pub3 // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – № 5. – CD000343.
117. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications / H. Blencowe, S. Cousens, M. Z. Oestergaard [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(12)60820-4 // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 379, № 9832. – P. 2162–2172.
118. Neonatal Suckling, Oxytocin, and Early Infant Attachment to the Mother / R. Nowak, F. Lévy, E. Chaillou [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2020.612651 // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 612651.
119. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review / P. Aurelie, P. Govaert, A. Oostra [et al.]. – DOI 10.1111/dmcn.13675 // *Developmental medicine and child neurology*. – 2018. – Vol. 60, № 4. – P. 342–355.

120. Nour, N. M. Premature delivery and the millennium development goal / N. M. Nour // *Reviews in obstetrics and gynecology*. – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 100–105.
121. Numan, M. Neural mechanisms of mother-infant bonding and pair bonding: Similarities, differences, and broader implications / M. Numan, L. J. Young. – DOI 10.1016/j.yhbeh.2015.05.015 // *Hormones and behavior*. – 2016. – Vol. 77. – P. 98–112.
122. Nutrition, Growth, Brain Volume, and Neurodevelopment in Very Preterm Children / V. A. Power, A. J. Spittle, K. J. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2019.08.031 // *The Journal of pediatrics*. – 2019. – Vol. 215. – P. 50.e3–55.e3.
123. Nutritional recommendations for the late-preterm infant and the preterm infant after hospital discharge / A. Lapillone, D. L. O'Connor, D. Wang, J. Rigo. – DOI 10.1016/j.jpeds.2012.11.058 // *The Journal of Pediatrics*. – 2013. – Vol. 162, № 3. – P. 90–100.
124. Obstetric and neonatal outcomes of adolescent pregnancy / T. Yuce, S. S. Aker, M. M. Seval [et al.]. – DOI 10.14744/nci.2015.86158 // *Northern clinics of Istanbul*. – 2015. – Vol. 2, № 2. – P. 122–127.
125. Olhager, E. Body composition in late preterm infants in the first 10 days of life and at full term / E. Olhager, C. Törnqvist. – DOI 10.1111/apa.12632 // *Acta paediatrica*. – 2014. – Vol. 103, № 7. – P. 737–743.
126. Optimal feeding of low-birth-weight infants. Technical Review / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2006. – 121 p.
127. Optimizing Early Neonatal Nutrition and Dietary Pattern in Premature Infants / C. Wiechers, W. Bernhard, R. Goelz [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph18147544 // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 14. – P. 7544.
128. Oxytocin and parenting behavior among impoverished mothers with low vs. high early life stress / M. M. Julian, K. L. Rosenblum, J. R. Doom [et al.]. –

- DOI 10.1007/s00737-017-0798-6 // Archives of women's mental health. – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 375–382.
129. Oxytocin during breastfeeding and maternal mood symptoms / J. Whitley, K. Wouk, A. E. Bauer [et al.]. – DOI 10.1016/j.psyneuen.2019.104581 // Psychoneuroendocrinology. – 2020. – Vol. 113. – P. 104581.
130. Oxytocin Modulation of Neural Circuits / M. Mitre, J. Minder, E. X. Morina [et al.]. – DOI 10.1007/7854_2017_7 // Current topics in behavioral neurosciences. – 2018. – Vol. 35. – P. 31–53.
131. Oxytocin pathways in the intergenerational transmission of maternal early life stress / P. Toepfer, C. Heim, S. Entringer [et al.]. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2016.12.026 // Neuroscience and biobehavioral reviews. – 2017. – Vol. 73. – P. 293–308.
132. Pasteurization of mother's own milk for preterm infants does not reduce the incidence of late-onset sepsis / V. Cossey, C. Vanhole, A. Eerdeken [et al.]. – DOI 10.1159/000345419 // Neonatology. – 2013. – Vol. 103, № 3. – P. 170–176.
133. Patole, S. Developmental Physiology of the Gastrointestinal Tract and Feed Intolerance in Preterm Neonates / S. Patole. – DOI 10.1007/978-94-007-6812-3_1 // Nutrition for the preterm neonate. A clinical perspective / ed. S. Patole. – Dordrecht : Springer, 2013. – P. 3–23.
134. Perveen, S. Sideropaenic anaemia: Impact on perinatal outcome at tertiary care hospital / S. Perveen, T. K. Soomro // The Journal of the Pakistan Medical Association. – 2016. – Vol. 66, № 8. – P. 952–956.
135. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition / C. Braegger, T. Decsi, J. A. Dias [et al.]. – DOI 10.1097/MPG.0b013e3181d336d2 // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2010. – Vol. 51, № 1. – P. 110–122.
136. Predicting Preterm Labour: Current Status and Future Prospects / H. M. Georgiou, M. K. W. Di Quinzio, M. Permezel, S. P. Brennecke. – DOI 10.1155/2015/435014 // Disease Markers. – 2015. – Vol. 2015. – P. 435014.
137. Pregnancy and inflammatory bowel diseases: Current perspectives, risks and

- patient management / P. Hosseini-Carroll, M. Mutyala, A. Seth [et al.]. – DOI 10.4292/wjgpt.v6.i4.156 // World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics. – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 156–171.
138. Premature birth and later insulin resistance / P. L. Hofman, F. Regan, W. E. Jackson [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa042275 // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 351, № 21. – P. 2179–2186.
139. Preterm delivery: an overview on prediction, prevention and treatment / B. Jacobsson, S. Saltvedt, A.-K. Wikström [et al.] // Lakartidningen. – 2019. – Vol. 116. – P. FSST.
140. Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review / T. R. Fenton, H. T. Chan, A. Madhu [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2016-2045 // Pediatrics. – 2017. – Vol. 139, № 3. – P. e20162045.
141. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine / G. C. Di Renzo, L. Cabero Roura, F. Facchinetti [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2017.1323860 // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2017. – Vol. 30, № 17. – P. 2011–2030.
142. Protein intake in the first year of life: a risk factor for later obesity? The E.U. childhood obesity project / B. Koletzko, I. Broekaert, H. Demmelmair [et al.]. – DOI 10.1007/1-4020-3535-7_12 // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2005. – Vol. 569. – P. 69–79.
143. Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age : A national cohort study / J. C. Kortekaas, B. M. Kazemier, J. K. J. Keulen [et al.]. – DOI 10.1111/aogs.13828 // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2020. – Vol. 99, № 8. – P. 1022–1030.
144. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes / M. A. Davey, L. Watson, J. A. Rayner, S. Rowlands. – DOI 10.1002/14651858.CD004902.pub4 // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011. – Vol. 9, № 11. – CD004902.
145. Risks of Preterm Delivery and Small for Gestational Age Infants: Effects of Nondaily and Low-Intensity Daily Smoking During Pregnancy / V. T. Tong, L. J.

- England, K. M. Rockhill, D. V. D'Angelo. – DOI 10.1111/ppe.12343 // Paediatric and perinatal epidemiology. – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 144–148.
146. Rodriguez, N. A. Oropharyngeal administration of mother's milk to prevent necrotizing enterocolitis in extremely low-birth-weight infants: theoretical perspectives / N. A. Rodriguez, M. S. Caplan. – DOI 10.1097/JPN.0000000000000087 // The Journal of perinatal and neonatal nursing. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 81–90.
147. Salivary and plasmatic oxytocin are not reliable trait markers of the physiology of the oxytocin system in humans / D. Martins, A. S. Gabay, M. Mehta, Y. Paloyelis. – DOI 10.7554/eLife.62456 // Elife. – 2020. – Vol. 9. – P. e62456.
148. Simmer, K. Human Milk Fortification / K. Simmer. – DOI 10.1159/000365808 // Nestle Nutrition Institute workshop series. – 2015. – Vol. 81. – P. 111–121.
149. Slancheva, B. Small for gestational age newborns-definition, etiology and neonatal treatment / B. Slancheva, Hr. Mumdzhiiev // Akusherstvo i ginekologiya. – 2013. – Vol. 52, № 2. – P. 25–32.
150. Su, B. H. Optimizing nutrition in preterm infants / B. H. Su. – DOI 10.1016/j.pedneo.2013.07.003 // Pediatrics and neonatology. – 2014. – Vol. 55, № 1. – P. 5–13.
151. Suff, N. The prediction of preterm delivery: What is new? / N. Suff, L. Story, A. Shennan. – DOI 10.1016/j.siny.2018.09.006 // Seminars in fetal and neonatal medicine. – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 27–32.
152. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants / N. Younge, R. F. Goldstein, C. M. Bann [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1605566 // The New England journal of medicine. – 2017. – Vol. 376, № 7. – P. 617–628.
153. Thanigainathan, S. Early fortification of human milk versus late fortification to promote growth in preterm infants / S. Thanigainathan, T. Abiramalatha. – DOI 10.1002/14651858.CD013392.pub2 // The Cochrane database of systematic reviews. – 2020. – Vol. 7, № 7. – CD013392.

154. The global epidemiology of preterm birth / J. P. Vogel, S. Chawanpaiboon, A.-B. Moller [et al.]. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003 // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – Vol. 52. – P. 3–12.
155. The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care / A. T. Papageorgiou, S. H. Kennedy, L. J. Salomon [et al.] ; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). – DOI 10.1016/j.ajog.2018.01.011 // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 218, № 2S. – P. S630–S640.
156. The role of maternal age in twin pregnancy outcomes / A. S. McLennan, C. Gyamfi-Bannerman, C. V. Ananth [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajog.2017.03.002 // American journal of obstetrics and gynecology. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 80.e1–80.e8.
157. Traumatic events: exploring associations with maternal depression, infant bonding, and oxytocin in Latina mothers / S. Lara-Cinisomo, K. Zhu, K. Fei [et al.]. – DOI 10.1186/s12905-018-0520-5 // BMC women's health. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 31.
158. Urlando, A. A new air displacement plethysmograph for the measurements of body composition in infants / A. Urlando, P. Dempster, S. Aitkens. – DOI 10.1203/01.PDR.0000049669.74793.E3 // Pediatric research. – 2003. – Vol. 53, № 3. – P. 486–492.
159. Use of donor milk in the neonatal intensive care unit / V. de Halleux, C. Pieltain, T. Senterre, J. Rigo. – DOI 10.1016/j.siny.2016.08.003 // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – 2017. – Vol. 22, № 1. – P. 23–29.
160. Westerfield, K. L. Breastfeeding: Common Questions and Answers / K. L. Westerfield, K. Koenig, R. Oh // American Family Physician. – 2018. – Vol. 98, № 6. – P. 368–373.
161. Yi, S.-W. Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women / S.-W. Yi, Y.-J. Han,

- H. Ohrr. – DOI 10.1038/ejcn.2013.12 // European journal of clinical nutrition. – 2013. – Vol. 67, № 4. – P. 337–342.
162. Young, B. E. Breastfeeding and Human Milk: Short and Long-Term Health Benefits to the Recipient Infant / B. E. Young. – DOI 10.1016/B978-0-08-100168-4.00002-1 // Early Nutrition and Long-Term Health / ed. J. M. Saavedra, A. M. Dattilo. – Amsterdam : Woodhead Publishing, 2017. – P. 25–53.
163. Ziegler, E. E. Growth of breast-fed and formula-fed infants / E. E. Ziegler. – DOI 10.1159/000095010 // Nestle Nutrition workshop series. Paediatric programme. – 2006. – Vol. 58. – P. 51–59, discussion 59–63.
164. Ziegler, E. E. Human Milk and Human Milk Fortifiers / E. E. Ziegler // Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines / ed. B. Koletzko, B. Poindexter, R. Uauy. – Basel [et al.] : Karger, 2014. – P. 215–228. – (Vol. 110. World review of nutrition and dietetics).
165. Ziegler, E. E. Interventional strategies to promote appropriate growth / E. E. Ziegler, S. J. Carlson, S. E. Nelson. – DOI 10.1159/000348769 // Nestle Nutrition Institute workshop series. – 2013. – Vol. 74. – P. 181–192.