

## ◆ ХРОНИКА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008  
УДК 616-053.31-02:572.512.31-08

P. E. Clayton<sup>1</sup>, S. Cianfarani<sup>2</sup>, P. Czernichow<sup>3</sup>, G. Johannsson<sup>4</sup>, R. Rapaport<sup>5</sup>, A. Rogol<sup>6</sup>

## ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С МАЛОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ ДЛЯ ДАННОГО СРОКА БЕРЕМЕННОСТИ (SGA) ДО ДОСТИЖЕНИЯ ИМИ ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА: КОНСЕНСУСНОЕ СОГЛАШЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО СООБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ЭНДОКРИНОЛОГОВ И МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ГОРМОНА РОСТА

<sup>1</sup>University of Manchester, Manchester M13 9PL, United Kingdom; <sup>2</sup>"Tor Vergata" University, 00133 Rome, Italy; <sup>3</sup>Robert Debre Hospital, 75019 Paris, France; <sup>4</sup>Sahlgrenska University Hospital, SE-41345 Gothenburg, Sweden; <sup>5</sup>Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029; <sup>6</sup>University of Virginia, Charlottesville, Virginia 22911

Малая масса тела при рождении для данного срока беременности (SGA) является одной из основных причин смертности и заболеваемости в младенчестве и раннем детском возрасте во всех странах мира [1]. Кроме того, SGA тесно связана с повышенной смертностью от многих заболеваний, в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта [2]. Очень важно, чтобы эти данные учитывались в клинической практике ведения и терапии детей, рожденных с SGA (низкая масса тела и/или рост для гестационного возраста при рождении). Для решения этих задач и была организована конференция, которая состоялась в Манчестере (Великобритания) в феврале 2006 г. с участием представителей педиатрических эндокринологических обществ и Общества по исследованию гормона роста. Целью конференции являлся анализ имеющихся сведений по кратковременным и долгосрочным прогнозам для детей, рожденных с SGA. Данное соглашение представляет собой краткое изложение ключевых проблем и рекомендаций по терапии таких детей с учетом того, что некоторые вопросы требуют дальнейшего изучения.

В конференции приняли участие 42 специалиста с большим опытом работы в акушерстве, пери- и неонатальной медицине, педиатрической и взрослой эндокринологии, эпидемиологии и фармакологии.

Все участники конференции ознакомились с научными публикациями по данной проблеме. На основании этих материалов и проводилось обсуждение в течение всей конференции. Если опубликованные научные данные были недостаточны, дискуссия основывалась на мнениях ведущих клинических экспертов.

Каждая группа вопросов обсуждалась сначала всеми участниками, а затем рассматривалась на пленарных сессиях, в ходе которых принимались определенные соглашения и выявлялись нерешенные проблемы. Консенсусное соглашение готовилось в ходе пленарных заседаний, затем редактировалось группой председателей для информирования всех участников.

### Определение

Определение SGA не является однозначным. Для постановки диагноза необходимы: 1) точное знание гестационного возраста (в идеале на основании данных ультразвукового исследования в I триместре беременности); 2) точное измерение при рождении массы тела, роста и окружности головы; 3) референсные данные по соответствующей популяции. В литературе определение SGA варьирует от массы тела или роста при рождении ниже 10-го, 3-го перцентилей или менее чем  $-2 SD$  от среднего значения (ниже  $-2$ -й перцентилей) [3]. Наши рекомендации при постановке диагноза SGA: масса тела и/или рост менее чем  $-2 SD$ , поскольку с учетом этих параметров можно выявить большинство детей, которым требуются постоянное наблюдение и оценка роста.

Затем такие дети могут быть разделены на подгруппы по показателям: малая масса тела, малый рост или низкие масса тела и рост [3]. Кроме того, необходимо выявлять детей с SGA, у которых была зафиксирована малая окружность головы. Такая

классификация может помочь в понимании механизмов и патогенеза развития SGA у каждого конкретного ребенка.

При постановке диагноза необходимо учитывать возможность наличия внутриутробной задержки роста (ВУЗР), которая определяется как снижение скорости роста эмбриона; диагноз ставится на основании двух ультразвуковых исследований во время беременности. ВУЗР может привести к рождению ребенка с SGA. Дети с ВУЗР независимо от их размеров при рождении тоже должны находиться под постоянным наблюдением.

Определение SGA не учитывает те исходные факторы, которые могут влиять на рост, такие как размеры матери, ее этническая принадлежность и количество уже рожденных ею детей. Эти факторы влияния могут применяться в статистических расчетах для вычисления поправки на массу тела при рождении, что повышает вероятность выявления ребенка с патологией эмбрионального роста [4]. Применение данного метода у детей с небольшой степенью ограничения роста (размеры при рождении между 3-м и 10-м перцентилем) дает возможность выявлять патологию роста в этой группе детей. Младенцы, которым диагноз устанавливается таким методом, имеют более высокий риск перинатальной смертности, чем те, кому диагноз ставится на основании только антропометрических измерений. Концепция индивидуального подхода к оценке роста имеет большое значение в перинатальном периоде, но еще не доказана ее роль в выявлении тех детей, которые находятся в группе риска долгосрочной заболеваемости.

Выявление детей с SGA и/или с ВУЗР очень важно, поскольку эти новорожденные имеют высокий риск перинатальной заболеваемости, приводящей к развитию различных патологических состояний (таких как нарушения неврологического развития и др.), а также риск развития стойкой низкорослости и метаболических нарушений в дальнейшей жизни.

### Рост и развитие в раннем детском возрасте

**Рост.** Дети, рожденные с SGA, ниже своих сверстников в детстве, а во взрослом возрасте их рост в среднем на  $1 SD$  ниже среднего значения [5, 6]. Типичный младенец, рожденный с SGA, проходит период ускоренного линейного роста выше  $-2 SD$ , т. е. до 90% от нормы. У большинства детей быстрое наверстывание роста происходит в течение 1-го года жизни и практически заканчивается ко 2-му [5, 7]. Новорожденные с выраженной степенью недоношенности и дети с тяжелой степенью задержки роста, особенно с низким ростом при рождении, практически не достигают роста в пределах нормальных возрастных значений, но при этом дети, родившиеся у более высоких родителей, могут достигать почти нормального роста во взрослом возрасте [8]. наверстывание роста может быть неполным при наличии у ребенка некоторых синдромов, таких как Сильвера—Рассела или синдрома ЗМ. Данные показывают, что ни концентрации гормона роста (ГР), инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) или ИФР-связывающего белка-3 в циркулирующей крови, ни индекс взвешивания не являются предикторами последующего роста [9]. Связь между этиологией задержки роста плода и постнатальным профилем роста практически не описана.

Наши рекомендации сводятся к тому, что у ребенка, рожденного с SGA, необходимо измерять рост, массу тела и окружность головы каждые 3 мес на протяжении 1-го года жизни и далее каждые 6 мес. У тех детей, у которых отсутствует выраженный и достоверное наверстывание роста в течение первых 6 мес жизни, или у детей, остающихся низкорослыми к 2 годам, могут быть какие-то другие причины, ограничивающие рост. Эти причины необходимо выявлять и назначать соответствующую терапию.

Недоношенные дети представляют собой особый случай. Недоношенным детям, рожденным с SGA, может потребоваться 4 года или более для достижения роста, близкого к норме [10]. Недоношенные младенцы, рожденные в соответствии со своим гестационным возрастом, часто растут медленно в первые недели жизни, и риск замедленного роста в дальнейшем повышается в зависимости от степени недоношенности [11]. Такие младенцы обычно имеют низкий рост и ко времени их ожидаемого рождения.

**Композиционный состав тела.** Дети, рожденные с SGA, характеризуются слабовыраженной мышечной массой и избыточным центральным ожирением. Двойная рентгеновская абсорбциометрия, метод, позволяющий точно определить соотношение мышечной и жировой ткани, обычно применяется в исследовательских целях. Индекс массы тела (ИМТ) используется в клинической практике с этой же целью, но он не дает возможности точно судить о соотношении жировой и мышечной ткани у детей с SGA, поскольку не позволяет рассчитать массу мышечной ткани и жирового компонента.

Масса тела при рождении находится в слабой положительной корреляции с ИМТ в дальнейшей жизни [12], в то время как быстрое повышение массы тела в младенчестве тесно связано с последующим развитием ожирения [13, 14]. 2 системных обзора, опубликованных в прессе, показали, что грудное вскармливание может предотвращать долгосрочный риск развития ожирения [15, 16], однако о них ничего не говорилось о детях, рожденных с SGA. Тем не менее, учитывая эти данные, лучше не рекомендовать высококалорийное питание детям с SGA.

**Неврологические и интеллектуальные последствия.** В широкомасштабных наблюдательных исследованиях показано, что когнитивные нарушения независимо связаны с низкой массой тела, низким ростом и малой окружностью головы при рождении для данного гестационного возраста. Этот эффект выражен слабо, но статистически достоверен. У детей, у которых не произошло наверстывания роста и/или размера окружности головы, отмечаются наихудшие исходы в этом плане [17, 18]. Для детей, рожденных с SGA, характерно снижение мыслительных способностей, в частности в области математики и понимания прочитанного, а также часто отмечается гиперактивное поведение с дефицитом внимания. Учитывая эти особенности, для детей группы риска необходимо проводить раннюю оценку неврологического развития и своевременно назначать соответствующую медикаментозную терапию.

Грудное вскармливание продолжительностью 24 нед и более может предотвращать нарушения интеллектуальных способностей [19]. Терапия ГР может обеспечить наверстывающее увеличение окружности головы у детей, рожденных с малой окружностью головы. Есть сведения о том, что терапия ГР также способствует повышению коэффициента интеллекта (IQ) у низкорослых детей с SGA, но необходимы дополнительные исследования в этой области [20]. Долгосрочные данные показывают, что у детей, рожденных с SGA, не отмечалось в последующей жизни разницы со своими сверстниками в плане приема на работу, семейной жизни или удовлетворенности качеством своей жизни. Однако было показано, что такие люди реже становятся профессионалами или управляющими, а их доходы достоверно меньше, чем у их сверстников, рожденных с нормальной массой тела [21].

## Эндокринные последствия

**Внутриутробное эндокринное программирование.** Опубликованы экспериментальные данные на животных моделях о существовании внутриутробного программирования роста, увеличения массы тела, срока наступления пубертата, а также метаболической и эндокринной функции [22]. Однако сведений о наличии такого программирования у людей пока мало [23].

**Ось ГР-ИФР.** Ось ГР-ИФР уже хорошо изучена у детей с SGA. Классический дефицит гормона роста (ДГР) редко встречается в этой популяции. Хотя нарушения суточного профиля секреции ГР уже описаны, они дают ограниченную диагностическую и практическую пользу [24, 25]. Средние уровни ИФР-

1 и ИФР-связывающего белка-3 снижены у детей с SGA примерно на 1SD, разброс пределов значений достаточно велик, что означает возможную гетерогенность механизмов нарушения роста от недостаточного образования ИФР-1 до нечувствительности к ИФР-1 [26—28]. Статус оси ГР-ИФР к рождению ребенка или в раннем постнатальном периоде не является предиктором последующего роста, поэтому определение уровня гормонов у новорожденных или детей с SGA в повседневной клинической практике не показано [9].

Однако у низкорослых детей с SGA оценка оси ГР-ИФР может понадобиться, если скорость роста постоянно низкая и имеются симптомы ДГР или дефицита гипофизарных гормонов. Генетические аномалии и полиморфизм оси ГР-ИФР связаны с малыми размерами при рождении и замедлением постнатального роста. Эти аномалии включают утрату рецепторного гена ИФР-1, точечные мутации и генный полиморфизм [29—32], однако проведение генетических анализов имеет ограниченную диагностическую ценность. Необходимы дополнительные исследования для выявления других генных нарушений, в частности касательно инсулина и ИФР-2.

**Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось.** В экспериментах на животных моделях по изучению пренатального стресса было показано, что недостаточное питание матери или прием кортикостероидов во время беременности приводят к рождению потомства с малой массой тела, базальной и стимулированной гиперактивностью ГГН-системы и пожизненной гипертензией, а также к развитию нарушенной толерантности к глюкозе [33, 34]. Исследования, проведенные к настоящему времени на людях, позволяют предположить, что пренатальный прием глюкокортикостероидов не оказывает последующего влияния на постнатальную ось ГГН, поэтому оценка оси ГГН у детей с SGA не рекомендуется.

**Пубертат и преждевременное половое созревание.** У большинства детей, рожденных с SGA, пубертатный период наступает в нормальных временных пределах [35], однако, по данным некоторых исследований, пубертатный рост мальчиков и девочек, рожденных с SGA, несколько замедлен, при этом у девочек менархе начинаются на 5—10 мес раньше, чем в норме. Такие нарушения могут привести к снижению конечного роста [36, 37]. У детей, которые входят в пубертат раньше, отмечается быстрое прогрессирование во время пубертата, что может привести к снижению конечного роста [38, 39]. Колебания во времени наступления пубертата и его протекания, изученные у детей с SGA, вероятно, связаны со многими факторами, включая этническую принадлежность, тенденции в популяции, питании, а также с другими, еще не установленными причинами.

У девочек с SGA, у которых в раннем детстве наблюдалось быстрое повышение массы тела, с большей вероятностью может отмечаться раннее половое развитие [40—43]. Наступление пубертата и менархе у девочек с SGA возможно раньше, чем у их сверстниц без SGA, при этом также характерно преждевременное половое созревание [44]. Начало полового созревания у детей с SGA без наверстывания роста и массы тела не отличается от нормативов общей популяции.

Костный возраст не является точным предиктором времени начала пубертата и взрослого роста у детей с SGA [45], поэтому в повседневной клинической практике его оценка не рекомендуется.

У мальчиков, рожденных с SGA, часто встречаются пороки развития половых органов, такие как гипоспадия и криптохизм [46].

**Функция яичников.** До сих пор нет точных данных, подтверждающих наличие дисфункции яичников, снижение фертильности или наступление ранней менопаузы у женщин, рожденных с SGA [47, 48]. Однако у некоторых подростков, рожденных с SGA, отмечались снижение скорости овуляции, повышенная секреция надпочечниковых или яичниковых андрогенов, отложение избыточного абдоминального жира (даже при отсутствии ожирения) и гиперинсулинемия [47, 49]. Для таких молодых женщин с клиническими симптомами избытка андрогенных гормонов рекомендуется проводить стандартное обследование. Варибельность частоты развития синдрома поликистоза яичников у женщин, рожденных с SGA, может объясняться этническими или географическими причинами, а также быть связана с различиями в определении данного синдрома.

**Функция щитовидной железы и метаболизм костной ткани.** В настоящее время нет данных о развитии патологии со стороны щитовидной железы [27]. Что касается метаболизма костей у детей, рожденных с SGA, отмечается сниженная минерализация кости и ее минеральная плотность, но эта взаимосвязь становится значительно менее выраженной при достижении ко-

нечного роста [50]. Низкая масса тела при рождении ребенка не является достоверным предиктором переломов во взрослом возрасте [51].

#### Метаболические последствия

**Определение и оценка.** Метаболический синдром характеризуется наличием инсулинорезистентности/гиперинсулинемии, нарушением метаболизма глюкозы, патологией липидного обмена, гипертонии и ожирения [52]. Разработаны диагностические критерии метаболического синдрома для взрослых, однако в настоящее время еще нет определенного согласия в плане определения метаболического синдрома у детей. В идеале оценку инсулинорезистентности необходимо проводить с помощью гиперинсулинемического — эуликемического клэмп-метода, на практике чаще всего мониторинг метаболических факторов риска включает определение артериального давления (АД), ИМТ, уровня гликемии натощак и липидов. Измерение уровня инсулина натощак не рекомендуется в клинической практике, так как отсутствуют общепринятые критерии по дифференциальной диагностике нормы от патологии. Также до сих пор нет четкого определения нормального соотношения мышечной и жировой ткани у детей. Таким образом, определение ИМТ остается на сегодняшний день оптимальным параметром в клинической практике. Соответствующие данные можно найти в документах Международной группы контроля по ожирению, центрах по контролю диабета и других региональных источниках.

**Метаболический статус в детстве, подростковом и молодом взрослом возрасте у людей, рожденных с SGA.** У детей, рожденных с SGA, инсулинорезистентность может определяться уже с 1-го года жизни [53], в препубертатном возрасте симптомы инсулинорезистентности чаще всего отмечаются у детей с быстрым повышением массы тела и ИМТ от 17 кг/м<sup>2</sup> и выше [54, 55]. Ограниченные данные обследования подростков и лиц молодого возраста, рожденных с SGA, показали, что у них инсулин-опосредованная утилизация глюкозы ниже по сравнению со сверстниками, рожденными с нормальной массой тела [6, 56]. При этом дети, рожденные с SGA и имеющие высокий ИМТ в детстве, находятся в группе высокого риска развития нарушения метаболизма глюкозы в дальнейшем [57]. Лица молодого возраста, рожденные с SGA, имеют больше метаболических факторов риска (2,3%), чем рожденные с нормальной массой (0,4%) [58]. Тем не менее общая распространенность факторов риска достаточно низкая.

Таким образом, нет определенных данных о том, что дети, рожденные с SGA, чаще заболевают диабетом 2-го типа или у них более часто развивается нарушенная толерантность к глюкозе или патология липидного обмена по сравнению с нормальной детской популяцией [59]. Описано небольшое влияние SGA на уровень АД, в основном систолического, но не выявлено повышенного риска для детей или подростков в плане развития у них гипертонии [59, 60].

Имеются данные о том, что в определенных когортах [61—63] метаболические факторы риска, выявленные в детстве, сохраняются и у взрослых, в отношении детей с SGA такой информации нет. Что касается в целом детской популяции, ожирение и быстрый набор массы тела являются основными факторами риска развития метаболического синдрома. Данных о распространенности SGA у детей с ожирением или о распространенности ожирения у детей с SGA пока нет.

Установлено, что риск развития метаболической патологии, связанный с наличием SGA, может усиливаться другими факторами риска, такими как повышение массы тела, этническая принадлежность, семейный анамнез. Тем не менее рутинная оценка метаболических параметров не показана всем детям, рожденным с SGA. Терапия детей с ожирением и SGA должна проводиться в соответствии с принципами общей педиатрической практики, включая изменение образа жизни.

#### Применение ГР у низкорослых детей с SGA

Показатель	Рекомендации FDA	Рекомендации EMEA
Возраст к началу терапии, годы	2	4
SDS роста к старту терапии	Не установлен	-2,5 SD
Скорость роста до терапии	Нет периода наверстывания	< 0 SD для данного возраста
Соотношение со средним ростом родителей	Не установлено	SDS роста > 1 SD ниже среднего роста родителей
Доза, мкг/кг/сут	70	35

#### Терапия эндокринных расстройств: рост и пубертат

Рекомендуется проводить раннюю оценку низкорослых детей, рожденных с SGA, в частности это относится к детям, которые после 2 лет жизни имеют рост ниже -2,5 SD. Низкорослые дети, рожденные с SGA, являются гетерогенной группой с различной этиологией задержки роста, и соответственно прежде чем назначать терапию, необходимо попытаться установить точный диагноз.

Терапия ГР у низкорослых детей, рожденных с SGA, изучается уже почти 40 лет [64—66]. На основании полученных данных в 2001 г. были опубликованы официальные рекомендации к назначению такой терапии Агентством по регистрации фармакологических препаратов и пищевых продуктов (FDA, США) и Европейским агентством по оценке медицинских продуктов (ЕМЕА) в 2003 г. (см. таблицу).

Факторы, влияющие на эффективность терапии ГР в течение первых 2—3 лет, включают возраст и SDS роста к началу терапии, средний рост родителей и дозу ГР. Среднестатистическое увеличение роста через 3 года терапии ГР варьирует от 1,2 до 2 SD при дозе 35—70 мкг/кг/сут. После первоначального быстрого наверстывания роста у большинства детей увеличение роста поддерживается до достижения конечного роста. Фаза поддержания терапии ГР, вероятно, должна быть менее дозозависимой [66]. Дети с генетическими синдромами хуже отвечают на терапию ГР по сравнению с детьми с SGA без генетических синдромов [66].

Расхождение между двумя рекомендациями по назначению терапии ГР очевидно [57]. Предполагается, что терапия ГР должна назначаться детям с SGA в возрасте между 2 и 4 годами, без наверстывания роста, при росте ниже -2,5 SD. Кроме того, велась дискуссия на тему проведения терапии ГР у детей с SGA старше 4 лет без наверстывания роста либо при SDS роста ниже чем -2, либо ниже чем -2,5. Соглашение по этому поводу не было достигнуто, хотя большинство высказывалось за старт терапии при SDS роста ниже -2. Стартовая доза ГР в этой ситуации должна быть в пределах 35—70 мкг/кг/сут с назначением максимальной дозы детям с наиболее выраженной степенью задержки роста.

У большинства низкорослых детей с SGA, получавших терапию ГР в детстве, пубертатное развитие начиналось своевременно и проходило нормально [68]. В настоящее время нет убедительных данных за то, что дополнительная терапия аналогом гонадотропина (GnRH), назначаемая с целью замедления прогрессирования пубертата, связана с дополнительным увеличением роста.

Положительным ответом на терапию ГР считается изменение SDS роста более чем +0,5 в 1-й год терапии. Если ответ на терапию неадекватный, необходима переоценка тактики, при этом требуется также оценить комплаентность, дозу ГР, диагноз и после этого принимать решение об отмене терапии. У детей с положительным ответом на терапию ГР ее отмена через 2—3 года лечения не рекомендуется, поскольку это может привести к выраженному замедлению роста [66]. Отмена терапии ГР у подростков показана при снижении скорости роста до менее чем 2 см/год.

Определение уровня ИФР-1 до начала терапии может стать предиктором ответа на терапию ГР [69], в то время как у детей, уже получающих терапию ГР, полезно проводить мониторинг уровня ИФР-1, который служит своего рода показателем необходимости оптимизации доз. В целом рекомендуется проводить стандартный мониторинг терапии ГР [70]. Наличие некоторых синдромов (например, Блума и Фалькони) сопровождается специфическим риском и соответственно при их выявлении терапия ГР может быть противопоказана.

Вызванные терапией ГР побочные эффекты не отличаются в разных популяциях, не выявлено особых проблем и с безопасностью терапии [71]. В настоящее время еще не установлено, оказывает ли терапия ГР у пациентов с SGA в детстве и подро-

стковом периоде положительный эффект на метаболические последствия или способствует их усилению во взрослой жизни.

### Последствия SGA у взрослых

Накоплено много данных, свидетельствующих, что низкая масса тела при рождении связана с целым рядом метаболических и физиологических нарушений, развивающихся в дальнейшей жизни [2]. Однако систематический анализ данных показал, что эти взаимосвязи достаточно слабые и возможный риск для последующей заболеваемости еще неясен [15, 72]. Нижеследующая дискуссия затрагивает в основном вопрос соотношения популяционного и индивидуального риска. Большинство известных данных получено из когорт, которые не были целиком составлены из пациентов с SGA.

**Сердечно-сосудистые и метаболические последствия.** Большинство сведений о связи между массой тела при рождении и отдаленными последствиями получены из одномоментных исследований, что, возможно, вносит некоторую путаницу. Например, неудовлетворительные социально-экономические условия могут быть связаны с малой массой тела при рождении и повышенным уровнем факторов сердечно-сосудистого риска у взрослых (например, с ожирением, гипертонией и курением) [73, 74].

Слабая положительная корреляция между массой тела при рождении и последующим ИМТ и объемом талии уже описана [75]. Колебания ИМТ составляют 0,6–0,7 кг/м<sup>2</sup> при изменении массы при рождении на 1 кг [75]. Есть данные о том, что риск развития ожирения связан с быстрым повышением массы тела у младенцев [12].

Во многих исследованиях описана и обратная корреляция между массой тела при рождении и развитием гипертонии, но в целом эффект сводится к снижению на 0,5 мм рт. ст. систолического АД на каждый 1 кг повышения массы тела при рождении [72]. Существуют отдельные данные о том, что вариации в питании плода и в раннем младенческом возрасте связаны с повышением АД в дальнейшей жизни [76].

Корреляция с развитием ИБС находится примерно в следующем соотношении — каждый 1 кг увеличения массы тела при рождении связан с 10–20% снижением заболеваемости ИБС (R. Huxley), однако возможное влияние некоторых факторов, включающих курение матери и гипертонию в анамнезе обоих родителей. В недавно опубликованном обзоре по сердечно-сосудистой заболеваемости показали, что каждый 1 кг повышения массы тела при рождении связан с 20% снижением риска развития ИБС и инсульта [77].

Было установлено, что как маленькие, так и большие размеры при рождении связаны с повышенным риском развития СД 2-го типа и нарушенной толерантностью к глюкозе [78].

**Злокачественные опухоли.** Нет данных о том, что малая масса тела при рождении связана с повышенным риском развития злокачественных заболеваний в целом, возможное исключение могут составлять рак яичек и в меньшей степени рак почек [79, 80]. Наоборот, есть сведения о том, что большая масса тела при рождении связана с повышенным риском развития злокачественных заболеваний, в частности опубликованы данные о развитии рака молочных желез [81, 82].

**Эффекты, передающиеся потомству.** Было показано, что женщины (и, возможно, мужчины), рожденные с SGA, имеют повышенный риск рождения детей с SGA [83]. Женщины, рожденные с SGA, могут быть также в группе высокого риска развития преэклампсии и гестационного диабета [83].

Приведенные популяционные данные недостаточны для вывода о необходимости специального наблюдения за лицами, рожденными с SGA. Скрининговое обследование по выявлению факторов сердечно-сосудистого риска, злокачественных новообразований и остеопороза должно проводиться в соответствии с существующей клинической практикой. Изменения образа жизни должны касаться не только данной группы пациентов, но и всей популяции в целом.

До сих пор нет долгосрочных данных по взрослым пациентам, рожденным с SGA и получавшим терапию ГР по поводу низкорослости. Таким образом, существует необходимость проведения систематического наблюдения за этой группой пациентов.

### Заключение

Диагностика SGA должна основываться на точных антропометрических измерениях при рождении ребенка, включающих массу тела, рост и окружности головы. Рекомендуется раннее

наблюдение в специализированных клиниках тех детей, у которых не произошло наверстывания роста. Раннее назначение терапии ГР показано детям с выраженной степенью задержки роста. Очень важно проводить долгосрочное наблюдение за пациентами, получающими терапию ГР. Учитывая возможные когнитивные нарушения, отмечаемые у детей, рожденных с SGA, рекомендуется ранняя оценка неврологического развития и, при необходимости, назначение соответствующей терапии детям группы риска.

Известно о возможном развитии эндокринных и метаболических нарушений у детей с SGA, но недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать проводить рутинное обследование всем детям, рожденным с SGA. По мнению авторов статьи, существует значительный пробел в знаниях о природе метаболических нарушений и реальных исходах у детей с SGA. Исследования с применением геномных, протеомных и/или метаболических методов, вероятно, могут помочь в выявлении факторов риска, связанных с фетальным и постнатальным ростом, приводящим к развитию инсулинорезистентности и ее осложнений.

Связи на популяционном уровне между малой массой тела при рождении, включая SGA, и развитием ИБС и инсульта в последующей жизни уже описаны, но пока нет убедительных данных для того, чтобы рекомендовать постоянное наблюдение за всеми взрослыми пациентами, рожденными с SGA, вне общепринятой клинической практики.

Данная статья была написана по поручению Европейского общества детских эндокринологов, Общества по изучению гормона роста, Педиатрического эндокринологического общества Лаусона Вилкинсона, Латиноамериканского общества педиатрических эндокринологов, Австралийской педиатрической эндокринной группы и Японского общества детских эндокринологов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. WHO report: reducing risks, promoting healthy life. — Geneva, 2002.
2. Barker D. J. Mothers, Babies, and Disease in Later Life. — London, 1998.
3. Lee P. A., Chernausek S. D., Hokken-Koelega A. C., Czernichow P. // Pediatrics. — 2001. — Vol. 111. — P. 1253–1261.
4. Gardosi J. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 26 — P. 112–114.
5. Karlberg J., Albertsson-Wikland K. // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 38. — P. 733–739.
6. Léger J., Levy-Marchal C., Bloch J. et al. // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 315. — P. 341–347.
7. Hokken-Koelega A. C., De Ridder M. A., Lemmen R. J. et al. // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 38. — P. 267–271.
8. Luo Z. C., Albertsson-Wikland K., Karlberg J. // Pediatrics. — 1998. — Vol. 102. — P. E72.
9. Leger J., Noel M., Limal J. M., Czernichow P. // Pediatr. Res. — 1996. — Vol. 40. — P. 101–107.
10. Gibson A. T., Carney S., Cavazzoni E., Wales J. K. // Horm. Res. — 2000. — Vol. 53. — Suppl. 1. — P. 42–49.
11. Wit J. M., Finken M. J., Rijken M., de Zegher F. // Pediatrics — 2006. — Vol. 117. — P. e793–e795.
12. Rogers I., EURO-BLCS Study Group // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2003. — Vol. 27. — P. 755–777.
13. Baird J., Fisher D., Lucas P. et al. // Br. Med. J. — 2005. — Vol. 331. — P. 929.
14. Monteiro P. O., Victora C. G. // Obes. Rev. — 2005. — Vol. 6 — P. 143–154.
15. Arenz S., Ruckerl R., Koletzko B., Von Kries R. // Int. J. Obes. — 2004. — Vol. 28. — P. 1247–1256.
16. Owen C. G., Martin R. M., Whincup P. H. et al. // Pediatrics — 2005. — Vol. 115. — P. 1367–1377.
17. Sommerfelt K., Markstad T., Ellertsen B. // Eur. J. Pediatr. — 1998. — Vol. 157. — P. 53–58.
18. Lundgren E. M., Cnattingius S., Jonsson B., Tuvemo T. // Pediatr. Res. — 2001. — Vol. 50. — P. 91–96.
19. Rao M., Hediger M. L., Levine R. J. et al. // Acta Paediatr. — 2002. — Vol. 91. — P. 267–274.
20. van Pareren Y. K., Duivenvoorden H. J., Slijper F. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 5295–5302.
21. Strauss R. S. // J. A. M. A. — 2000. — Vol. 283. — P. 625–632.
22. Fowden A. L., Forhead A. J. // Reproduction. — 2004. — Vol. 127. — P. 515–526.

23. Geremia C., Cianfarani S. // Clin. Chim. Acta. — 2006. — Vol. 364. — P. 113—123.
24. de Waal W. J., Hokken-Koelega A. C., Stijnen T. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1994. — Vol. 41. — P. 621—630.
25. Boguszewski M., Rosberg S., Albertsson-Wikland K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2599—2606.
26. Albertsson-Wikland K., Boguszewski M., Karlberg J. // Horm. Res. — 1998. — Vol. 49. — Suppl. 2. — P. 7—13.
27. Cianfarani S., Maiorana A., Geremia C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 2699—2705.
28. Tenhola S., Halonen P., Jaaskelainen J., Voutilainen R. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152. — P. 335—340.
29. Woods K. A., Camacho-Hubner C., Savage M. O., Clark A. J. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1363—1367.
30. Abuzgahab M. J., Schneider A., Goddard A. et al. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 2211—2222.
31. Vaessen N., Janssen J. A., Heutink P. et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1036—1037.
32. Arens N., Johnston L., Hokken-Koelega A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2720.
33. Langley-Evans S. C., Gardner D. S., Jackson A. A. // J. Nutr. — 1996. — Vol. 126. — P. 1578—1585.
34. Nyirenda M. J., Lindsay R. S., Kenyon C. J. et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 101. — P. 2174—2181.
35. Preece M. A. // Horm. Res. — 1998. — Vol. 48. — Suppl. 1. — P. 30—32.
36. Bhargava S. K., Ramji S., Srivastava U. et al. // Indian Pediatr. — 1995. — Vol. 32. — P. 963—970.
37. Persson I., Ahlsson F., Ewald U. et al. // Am. J. Epidemiol. — 1999. — Vol. 150. — P. 747—755.
38. Albertsson-Wikland K., Boguszewski M., Karlberg J. // Horm. Res. — 1998. — Vol. 49. — Suppl. 2. — P. 10—13.
39. Vicens-Calvet E., Espadero R. M., Carrascosa A. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 15. — P. 381—388.
40. Ibáñez L., Potau N., Francois I., de Zegher F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3558—3662.
41. Ibáñez L., Potau N., Marcos M. V., de Zegher F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 4739—4741.
42. Ong K., Potau N., Peigry C. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 2647—2651.
43. Neville K. A., Walker J. L. // Arch. Dis. Childh. — 2005. — Vol. 90. — P. 258—261.
44. Ibáñez L., Jiménez R., de Zegher F. // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117. — P. 117—121.
45. Job J. C., Rolland A. // Arch. Fr. Pediatr. — 1986. — Vol. 43. — P. 301—306.
46. Hughes I. A., Northstone K., Golding J. and the ALSPAC Study Team // Arch. Dis. Childh. — 2002. — Vol. 87. — P. F150—F151.
47. Ibáñez L., Potau N., Ferrer A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 3391—3393.
48. Ibáñez L., Potau N., Enriquez G. et al. // Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 18. — P. 1565—1569.
49. Ibáñez L., Potau N., Ferrer A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 5702—5705.
50. Antoniadou L., MacGregor A. J., Andrew T., Spector T. D. // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42. — P. 791—796.
51. Cooper C., Eriksson J. G., Forsen T. et al. // Osteoporos. Int. — 2001. — Vol. 12. — P. 623—629.
52. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R. et al. // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 2735—2752.
53. Soto N., Bazaes R. A., Pena V. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 3645—3650.
54. Veening M. A., Van Weissenbruch M. M., Delemarre-Van De Waal H. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 4657—4661.
55. Crowther N. J., Cameron N., Truster J., Gray I. P. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 1163—1167.
56. Jaquet D., Gaboriau A., Czernichow P., Levy-Marchal C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1401—1406.
57. Murtaugh M. A., Jacobs D. R. Jr., Moran A. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 187—192.
58. Jaquet D., Deghmon S., Chevenne D. et al. // Diabetologia. — 2005. — Vol. 48. — P. 849—855.
59. Veening M. A., Van Weissenbruch M. M., Delemarre-Van De Waal H. A. // Horm. Res. — 2004. — Vol. 61. — P. 103—107.
60. Primates P., Falaschetti E., Poulter N. R. // Hypertension. — 2005. — Vol. 45. — P. 75—79.
61. Hales C. N., Barker D. J. P., Clark P. M. S. et al. // Br. Med. J. — 1991. — Vol. 303. — P. 1019—1022.
62. Phillips D. I., Barker D. J., Hales C. N., Osmond C. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — P. 150—154.
63. Lithell H. O., McKeigue P. M., Berglund L. et al. // Br. Med. J. — 1996. — Vol. 312. — P. 406—410.
64. Tanner J. M., Ham T. J. // Arch. Dis. Childh. — 1969. — Vol. 44. — P. 231—243.
65. Lee P. A., Blizzard R. M., Cheek D. B., Holt A. B. // Metabolism. — 1974. — Vol. 23. — P. 913—919.
66. de Zegher F., Hokken-Koelega A. // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115. — P. e458—e462.
67. Chernausek S. D. // Horm. Res. — 2005. — Vol. 64. — Suppl. 2. — P. 63—66.
68. Boonstra V., van Pareren Y., Mulder P., Hokken-Koelega A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 5753—5758.
69. de Zegher F., Du Caju M. V., Heinrichs C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 1558—1561.
70. Wilson T. A., Rose S. R., Cohen P. et al. // J. Pediatr. — 2003. — Vol. 143. — P. 415—421.
71. Cusfield W. S., Lindberg A., Rapaport R. et al. // Horm. Res. — 2006. — Vol. 65. — Suppl. 3. — P. 153—159.
72. Huxley R., Neil A., Collins R. // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 659—665.
73. Eford J., Whincup P., Shaper A. G. // Int. J. Epidemiol. — 1991. — Vol. 20. — P. 833—844.
74. Ben-Shlomo Y., Davey-Smith G. // Lancet. — 1991. — Vol. 337. — P. 530—534.
75. Sorensen H. T., Sabroe S., Rothman K. J. et al. // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 315. — P. 1137.
76. Lucas A., Fewtrell M. S., Cole T. J. // Br. Med. J. — 1999. — Vol. 319. — P. 245—249.
77. Rich-Edwards J. // Frontiers in Nutritional Sciences: Fetal Nutrition and Adult Disease / Ed. S. C. Langley-Evans. — Cambridge, 2004. — P. 87—104.
78. Newsome C. A., Shiell A. W., Fall C. H. et al. // Diabet. Med. — 2003. — Vol. 20. — P. 339—348.
79. Brown L. M., Pottern L. M., Hoover R. N. // Cancer Res. — 1986. — Vol. 46. — P. 4812—4816.
80. English P. B., Goldberg D. E., Wolff C., Smith D. // Cancer Causes Control. — 2003. — Vol. 14. — P. 815—825.
81. Gunnell D., Okasha M., Smith G. D. et al. // Epidemiol. Rev. — 2001. — Vol. 23. — P. 313—342.
82. Ahlgren M., Melbye M., Wohlfahrt J., Sorensen T. I. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 1619—1626.
83. Drake A. J., Walker B. R. // J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 180. — P. 1—16.

Поступила 20.08.07