

Задержка внутриутробного роста плода, психическое и физическое развитие детей

Н.П. Веропотвелян¹, П.Н. Веропотвелян¹, С.А. Журавлева¹, А.И. Гламазда²

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В статье освещены современные исследования по физическому и психомоторному развитию детей с задержкой внутриутробного роста (ЗВУР).

Проанализированы данные 53 публикаций исследований зарубежных авторов по лечению детей со ЗВУР, их физическое, интеллектуальное, психомоторное развитие, нутритивного статуса.

Для радикального решения сложившейся ситуации необходима активная позиция научно-исследовательских центров в вопросе разработки и внедрения современных методов лечения таких детей и профилактики частых интеркуррентных заболеваний.

Ключевые слова: задержка внутриутробного роста, физическое развитие, психомоторное развитие, недоношенные дети.

Достижения современной медицины позволили своевременно диагностировать синдром задержки внутриутробного роста (ЗВУР), который, как и прежде, остается актуальной проблемой не только перинатологии, но и педиатрии. В последние десятилетия в сферу деятельности врачей разных специальностей (акушеров, перинатологов, неонатологов, семейных врачей и педиатров) вошел контингент детей с очень низкой массой тела, что связано именно с применением современных неонатальных технологий.

Асимметричная ЗВУР плода бывает при отставании в развитии внутренних органов и недостаточной массе тела вследствие дефицита поступления энергетических веществ и пластических материалов через плаценту либо неспособности плода их усвоить. При всем этом масса тела доношенного плода не превышает 3000 г. Согласно данным R. Pollack и соавторов [1], ЗВУР осложняет течение 10–15% беременностей. T. Levine и соавторы [13] отмечают, что ЗВУР определяется как внутриутробное снижение массо-ростовых показателей, обусловленное различными причинными факторами, в результате которых масса тела и ростовые показатели у новорожденного ниже 10-го перцентиля. Как сообщает G. DeFelice [14], распространенность рождения детей со ЗВУР составляет 5–7% у здоровых матерей и до 25% – у пациентов с отягощенным соматическим и социальным анамнезом.

ЗВУР – причинные факторы

E. Milnerowicz-Nabzdyk и соавторы [17] информируют, что на частоту ЗВУР влияют социальный статус и наличие вредных привычек (курение, алкоголизм, наркомания) у матери. Состояние матери оказывает существенное влияние на антропометрические параметры новорожденных. При этом имеют значение такие факторы, как возраст женщины, масса ее тела и рост, паритет родов. Различные соматические заболевания матери повышают риск рождения ребенка со ЗВУР. Следовательно, по данным S. Volgina [31], явная или скрытая патология матери может быть причиной рождения детей со сниженными антропометрическими показателями. Вероятность летального исхода у детей с массой тела менее 2500 г в 40 раз выше, чем у детей с нормальной массой тела, а у детей с массой тела менее 1500 г – выше в 200 раз.

D. Robajac и соавторы [18] указывают, что наиболее часто к причинам соматического статуса матери относят артериальную гипертензию, наличие метаболических нарушений (сахарный диабет), тромбофилии, аутоиммунные заболевания.

J. Liu и соавторы [19] информируют, что на формирование синдрома ЗВУР влияют состояния, осложняющие течение беременности, к которым можно отнести фетоплацентарную дисфункцию, преэклампсию, облитерирующую васкулопатию, инфаркт плаценты. Ряд исследователей – F. Mirza и соавторы, A. Vouman [54, 55] – сообщают, что ЗВУР может быть проявлением течения внутриутробной инфекции и, кроме того, входит в симптомокомплекс хромосомных патологий и врожденных пороков развития, таких, как, например, VACTERL-ассоциация, гастрошизис. Исследования C. Machado Rde и соавторов [56] также свидетельствуют, что ЗВУР является сопутствующей патологией при многоплодной беременности.

M. Kupferminc [20] отмечает, что идея о том, что в основе патогенеза основных осложнений гестации лежит патология эндотелия, принадлежит W. Roberts и соавторам (1989). Дефекты плацентации на этапе имплантации и формирования плаценты приводят к нарушению маточно-плацентарного кровотока и развитию ишемии плаценты. Нарушение гемодинамического кровотока вызывает повышение сопротивления децидуальных артериальных сосудов, снижение перфузии тканей, что запускает генерализованное поражение эндотелиальной выстилки сосудов и активацию коагуляционного потенциала крови.

Доказана роль генетического полиморфизма NOS3 в развитии плацентарной дисфункции и преэклампсии. Отмечено, что у матерей, родивших девочек с синдромом ЗВУР на фоне хронической плацентарной недостаточности, определяется высокая частота неблагоприятных генов, отвечающих за функционирование эндотелиальной системы. Это, в свою очередь, дает возможность предположить наличие определенного полиморфизма генов, реализующегося фенотипически в синдром дисфункции эндотелия у девочек, родившихся со ЗВУР.

E. Дегтярева и соавторы [59] провели поиск в базе данных NSBI Pub Med за последние 30 лет о влиянии эпигенетических изменений на регуляцию роста плода, в частности геномного импринтинга, на развитие и функционирование плаценты.

Открытие геномного импринтинга произошло в результате исследований, целью которых было изучить причину наличия партеногенеза у отдельных особей. При помощи серии экспериментов с пересадкой ядер в клетки мышей было обнаружено, что зиготы, сгенерированные из хромосом, взятых у обоих родителей (материнские и отцовские хромосомы) или только из отцовского материала, не выживали [69].

Внутриутробное развитие эмбрионов с материнским набором хромосом было ограничено, их плацента была бедна сосудами, а общая масса эмбриональных тканей была низ-

кая. Однако при отцовском наборе хромосом наблюдали трофобластическое новообразование с низкой долей эмбрионального компонента и патологически увеличенной плацентой, что продемонстрировало отсутствие эквивалентности между материнским и отцовским генетическим материалом, уникальность обоих компонентов и невозможность их взаимозаменяемости.

Такая близкая корреляция между наличием импринтинга и наличием плаценты, органа-контролера потока питательных веществ от матери к плоду, привела к появлению гипотез об импринтинге как источнике эволюции генов. Самой общепринятой гипотезой является конфликт родительских генов, согласно которой импринтинг-гены облегчают поступление веществ от матери к плоду и усиливают рост в эмбриональный и постнатальный период [60]. «Конфликт» родительских генов между собой приводит к нормализации экспрессии плацентарных генов, что обеспечивает нормальный рост плода. Однако внешние факторы могут нарушить баланс и вести к развитию ВЗРП, микросомии плода или макросомии плода (крупный плод).

За последние несколько лет были получены сообщения о связи репродуктивных технологий и синдромов Беквита–Видеманна и Ангельмана. Несмотря на то что эти данные противоречивы, есть основания полагать о небольшом повышении риска возникновения таких осложнений при применении ВРТ [60].

Аналогично выращивание плода *in vitro* может приводить к долгосрочным импринтинговым изменениям. Было обнаружено, что ВРТ повышает уровень активности соматических ядер, приводящий к активному метилированию и импринтингу генов [60]. Похожие наблюдения были сделаны при исследованиях на моделях крупного рогатого скота и овец при изучении плацентарной морфологии и роста плода с пороками развития [61, 64]. Кроме того, при применении ВРТ было отмечено повышение доли пациентов с синдромом Беквита–Видеманна и Ангельмана, так как в их фенотипе имелось нарушение функционирования соматических ядер, связанное с импринтингом и сопровождавшееся метилированием [61]. Данные были найдены в результате изучения образцов плодов и самой плаценты [62].

Многие исследовательские группы сообщали о связи изменений импринтинговых генов и уровня метилирования с возникновением внутриматочного ограничения роста плода. Было изучено общее метилирование в CD34-клетках у пациентов с внутриматочной задержкой роста плода и обнаружены уровни различного метилирования в 56 разных локусах, причем те не относились ни к одному импринтинговому гену. Анализ экспрессии генов при помощи ДНК-микрочипов показал, что несколько сотен генов повреждены и лишь несколько из них являются импринтинговыми [62–64, 66–68]. Отличным примером комплексного эффекта импринтинга являются результаты, полученные зарубежными исследователями, которые показали, что лишь малая группа импринтинговых генов (PHLDA2, ME ST. MEG3, GATM, GNASW, PLAGL1) и дополнительные 400 генов были повреждены в плаценте при ВЗРП [65].

Простое объяснение связи импринтинговых генов и степени развития плаценты и роста плода лежит в гетерогенной природе ВЗРП. Однако даже при соблюдении строгих критериев отбора изучение фенотипа человека с ВЗРП крайне затруднено из-за большого числа факторов, нарушающих внутриутробный рост плода (материнский, плодовой, плацентарный и экологический).

На сегодняшний день все исследования экспрессии генов проводились с ограниченным числом генов. Невозможно искать причину нарушения развития плода только в одном или нескольких генах. Гены, структура которых наруше-

на, отвечают за синтез аденокортикотропного рилизинг-гормона (АКТГ), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР1) и лептина (LEP), которые обнаружены в плаценте при ВЗРП [65, 66].

При ВЗРП импринтинг-гены могут быть разделены на 2 категории: гены, участвующие в провоцировании заболевания и ограничивающие рост плода (негативный эффект), и те гены, которые через компенсаторный механизм приводят к усиленному росту плода. Наблюдения показали, что плод может компенсировать недостаток поступающих к нему питательных веществ. Возможно, самым точным примером такой компенсации является асимметрия развития плода с ВЗРП, при которой головной мозг получает достаточно питательных веществ, в то время как другие ткани (мышцы) и органы (почки) снабжаются в недостаточном объеме. Этот эффект был обнаружен при исследованиях на различных моделях животных (Struwe и соавт., 2010) и подтвержден на человеке.

Было подтверждено наличие механизма, защищающего развитие мозга при сниженной общей массе тела [70], когда происходит перераспределение потока крови в головной мозг для предотвращения гипоксии или недостаточности питания [66]. Данная физиологическая реакция сложна по механизму и срабатывает благодаря различным стимулам, включая низкий уровень кислорода, уровень глюкозы, лактата, аминокислот и липидов, что стимулирует компенсаторный ответ со стороны плода.

УЗ-доплерометрия синдрома ЗВУР плода

Еще в первом десятилетии XXI века современным протоколом доплеровского ультразвукового исследования ЗВУР плода предполагалось проведение оценки кривых скорости кровотока в нескольких важных сосудах: артерии пуповины, центральной мозговой артерии, аорте, венозном протоке и нижней полой вене [21]. Были продемонстрированы 3 фазы изменения кровотока в сосудах плода при развитии ЗВУР [22, 23].

Как указывают N. Giuliano и соавторы [24], такие современные методы пренатальной диагностики, как ультразвуковое исследование с доплерометрией и кардиотокография, позволяют на относительно ранних сроках гестации определить синдром ЗВУР. Как отмечает E. Kirillova [11], в данный период времени проводится пересмотр процентильных показателей ультразвуковой фетометрии в связи с необходимостью внедрения новых международных стандартов внутриутробного роста плода (проект Intergrowth-21st), так как не существует единой и общепринятой международной номограммы в связи с наличием на территории одной страны нескольких этнических групп с характерными для них особенностями. В исследовательских работах E. Koklu и соавторов, A. Baschat [25, 26] отмечено, что по данным антропометрических показателей проводится доплерометрия, которая позволяет уже во II триместре беременности, начиная с 22-й недели, обнаружить изменения кровотока в артерии пуповины, а с 25-й недели – в средней мозговой артерии плода. Эти авторы [25, 26] указывают, что нарушение кровотока в пупочной и в средней мозговой артериях могут являться ранними признаками ЗВУР.

В этой связи наибольшее распространение получила оценка цереброплацентарного отношения (cerebro-placenta ratio – CPR) пульсационного индекса в среднемозговой артерии и в артерии пуповины. Применяя пороговое значение CPR ниже 5-го перцентиля для своего гестационного возраста, A. Odibo и соавторы [57] отметили высокую чувствительность (65%), специфичность (73%), позитивную (73%) и негативную (65%) прогностическую значимость в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов со ЗВУР с отношением шансов 5,2 (1,4–19,4) при 95% доверительном интервале. Ими установлено, что пороговое значение CPR

ниже чем 1,08 ассоциирует с ацидозом плода ($\text{pH} < 7,0$), респираторным дистресс-синдромом, внутрижелудочковыми (цефалогеморрагическими) кровоизлияниями, перивентрикулярной лейкомаляцией и смертью в перинатальный период с несколькими иными показателями чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости соответственно 72%, 62%, 68% и 67% при отношении шансов 4,2 (1,2–15,3).

Как сообщают J. Morales-Rosello и соавторы [58], низкий CPR в сочетании с низкой массой тела у плодов со ЗВУР позволяет выявлять беременности с риском плацентарной гипоксемии, что способствует как прогнозированию, так и предотвращению мертворождения, смерти в неонатальный период и серьезных долгосрочных психоневрологических нарушений у ребенка впоследствии.

Z. Fardiazar и соавторы, а также R. Kessous и соавторы [27, 28], сообщают, что более точные данные о состоянии кровотока плода можно получить при проведении компьютеризированной кардиотокографии в сочетании с ультразвуковым исследованием с доплерометрией. Согласно результатам исследований, приведенных выше, при проведении комплексного обследования пациентки на 25-й неделе беременности можно выявить признаки ЗВУР у плода, что является аргументированным фактом, дающим право на проведение определенных лечебных мероприятий.

Анализ масса-ростовых показателей новорожденных

По результатам опубликованных работ E.T. Fenton, M. de Onis и соавторов [29, 30], в которых был проведен мета-анализ мультицентровых исследований, ВОЗ в 2006 г. предложила внедрить графики соответствия масса-ростовых показателей новорожденных с 22 нед беременности. Но в то же время в 2013 г. [29] состоялся пересмотр графиков в связи с отсутствием разделения масса-ростовых показателей в зависимости от половой принадлежности и появлением обновленных антропометрических нормативов ВОЗ. Поэтому в неонатологии и педиатрии в настоящий период времени используются именно эти обновленные кривые роста R. Tanis Fenton, утвержденные ВОЗ в 2013 г. Но ученые заинтересованы в пересмотре и обновлении и этих кривых. Но, тем не менее, этнические особенности различных популяций, отсутствие единых принятых нормативов роста плода и новорожденного определяют необходимость проведения широкомасштабного исследования и внедрения полученных результатов в мировую систему здравоохранения, что реализуется в мультицентровом, мультиэтническом проекте Intergrowth-21st.

Однако неучтенные этнические особенности различных популяций, отсутствие единых кривых роста плода и новорожденного определяют необходимость проведения широкомасштабного исследования и внедрения полученных результатов в мировую систему здравоохранения, что реализуется в мультицентровом, мультиэтническом проекте Intergrowth-21st.

Как известно, антропометрия является доступным, надежным и простым методом определения темпов роста плода, его гестационного возраста, длины, массы, окружностей головы и груди. В первые несколько суток жизни здоровые новорожденные дети теряют до 10% от массы тела при рождении, в дальнейшем отмечается положительная весовая кривая. S. Kashur и соавторы, S. Uthaya [32, 33] отмечают, что у недоношенных детей весовая кривая более изменчива, это может быть связано с тем, что организм таких детей на 80% состоит из внеклеточной жидкости и при тяжелых состояниях, термолабильности, наличии инфекционного процесса потеря массы тела обусловлена трансдермальными потерями жидкости.

Определение структуры, размеров и массы тела у недоношенных детей

Представление о физическом развитии недоношенных детей дает не только измерение его антропометрических показателей, но и определение структуры тела. Ученые E. Ziegler и соавторы, K. Ellis [34, 35] применяли для оценки структуры тела метод калиперометрии, который имеет ряд недостатков, таких, как болезненность и недостоверность. Проведено множество исследований по данному вопросу, которые в основном посвящались воздушнораздуваемой плетизмографии, позволяющей наиболее точно и безболезненно для ребенка судить о мышечно-жировой структуре тела ребенка, и значит, при необходимости проводить коррекцию питания.

Представляет интерес исследование V. Schurov, A. Safonova [36], целью которого было провести анализ динамики размеров тела детей с задержкой внутриутробного развития и возможности компенсации отставания в их физическом и психическом развитии в дошкольном возрасте. Проанализированы антропометрические показатели 938 новорожденных с ЗВУР, у которых на момент рождения в срок масса тела была менее 3000 г, а также 112 детей с ДЦП. В клинике института обследован 221 ребенок от 3 до 14 лет с укорочением одной из нижних конечностей до и после оперативного уравнивания по методу Илизарова, проанализированы показатели роста и массы тела этих детей при рождении. В качестве контрольной обследована группа здоровых новорожденных (535).

Дополнительно у 100 плодов со ЗВУР и 51 без патологии развития в сроки 22 и 32 нед с помощью ультразвуковой установки фирмы «Siemens G-60» (ФРГ) исследованы основные антропометрические параметры.

У 86 выпускников детских садов города Кургана, в том числе у 21 ребенка, имевшего в анамнезе ЗВУР, определяли показатели развития по методике диагностики психологической готовности детей к обучению в школе [14] по 6 шкалам (слуховая и зрительная память, внимание, аналитическое мышление, произвольность психических процессов).

Были получены следующие результаты: средние величины длины и массы тела у здоровых доношенных детей составили соответственно $52,8 \pm 0,2$ см и 3524 ± 37 г, у больных со ЗВУР – $49,5 \pm 0,2$ см и 2763 ± 18 г, то есть меньше должных величин на 3,3 см ($\text{p} < 0,001$) и на 761 г ($\text{p} < 0,001$). У детей с аномалией развития одной из нижних конечностей эти же показатели были меньше нормы на 3,1 см ($\text{p} < 0,001$) и 570 г ($\text{p} < 0,001$). У детей с ДЦП отставание показателей было еще большим (7,5 см и 1388 г).

Обнаружено, что продольные размеры тела новорожденных находятся в прямой линейной зависимости от его массы. При этом у больных детей имеется прежде всего отставание в увеличении массы тела (рис. 1).

Отставание в увеличении массы тела больных новорожденных сопровождается соответствующим отставанием у них и показателей функциональной зрелости. Если у здоровых новорожденных показатели функциональной зрелости по шкале Апгар-1 и Апгар-2 составили соответственно $7,55 \pm 0,02$ и $8,62 \pm 0,02$, при ЗВУР они были меньше – $7,07 \pm 0,04$ ($\text{p} < 0,001$) и $8,37 \pm 0,05$ ($\text{p} < 0,001$). Еще ниже эти показатели были при ДЦП – $5,56 \pm 0,63$ и $6,78 \pm 0,62$.

Наиболее важным моментом является то, что у плодов с диспластической задержкой роста позднее происходит аллометрическое отставание темпа изменения продольных размеров тела от объемных. После достижения массы тела 1500 г темп прироста продольных размеров тела снижается, и угловой коэффициент уравнения линейной регрессии взаимосвязи продольных и объемных размеров у них оказывается меньше нормы в 2 раза. Поэтому, если рассматривать только средние величины массы и длины тела доношенных

здоровых новорожденных и детей с отклонениями в развитии, то выявить различия между группами трудно. Сравнительная же имеющиеся конкретные показатели роста и массы тела новорожденных с должными величинами, можно выявить относительную недостаточность весовых показателей, характерную для той или иной аномалии развития.

Следует заметить некоторые особенности динамики изменения продольных размеров тела у недоношенных больных с ДЦП. В этой группе больных угловой коэффициент уравнения линейной регрессии взаимосвязи продольных размеров тела составляет 16,1 см на 1 кг массы, в то время как в норме – 7,7 см.

Бипариетальный размер головы плода увеличивался по мере роста продольных размеров тела, поскольку данный размер является одним из показателей, связанных с продольным ростом тела. Особенностью новорожденных со ЗВУР является то, что при увеличении продольных размеров тела на более чем 50 см размеры головы становились не больше, как в норме, а меньше (рис. 2).

Асимметричная задержка развития плода, сопровождающаяся отставанием массы при продолжающемся продольном росте тела за пределы 51 см, подразумевает диспропорциональный рост конечностей и головы. Возможно, поэтому причиной перенашивания беременности при ЗВУР могут быть относительно небольшие размеры головы плода.

При сопоставлении продольных размеров тела и длины бедра у плодов в 32 нед беременности оказалось, что темп роста бедра в срок от 22 до 32 нед беременности наиболее высокий у плодов обеих групп при длине тела 50 см. Наименьшими были показатели увеличения длины бедра при длине тела 52,4 см.

Установлено, что при длине тела 49 см у нормально развивающихся плодов должен наблюдаться абсолютный максимум темпа роста головы (67 %) и абсолютно большие ее размеры. Обнаруженный факт подтверждает известную теорию обратного градиента развития Чайлда [54]: при длительном воздействии слабых доз внешних неблагоприятных факторов (например гипоксии) происходит дифференциальная адаптация краниального конца плода, имеющего более высокий уровень физиологической активности, и избирательное ускорение его роста. Именно краниокаудальный градиент скорости роста может лежать в основе формирования краниального (мыслительного) типа конституции (развитый мозг при относительно небольших размерах тела).

У детей дошкольного возраста (6 лет) средний рост составил у девочек 120,5±1,1 см и у мальчиков 119±0,7 см. У больных со ЗВУР – 117,7±1,4. У данной группы больных масса тела была достоверно меньше на 2,1 кг (p<0,05). Отставание показателей психического развития больных детей данной группы было несущественным и касалось параметров памяти. При этом увеличение размеров тела за пределы средних величин сопровождалось не ускорением, а задержкой у обследуемых показателей развития (рис. 3).

При анализе зависимости уровня психологической готовности дошкольников к обучению в школе от массы тела при рождении обнаружилось, что неблагоприятным является как отставание массы (менее 2800 г), так и ее избыточность. Оптимальное значение среднего балла 7,5±0,2 наблюдалось при массе тела 3,59±0,013 кг. При анализе влияния роста подростков на уровень психического развития оптимальные его значения выявлены не у низкорослых (109 см), и не у высокорослых детей (130 см), а при средних значениях длины тела (119±7 см).

В постнатальный период динамика увеличения продольных размеров тела у здоровых девочек и больных с отставанием в росте одной из конечностей практически одинаковая, у мальчиков с укорочением конечности более 5 см посто-

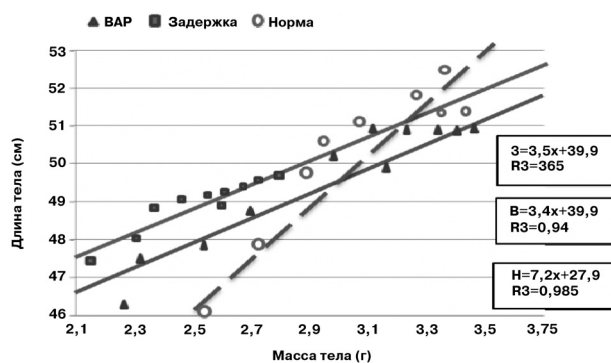


Рис. 1. Зависимость продольных размеров тела новорожденных от его массы в норме, при ЗВУР и при врожденной аномалии развития конечности

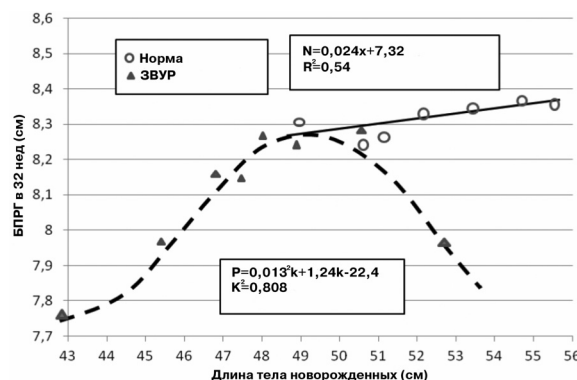


Рис. 2. Бипариетальный размер головы плода при различной длине тела новорожденных в норме и при ЗВУР

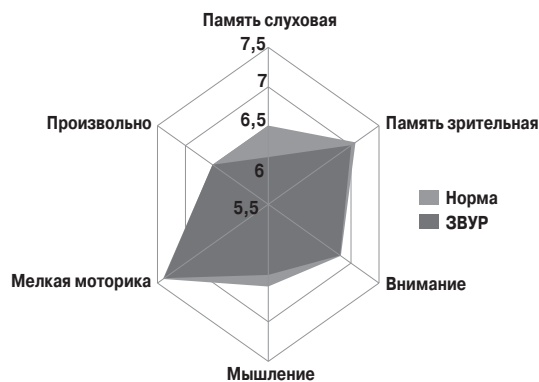


Рис. 3. Показатели психологической готовности к обучению в школе у здоровых детей и со ЗВУР, баллы

янная составляющая уравнения регрессии возрастной динамики роста тела равнялась 82 см, в то время как в норме – 87 см. У больных с ДЦП отставание в росте тела в дошкольный период достигало 5 см, однако к 10-летнему возрасту по этому показателю они догоняли здоровых сверстников. Такая же динамика характерна и для массы тела. И только в период полового созревания масса тела у здоровых детей увеличивалась относительно быстрее, чем у больных с ДЦП.

Исследования ряда авторов – J. Costa-Orvay и соавторов, M. Gianni и соавторов [37, 38] установили, что в данный период времени получены результаты о преобладании жировой массы у недоношенных детей в неонатальный период и о дефиците жировой массы у этих же детей в подростковом возрасте. Но в то же время, T. Okada и соавторы [39] отметили, что в отличие от недоношенных детей без ЗВУР, дети со

ЗВУР изначально имеют меньший объем жировой массы, в связи с чем их физическое развитие, изменение структуры тела идет по другому пути. Как сообщают авторы [39], в данной группе пациентов отмечается подобие «догоняющего роста» в структуре тела в виде быстрой прибавки объема жировой массы, что может служить неблагоприятным прогностическим признаком. Как сообщает Е. Kirillova [11], несмотря на то что определение структуры тела дает объективную информацию о физическом развитии новорожденного и ребенка первых месяцев жизни, в настоящее время недостаточно данных, свидетельствующих о нормальном соотношении жировой и мышечной массы у новорожденных различного гестационного возраста и детей первых месяцев жизни.

Морфологическая/функциональная зрелость и неврологическое развитие новорожденных

С 1979 г. определяли по шкале Ballard [2] соответствие морфологической и функциональной зрелости гестационному возрасту ребенка, разделяющей на две части и включающей в себя оценку физического и статомоторного развития. Авторами J. Ballard, K. Sasidharam [2, 3] в 1991 г. шкала была пересмотрена, после чего в нее были включены данные для оценки крайне незрелых детей, родившихся на сроке гестации менее 28 нед. Затем исследователи [2, 3] сообщают, что, учитывая пересмотр международных нормативов фетометрии, возможно, будет целесообразно усовершенствовать и данную шкалу.

Принимая во внимание ряд публикаций, для оценки функционального и неврологического развития новорожденного применяются различные шкалы: шкала оценки развития ребенка по Бейли (с 1 до 42 мес), международная шкала INFANIB (с 1 года), шкала быстрой оценки развития нервной системы – Rapid Neurodevelopment Assessment (с 0 до 5 лет), шкала оценки развития Малави (с 0 до 6 лет), шкала психического развития Гриффитса (с 0 до 8 лет) и опросник о поведении ребенка для матерей – Child Behavior Checklist (с 18 мес до 5 лет). Но в то же время, несмотря на многообразие шкал, позволяющих оценить нервно-психическое и психомоторное развитие, составить краткосрочный прогноз неврологического развития, применяя только эти методы, невозможно в связи с их субъективностью. Для решения этой важной проблемы необходимо иметь точные данные, результаты наблюдений формирования как краткосрочного, так и долгосрочного прогноза, иметь наличие совокупности клинических показателей (данные осмотра невролога, оценка по шкалам) и результаты инструментального исследования (данные нейросонографии, электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга со спектроскопией).

Питание и его влияние на психосоциальное развитие ребенка с постнатальной гипотрофией

Достижения в области технологий поддержания жизнедеятельности недоношенных детей (<37 нед беременности) и детей с недостаточной (<2500 г) и очень низкой массой тела (<1500 г), используемые при родах, и пребывание новорожденных в отделении интенсивной терапии привели к резкому увеличению показателя выживаемости. Как отмечалось ранее, гипоксические и метаболические повреждения, а также нарушение питания, являются одними из важнейших факторов возникновения проблем развития и роста у таких детей. Проблема в обеспечении и поддержании оптимальной среды питания для быстро развивающегося мозга плода вне утробы во время III триместра и позже с большой вероятностью могут повлиять на задержки в развитии.

М. Georgieff [4] иллюстрирует, что полученные доказательства прямой взаимосвязи физического и нервно-психического развития новорожденных с белково-энергетическим составом и составом микроэлементов в питательном суб-

страте легли в основу концепции форсированного питания и догоняющего роста недоношенных детей со ЗВУР.

Имеющиеся на данный момент сведения о потребностях недоношенного ребенка и плода со ЗВУР в питательных веществах остаются неполными. С одной стороны, сложно изучать передачу питательных веществ через плаценту. С другой стороны, потребности недоношенного ребенка значительно отличаются от потребностей плода из-за необходимости обеспечения развития и нормального функционирования систем органов в постнатальный период (например легкие и кишечник) и осуществления питания через пищеварительную систему (путем пищеварения, всасывания и метаболического усвоения сложных молекул).

Исследования многочисленных ученых [40–43] показали, что доставка питательных веществ в организм часто сокращается за счет ограничения их объема на ранних сроках госпитализации, а сопутствующее медикаментозное лечение в сочетании с недоразвитостью ребенка нарушает его метаболизм. Гипогликемия, в том числе бессимптомная гипогликемия у новорожденных, повышает риск снижения показателей моторного и умственного развития у детей дошкольного возраста. Потребности недоношенных детей в питании не удовлетворяются грудным молоком, смесями, разработанными для доношенных младенцев, или парентеральным питанием. Большинство недоношенных младенцев, родившихся раньше 29-й недели беременности, выписываются из акушерского стационара со значительной задержкой роста, массы тела и уменьшенной окружностью головы, что сохраняется на протяжении всего периода детства.

S. Walker и соавторы [44] отмечают, что низкий рост и малый размер головы отрицательно влияют на уровень успеваемости и когнитивные навыки. Дети, чей рост ограничен в течение первых двух лет жизни, получают значительно более низкие баллы в различных тестах когнитивных способностей, чем дети, не имеющие проблем с ростом. Несмотря на то что их показатели могут быть улучшены путем психосоциальной стимуляции, результаты остаются сравнительно слабыми.

Рядом ученых – D. Brown (2014), D. Adamkin и соавторы (2014), В. Lee (2015), R. Uauy и соавторы (2015) [5–8] – предложена современная концепция для обеспечения недоношенных детей белком в соответствии с внутриутробными темпами роста. Это связано с тем, что основной рост таких детей происходит во внеутробной среде, и необходимо обеспечить их достаточным количеством питательных веществ для гармоничного роста и развития.

Выработка требований касательно классических питательных веществ и других биологически активных пищевых факторов, которые максимально повышают потенциал развития человеческого мозга, а также разработка клинических продуктов для обеспечения парентерального и энтерального питания, являются ключевыми областями исследования. Исходя из этого, следует разработать такие клинические продукты и методы, которые смогут обеспечить оптимальное питание и предотвратить задержку физического роста и развития мозга, и в то же время следует осуществлять поддержку кормления грудным молоком, по крайней мере, в течение 4–6 мес после рождения.

Ряд исследователей [9, 10, 12] информируют, что несмотря на огромные успехи в данной области ученые вновь и вновь возвращаются к проблеме питания недоношенных новорожденных, определяют оптимальные сроки начала и скорость увеличения объема энтерального питания, определяют стартовые объемы и темпы наращивания жидкости и разрабатывают протоколы парентерального и энтерального питания.

Грудное молоко и смеси для детей, рожденных в срок, не удовлетворяют повышенные потребности недоношенных детей и детей с недостаточной массой тела в питании и энер-

гии. Смеси для кормления, обогащенные питательными веществами, с высоким содержанием белка, кальция, фосфора, железа, цинка и других микроэлементов, а также обладающие большей энергетической ценностью, улучшают показатели развития моторики и психики ребенка в возрасте 18 мес и обеспечивают более высокий уровень его вербального и общего коэффициента интеллекта (IQ) в школьном возрасте [45]. Использование смесей, обогащенных питательными веществами, после выписки в течение 9 мес и дольше также улучшает нутритивный статус и рост недоношенного ребенка и способствует увеличению окружности его головы [46]. Недоношенные дети подвержены риску дефицита многих питательных веществ, которые необходимы для развития центральной нервной системы. Независимо от массы тела при рождении у недоношенных детей наблюдается дефицит железа до 4-месячного возраста, в то время как у детей, родившихся в срок, в этом возрасте показатели железа в крови соответствуют норме [47]. Недостаток железа (даже при лечении препаратами железа) в раннем детстве нарушает ряд когнитивных процессов и способствует развитию поведенческих проблем, сохраняющихся и в более поздний период жизни ребенка [48]. Мета-анализ данных, полученных в ходе исследований двойным слепым методом, посвященных кормлению недоношенных детей с добавлением необходимых длинноцепочечных жирных кислот, докозагексаеновой и арахидоновой кислот (которые являются важнейшими компонентами мембран сетчатки глаза и нервных клеток), выявил значительные улучшения в развитии зрения [49]. Исследования двойным слепым методом также показали существенный прогресс в психомоторном и языковом развитии у недоношенных младенцев, чья масса тела при рождении составляла <1250 г, после получения ими переносимых жирных кислот [50].

В проведенных исследованиях N. Embleton и соавторов, K. Keunen и соавторов [51, 52] установлено, что все эти усилия направлены на оптимизацию и положительную динамику

ку масса-ростовых показателей, профилактику ранних и поздних осложнений в виде гипо- и гипергликемии, электролитных нарушений, приводящих к остеопении и, следовательно, к спонтанным переломам и нарушению остеогенеза, постнатальной гипотрофии, профилактику нарушений физического и психомоторного развития.

Многие ученые, такие, как G. Соорег и соавторы, B. Trebar и соавторы, S. Bhopal [15, 16, 53], продемонстрировали, что к концу первого года жизни наличие «догоняющего роста» имеет благоприятный долгосрочный прогноз по физическому развитию, минерализации костей, уменьшению неврологических нарушений и т.д.

ВЫВОДЫ

Имеющиеся в настоящее время сведения о биологических, экологических и психосоциальных механизмах, связанных с возникновением когнитивных нарушений и поведенческих проблем у детей со ЗВУР, остаются неполными. Неспособность обеспечить и поддерживать уровень энергии, белка и других важных микроэлементов, необходимых для сложного процесса развития человеческого мозга, является основным фактором появления таких проблем.

Принимая во внимание сохраняющуюся высокую частоту ЗВУР, трудности выхаживания детей со ЗВУР, связанные с непереносимостью питания, гипогликемией, кроме того, вероятность развития постнатальной гипотрофии и связанную с этим задержку психомоторного развития, необходима разработка мероприятий для выхаживания и реабилитации детей со ЗВУР.

До настоящего времени проблема лечения ЗВУР продолжает оставаться до конца не решенной. Поэтому для радикального решения сложившейся ситуации необходима активная позиция научно-исследовательских центров в вопросе разработки и внедрения современных методов лечения таких детей и профилактики частых интеркуррентных заболеваний.

Затримка внутрішньоутробного росту плода, психічний та фізичний розвиток дітей

М.П. Веропотвелян, П.М. Веропотвелян, С.А. Журавльова, А.І. Гламазда

У статті висвітлені сучасні дослідження щодо фізичного і психомоторного розвитку дітей із затримкою внутрішньоутробного росту (ЗВУР).

Проаналізовано дані 53 публікацій досліджень зарубіжних авторів з лікування дітей із ЗВУР, їхнього фізичного, інтелектуального, психомоторного розвитку, нутративного статусу).

Для радикального вирішення ситуації необхідна активна позиція науково-дослідних центрів з питання розроблення і впровадження сучасних методів лікування таких дітей і профілактики частих інтеркуррентних захворювань.

Ключові слова: затримка внутрішньоутробного росту, фізичний розвиток, психомоторний розвиток, недоношені діти.

Intrauterine growth retardation, mental and physical development of children

M.P. Veropotvelyan, P.M. Veropotvelyan, S.A. Zhuravleva, A.I. Glamazda

To highlight the modern look - the literature data on the physical and psychomotor development of children with intrauterine growth retardation (IUGR).

53 publication of foreign researchers (with IUGR, physical intellectual and psychomotor development, nutritivny status). This article reflects the number of publications and the basic methods in the assessment of the status and subsidiary nutritivnogo corrections supply with IUGR.

For a radical solution to the current stagnation requires an active position of research centers in the development and introduction of modern methods for such children, providing attention to any changes in development (physical, mental, sexual) prevention of frequent intercurrent disease.

Key words: intrauterine growth, physical development, psychomotor development, premature babies.

Сведения об авторах

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Журавлева Светлана Анатольевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika8@gmail.com

Гламазда Анастасия Игоревна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Шевченко, 13

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pollack R.N. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology //R.N. Pollack, M.Y. Divon //Clin Obstet Gynec. – 1992. – V. 35 (1). – P. 99–107.
2. Ballard J.L. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants //J.L. Ballard, J.C. Khoury, K. Wedig, L. Wang, B.L. Eilers-Walsman, R. Lipp //J. Pediatr. – 1991. – V. 119 (3). – P. 417–23.
3. Sasidharan K. Validity of New Ballard Score until 7th day of postnatal life in moderately preterm neonates in K. Sasidharan, S. Dutta, A. Narang //Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2009. – V. 94 (1). – P. 39–44.
4. Georgieff M.K. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement //M.K. Georgieff //Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – V. 85 (2). – P. 614–20.
5. Brown D.L. High-protein formulas: evidence for use in preterm infants //D.L. Brown, K. Hendrickson, M.L. Masor, W.W. Hay //Clin. Perinatol. – 2014. – V. 41 (2). – P. 383–403.
6. Adamkin D.H. Fortification of human milk in very low birth weight infants (VLBW <1500 g birth weight) //D.H. Adamkin, P.G. Radmacher //Clin. Perinatol. – 2014. – V. 41 (2). – P. 405–21.
7. Lee B.S. Nutritional strategy of early amino acid administration in very low birth weight infants //B.S. Lee //Korean J. Pediatr. – 2015. – V. 58 (3). – P. 77–83.
8. Uauy R. Long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation in preterm infants //R. Uauy, P. Mena //Curr. Opin. Pediatr. – 2015. – V. 27 (2). – P. 165–71.
9. Roggero P. Implementation of nutritional strategies decreases postnatal growth restriction in preterm infants //P. Roggero, M.L. Giannini, A. Orsi, O. Amato, P. Piemontese, N. Liotto et al. //PLoS One. – 2012. – V. 7 (12). – e51166.
10. Fischer C.J. Early parenteral lipids and growth velocity in extremely-low-birth-weight infants //C.J. Fischer, D. Maucourt-Boulch, C.M. Essomo Megnier-Mbo, L. Remontet, O. Claris //Clin. Nutr. – 2014. – V. 33 (3). – P. 502–8.
11. Kirillova E.A. Physical and psychomotor development in infants with intrauterine growth retardation //E.A. Kirillova //Obstetrics and Gynecology. – 2015. – V. 11. – P. 23–27.
12. Koletzko B. Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines //B. Koletzko, B. Poindexter, R. Uauy eds. //World Rev. Nutr. Diet. Basel: Karger. – 2014. – V. 110. – P. 215–27.
13. Levine T.A. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review //T.A. Levine, R.E. Grunau, F.M. McAuliffe, R. Pinnamaneni, A. Foran, F.A. Alderdice //Pediatrics. – 2015. – V. 135 (1). – P. 126–41.
14. DeFelice C. A new phenotypical variant of intrauterine growth restriction? //C. DeFelice, R. Tassi, B. De Capua, F. Jaubert, M. Gentile, L. Quartulli et al. //Pediatrics. – 2007. – V. 119 (4). – e983–90.
15. Cooper C. Review: developmental origins of osteoporotic fracture //C. Cooper, S. Westlake, N. Harvey, K. Javaid, E. Dennison, M. Hanson //Osteoporos Int. – 2006. – V. 17 (3). – P. 337–47.
16. Trebar B. Growth during the first two years predicts pre-school height in children born with very low birth weight (VLBW): results of a study of 1320 children in Germany //B. Trebar, R. Traunecker, N.K. Selbmann, M.B. Ranke //Pediatr. Res. – 2007. – V. 62 (2). – P. 209–14.
17. Milnerowicz-Nabzdzyk E. Effect of cigarette smoking on vascular flows in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction //E. Milnerowicz-Nabzdzyk, A. Bizoń //Reprod. Toxicol. – 2014. – V. 50 (1). – P. 27–35.
18. Robajac D. Oxidation of placental insulin and insulin-like growth factor receptors in mothers with diabetes mellitus or preeclampsia complicated with intrauterine growth restriction //D. Robajac, R. Masnikosa, M. Mikovic, V. Mandic, O. Nedic //Free Radic. Res. – 2015. – V. 49 (8). – P. 984–9.
19. Liu J. Clinical analysis of 126 cases of severe precocious preeclampsia complicated with fetal growth retardation //J. Liu //Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2014. – V. 94 (37). – P. 2945–7.
20. Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy //M.J. Kupferminc //Reprod Biol Endocrinol. – 2003. – V. 1. – P. 111.
21. Baaschat A.A. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens //A.A. Baaschat, U. Gembruch, C.R. Harman //Ultrasound in Obstet Gynec 2001. – V. 18 (6). – P. 571–577.
22. Bishry G. Absent-end-diastolic flow velocity in the umbilical artery //G. Bishry, S.N. Sturgiss //Med Rev 2003. – V. 14 (3). – P. 251–271.
23. Capponi A. Atrial natriuretic peptide levels in fetal blood in relation to inferior vena cava velocity waveforms //A. Capponi, G. Rizzo, C. De Angelis et al. //Obstet Gynec. – 1997. – V. 89 (2). – P. 242–247.
24. Giuliano N. IUGR management: new perspectives //N. Giuliano, M.L. Annunziata, S. Tagliaferri, F.G. Esposito, O.C. Imperato, M. Campanile et al. //J. Pregnancy. – 2014. – V. 2014. – Article 620976. – 8 p.
25. Koklu E. Is increased intima-media thickness associated with preatherosclerotic changes in intrauterine growth restricted newborns? //E. Koklu, M.A. Ozturk, T. Gunes, M. Akcakus, S. Kurtoglu //Acta Paediatr. – 2007. – V. 96 (12). – P. 1858.
26. Baschat A.A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction //A.A. Baschat //Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – V. 37 (5). – P. 501–14.
27. Fardiazar Z. Comparison of fetal middle cerebral arteries, umbilical and uterine artery color Doppler ultrasound with blood gas analysis in pregnancy complicated by IUGR //Z. Fardiazar, S. Atashkhouei, Y. Yosefzad, M. Goldust, R. Torab //Iran. J. Reprod. Med. – 2013. – V. 11 (1). – P. 47–52.
28. Kessous R. Umbilical artery peak systolic velocity measurements for prediction of perinatal outcome among IUGR fetuses //R. Kessous, B. Aricha-Tamir, A.Y. Weintraub, E. Sheiner, R. Hershkovitz //J. Clin. Ultrasound. – 2014. – V. 42 (7). – P. 405–10.
29. 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 //BMC Pediatr. – 2003. – V. 3. – P. 13.
30. de Onis M. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology //M. de Onis, C. Garza, C.G. Victora, A.W. Onyango, E.A. Frongillo, J. Martines //Food Nutr. Bull. – 2004. – V. 25 (1). – P. 15–26.
31. Volgina S.Y. Physical development of adolescents born preterm //S.Ya. Volgina //Health of the Russian Federation. – M., 2002. – № 2. – P. 39–40.
32. Kashyap S. Effects of quality of energy intake on growth and metabolic response of enterally fed low-birth-weight infants //S. Kashyap, K. Ohira-Kist, K. Abildskov, H.M. Towers, R. Sahni, R. Ramakrishnan, K. Schulze //Pediatr. Res. – 2001. – V. 50 (3). – P. 390–7.
33. Uthaya S. Altered adiposity after extremely preterm birth //S. Uthaya, E.L. Thomas, G. Hamilton, C.J. Dore, J. Bell, N. Modi //Pediatr. Res. – 2005. – V. 57 (2). – P. 211–5.
34. Ziegler E.E. Body composition of the reference fetus //E.E. Ziegler, A.M. Donnel, S.E. Nelson, S.J. Fomon //Growth. – 1976. – V. 40. – P. 329–41.
35. Ellis K.J. Human body composition //K.J. Ellis //Physiol. Rev. – 2000. – V. 80 (7). – P. 649–80.
36. Schurov V.A. The impact of different forms of intrauterine development of the dynamics of growth in children //V.A. Schurov, A.V. Safonova //The success of modern science. – 2013. – V. 2. – P. 17–14.
37. Costa-Orvay J.A. The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants //J.A. Costa-Orvay, J. Figueras-Aloy, G. Romera, R. Closa-Monasterolo, X. Carbonell-Estrany //Nutr. J. – 2011. – V. 10. – P. 140.
38. Gianni M.L. Boys who are born preterm show a relative lack of fat-free mass at 5 years of age compared to their peers //M.L. Gianni, P. Roggero, P. Piemontese, L. Morlacchi, B. Bracco, F. Taroni et al. //Acta Paediatr. – 2015. – V. 104 (3). – P. 119–23.
39. Okada T. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small-for-gestational-age infants: implications of catch-up fat //T. Okada, S. Takahashi, N. Nagano, K. Yoshikawa, Y. Usukura, S. Hosono //Pediatr. Res. – 2015. – V. 77 (1–2). – P. 136–42.
40. Lucas A. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia //A. Lucas, R. Morley, T.J. Cole //British Medical Journal. – 1988. – V. 297 (6659). – P. 1304–1308.
41. Ehrenkranz R.A. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants //R.A. Ehrenkranz, N. Younes, J.A. Lemons, A.A. Fanaroff, E.F. Donovan, L.L. Wright, V. Katsikiotis, J.E. Tyson, W. Oh, S. Shankaran, C.R. Bauer, S.B. Korones, B.J. Stoll, D.K. Stevenson, L.A. Papile //Pediatrics. – 1999. – V. 104 (2). – P. 280–289.
42. Ford G.W. Very low birth weight and growth into adolescence //G.W. Ford, L.W. Doyle, N.M. Davis, C. Callanan //Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. – 2000. – V. 154 (8). – P. 778–784.
43. Gibson A.T. Neonatal and post-natal growth //A.T. Gibson, S. Carney, E. Cavazzoni, J.K.H. Wales //Hormone Research. – 2000. – V. 53 (1). – P. 42–49.
44. Walker S.P. Effects of growth restriction in early childhood on growth, IQ, and cognition at age 11 to 12 years and the benefits of nutritional supplementation and psychosocial stimulation //S.P. Walker, S.M. Grantham-Mcgregor, C.A. Powell, S.M. Chang //Journal of Pediatrics. – 2000. – V. 137 (1). – P. 36–41.
45. Lucas A. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient //A. Lucas, R. Morley, J. Cole //British Medical Journal. – 1998. – V. 317 (7171). – P. 1481–1487.
46. Fewtrell M.S. Catch-up growth in small-for-gestational-age term infants: a randomized trial //M.S. Fewtrell, R. Morley, R.A. Abbott, A. Singhal, T. Stephenson, U.M. MacFadyen, H. Clements, A. Lucas //American Journal of Clinical Nutrition. – 2001. – V. 74 (4). – P. 516–523.
47. Olivares M. Iron status in low-birth-weight infants, small and appropriate for gestational age: A follow-up study //M. Olivares, S. Llaguno, V. Marin, E. Hertrampf, P. Mena, M. Milad //Acta

- Paediatrica. – 1992. – V. 81 (10). – P. 824–828.
48. Lozoff B. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy /B. Lozoff, F. Jimenez, J. Hagen, E. Mollen, A.W. Wolf //Pediatrics. – 2000. – V. 105 (4). – P. 51.
49. SanGiovanni J.P. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants /J.P. SanGiovanni, S. Parra-Cabrera, G.A. Colditz, C.S. Berkey, J.T. Dwyer //Pediatrics. – 2000. – V. 105 (6). – P. 1292–1298.
50. O'Connor D.L. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: A prospective, randomized controlled trial /D.L. O'Connor, R. Hall, D. Adamkin, N. Auestad, M. Castillo, W.E. Connor, S.L. Connor, K. Fitzgerald, S. Groh-Wargo, E.E. Hartmann, J. Jacobs, J. Janowsky, A. Lucas, D. Margeson, P. Mena, M. Neuringer, M. Nesin, L. Singer, T. Stephenson, J. Szabo, V. Zemon //Pediatrics. – 2001. – V. 108 (2). – P. 359–371.
51. Embleton N. Wood growth, bone health, and later outcomes in infants born preterm /N. Embleton, C.L. Wood //J. Pediatr. (Rio J). – 2014. – V. 90 (6). – P. 529–32.
52. Keunen K. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth /K. Keunen, R.M. van Elburg, F. van Bel., M.J. Benders //Pediatr. Res. – 2015. – V. 77 (12). – P. 148–55.
53. Bhopal S. The influence of early growth on bone mineral density at age 9-14 years in children born preterm /S. Bhopal, K. Mann, N. Embleton, M. Korada, T. Cheetham, M. Pearce //In: J. Dev. Orig. Health Dis: 7th World Congress on Developmental Origins of Health and Disease. Portland, Oregon, USA: Cambridge University Press. – 2011.
54. Mirza F.G. Gastroschisis: incidence and prediction of growth restriction /F.G. Mirza, S.T. Bauer, A. Van der Veer, L.L. Simpson //J. Perinat. Med. – 2015. – V. 43 (5). – P. 605–8.
55. Bouman A. An interstitial de-novo microdeletion of 3q26.33q27.3 causing severe intrauterine growth retardation /A. Bouman, M. Weiss, S. Jansen, M. Hankel, A. Nieuwint, B. Adriaanse et al. //Clin. Dysmorphol. – 2015. – V. 24 (2). – P. 68–74.
56. Machado Rde C. Intrauterine growth restriction in monozygotic twins /C. Machado Rde, L. Brizot Mde, S. Miyadahira, R.P. Francisco, V.L. Krebs, M. Zugaib //Rev. Assoc. Med. Bras. – 2014. – V. 60 (6). – P. 585–90.
57. Odibo A.O. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values /A.O. Odibo, C. Riddick, E. Pare, D.M. Stamilio, G.A. Macones //J. Ultrasound Med. – 2005. – V. 24 (9). – P. 1223–8.
58. Morales-Roselló J. Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio /J. Morales-Roselló, A. Khalil, M. Morlando, A. Bhide, A. Papageorgiou, B. Thilaganathan //Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2015. – V. 45 (2). – P. 156–61.
59. Degtyareva E.I. The role of gene imprinting in intrauterine growth retardation of the fetus /E.I. Degtyareva, O.R. Grigoryan, N.N. Volevodz, E.N. Andreeva, N.I. Klimenchenko, G.A. Melnichenko, I.I. Dedov, G.T. Souhif //Obstet. and Gynecol. – 2015. – V. 12. – P. 6–9.
60. .A. The role of imprinted genes in fetal growth abnormalities /J.A. Piedrahita //Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. – 2011. – V. 91 (8). – P. 682–92.
61. Dindot S.V. Epigenetic profiling at mouse imprinted gene clusters reveals novel epigenetic and genetic features at differentially methylated regions /S.V. Dindot, R. Person, M. Strivens, R. Garcia, A.L. Beaudet //Genome Res. – 2009. – V. 19 (8). – P. 1374–83.
62. Inoue J. Construction of 700 human/mouse A9 monochromosomal hybrids and analysis of imprinted genes on human chromosome 6 /J. Inoue, K. Mitsuya, S. Maegawa, H. Kugoh, M. Kadota, D. Okamura et al. //J. Hum. Genet. – 2001. – V. 46 (3). – P. 137–45.
63. Berger S.L. The complex language of chromatin regulation during transcription. /S.L. Berger //Nature. – 2007. – V. 447 (7143). – P. 407–12.
64. Guillomot M. Abnormal expression of the imprinted gene Phlda2 in cloned bovine placenta /M. Guillomot, G. Taghouti, F. Constant, S. Degrelle, I. Hue, P. Chavatte-Palmer, H. Jammes //Placenta. – 2010. – V. 31 (6). – P. 482–90.
65. Market-Velker B.A. Dual effects of superovulation: loss of maternal and paternal imprinted methylation in a dose-dependent manner /B.A. Market-Velker, L. Zhang, L.S. Magri, A.C. Bonvissuto, M.R. Mann //Hum. Mol. Genet. – 2010. – V. 19 (1). – P. 36–51.
66. Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction, brain-sparing effect, and neurotrophins /A. Malamitsi-Puchner, K.E. Nikolaou, K.P. Puchner //Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – V. 1092. – P. 293–6.
67. McCarthy C. Altered gene expression patterns in intrauterine growth restriction: potential role of hypoxia /C. McCarthy, F.E. Cotter, S. McElwaine, A. Twomey, E.E. Mooney, F. Ryan, J. Vaughan //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 196 (1). – P. 70. e1-6.
68. Struwe E. Microarray analysis of placental tissue in intrauterine growth restriction /E. Struwe, G. Berzl, R. Schild, H. Blessing, L. Drexel, B. Hauck et al. //Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2010. – V. 72 (2). – P. 241–7.
69. Solter J. Nuclear transfer in mouse embryos: activation of the embryonic genome //J. Solter, J. Aronson, S.F. Gilbert, J. McGrath /Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. – 1985. – V. 50. – P. 45–50.
70. Baker J. Brains versus brawn: an empirical test of Barker's brain sparing model //J. Baker, M. Workman, E. Bedrick, M.A. Frey, M. Hurtado, O. Pearson //Am. J. Hum. Biol. – 2010. – V. 22 (2). – P. 206–15.

Статья поступила в редакцию 19.02.2016