

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Рафикова Юлия Сергеевна

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
И ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ,  
РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н., профессор Михалев Е.В.  
Научный консультант:  
д.м.н., доцент Саприна Т.В.

Томск – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
1 ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НЕДОНОШЕННОСТИ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Недоношенность и метаболический статус-общность генетической природы, универсальные механизмы повреждения недоношенного ребенка.....	12
1.2 Физическое развитие подростков, родившихся недоношенными.....	19
1.3 Пищевое поведение у подростков, родившихся недоношенными.....	20
1.3.1 Пищевое поведение: определение, типы, регуляция, методы исследования.....	20
1.3.2 Особенности пищевого поведения у подростков.....	30
1.3.3 Особенности формирования пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными .....	32
1.4 Риск развития метаболического синдрома у подростков, родившихся недоношенными...	35
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1 Скрининговое исследование .....	43
2.2 Основное исследование.....	45
2.3 Методы исследования .....	47
2.3.1 Анамнестический блок исследования.....	47
2.3.2 Физикальное исследование .....	48
2.3.3 Лабораторные методы исследования.....	49
2.3.4 Диагностика метаболического синдрома у подростков.....	51
2.3.5 Исследование пищевого поведения у подростков.....	52
2.3.6 Методы статистической обработки полученных результатов.....	52
3 ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1 Скрининговый блок исследования. Частота регистрации избыточной массы тела и ожирения среди подростков, родившихся недоношенными .....	54
3.2 Результаты основного исследования .....	57
3.2.1 Общая характеристика и характеристика медико-социальных и анамнестических данных в группах исследования .....	57
3.2.2 Клинико-метаболическая характеристика исследуемых групп основного исследования .....	67
3.2.2.1 Сравнительная характеристика отдельных показателей физического развития и полового развития подростков в группах исследования .....	67

3.2.2.2 Сравнительная характеристика показателей артериального давления у подростков в группах исследования .....	72
3.2.2.3 Сравнительная характеристика показателей жирового и углеводного обменов, у подростков в группах исследования.....	75
3.3 Компоненты метаболического синдрома у подростков в группах исследования .....	80
<b>4 ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>82</b>
4.1 Сравнительная характеристика частоты, структуры и выраженности нарушений пищевого поведения у подростков в группах исследования.....	82
4.2 Частота, структура и выраженность нарушений пищевого поведения у матерей в группах исследования .....	95
4.3 Частота регистрации компонентов метаболического синдрома у подростков в группах исследования в зависимости от срока гестации и наличия нарушений пищевого поведения ...	97
<b>5 ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ, ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ .....</b>	<b>101</b>
5.1 Взаимосвязи показателей физического развития, показателей артериального давления, углеводного и липидного обменов у подростков в группах исследования .....	101
5.2 Взаимосвязи показателей физического развития, артериального давления, углеводного и липидного обменов с выраженностью нарушений пищевого поведения у подростков в группах исследования .....	104
5.3 Корреляции показателей физического развития и выраженности нарушений пищевого поведения у подростков с выраженностью нарушений пищевого поведения у их матерей.....	107
<b>6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>109</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>126</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>132</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>134</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>157</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** В России по данным Росстата за 2017 год частота рождения недоношенного ребенка составляет порядка 6 % по стране, и эта цифра находится, примерно, на одном уровне последние 10 лет [15; 22].

Двадцать первое столетие признано веком пандемий хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [38; 51; 52; 253]. Распространенность пандемии ожирения и избытка массы тела сегодня неуклонно растет в большинстве стран мира, как среди взрослых, так и, к сожалению, среди детей и подростков [11; 253]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в шести федеральных округах нашей страны, примерно, 12 % подростков в возрасте от 12 до 17 лет имеют избыточный вес, из них 2,3 % – ожирение, при этом у каждого третьего подростка с ожирением выявляются признаки метаболического синдрома (МС) [36; 43]. По данным популяционных исследований, проведенных в стране, артериальная гипертензия среди детей и подростков наблюдается в зависимости от возраста и избранных критериев диагностики у 2,4–18 % [16; 17]. Сахарный диабет 2 типа встречается у 4,1 % подростков, в последние два года отмечен рост заболеваемости СД 2 типа у данной категории пациентов [56].

В литературе приведены многочисленные доказательства, того, что недоношенные дети в катамнезе реализуют различные компоненты МС (ожирение, АГ, СД 2 типа) [134; 140; 205].

Безусловно, вышеупомянутые заболевания, помимо множества прочих причин, являются алиментарно зависимыми, и питание и пищевое поведение у ребенка, и в семье в целом, играют в этом огромную, если не самую важную роль. На сегодняшний день особенно актуальным становится изучение нарушений пищевого поведения (ПП) у подростков (как одного из механизмов) с точки зрения формирования таких социально значимых мультифакторных заболеваний как ожирение, СД 2 типа, артериальная гипертензия и, наконец, метаболического синдрома.

**Степень разработанности темы исследования.** Информация о частоте структуре и выраженности нарушений ПП у подростков, родившихся недоношенными, весьма ограничена в мировой литературе и требует детального изучения, в связи с тем, что нарушения ПП могут являться одним из механизмов, влияющих на формирование метаболического синдрома и отдельных его кластеров [125; 156; 222; 225].

**Цель исследования:** установить структуру и выраженность нарушений пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными, и определить характер взаимосвязи пищевого поведения с клиническими и метаболическими нарушениями, формирующими



метаболический синдром, для повышения эффективности диспансерного наблюдения за данной когортой пациентов.

#### **Задачи исследования:**

1. Определить частоту регистрации избыточной массы тела и ожирения среди подростков, родившихся недоношенными.

2. Изучить клинические и метаболические показатели, формирующие метаболический синдром у подростков, родившихся преждевременно, с оценкой вклада медико-социальных и семейных факторов на риск их развития.

3. Дать комплексную оценку частоты развития, структуры и выраженности нарушений пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными.

Установить характер взаимосвязи между клинико-метаболическими нарушениями, формирующими компоненты метаболического синдрома, и типом пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными.

#### **Научная новизна.**

Получены новые научные данные относительно реализации отдаленных последствий недоношенной беременности - подростки, родившиеся недоношенными, имеют риск отклонений физического развития относительно сверстников, рожденных в срок (относительно низкий рост, более высокий индекс массы тела, большая частота подростков с избыточной массой тела), а также они имеют более высокий риск развития метаболического синдрома (жиротложение по абдоминальному типу, артериальная гипертензия).

В проведенном исследовании получены новые знания о нарушениях пищевого поведения у подростков, родившихся преждевременно (поздние недоношенные): сопоставимая частота нарушений пищевого поведения с группой сравнения (рожденные в срок подростки), выраженные гендерные отличия в частоте и структуре нарушений пищевого поведения у подростков, рожденных недоношенными, а также характер взаимосвязи с материнским типом пищевого поведения.

Так, частота нарушений пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными (55%), сопоставима с частотой их развития у сверстников, родившихся в срок (69%,  $p > 0,05$ ). У преждевременно рожденных подростков реже регистрируется экстернальный типа пищевого поведения (63%) по сравнению с подростками, родившимися в срок (80%,  $p < 0,05$ ), а также отмечается более высокий балл ограничительного пищевого поведения - 1,9 (1,5; 2,2) и 1,4 (1,2; 2,2) ( $p < 0,05$ , соответственно).

Выявлены гендерные различия среди подростков, рожденных преждевременно-мальчики (73%) чаще девочек (36%) реализуют нарушения пищевого поведения, что выделяет их в группу риска развития пищевых девиаций (ОШ = 4,4; 95% ДИ (1,5-13,2);  $p < 0,05$ ).

У подростков, рожденных преждевременно, имеет место однотипность пищевого поведения с материнскими нарушениями. Так, у мальчиков и их матерей основной группы чаще развивается экстернальный тип пищевого поведения (53 % у мальчиков, 70 % у их матерей) и отмечается большая выраженность ограничительного типа (2,05 балла у мальчиков и 3,2 балла у их матерей,  $p < 0,05$ ). У девочек, родившихся преждевременно, как и у их матерей, реже развиваются нарушения пищевого поведения, за счет меньшей частоты эмоциогенного типа нарушения пищевого поведения (14 % у девочек, 24 % у их матерей) по сравнению с девочками, родившимися в срок и их матерями (40 % у девочек, 54 % у их матерей,  $p < 0,05$ ).

Впервые показаны гендерные особенности взаимосвязи нарушений пищевого поведения с отдельными компонентами метаболического синдрома у подростков, рожденных недоношенными. Так, у мальчиков имеет место значимая взаимосвязь компонентов метаболического синдрома (таких как окружность талии, масса тела, уровень инсулина, показатель HOMA-IR) с типом и выраженностью нарушений пищевого поведения (ограничительный и экстернальный типы). У девочек реализация риска компонентов метаболического синдрома происходит независимо от типа нарушений пищевого поведения, а также, на фоне более низкой частоты расстройств пищевого поведения в данной когорте подростков.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Подтверждены данные мировой литературы о том, что подростки, рожденные раньше срока, имеют высокую отягощенность семейного анамнеза по недоношенности и компонентам метаболического синдрома, осуществляемую в большей степени по женской линии. Данная когорта подростков имеет риск нарушений физического развития (относительно низкий рост, высокий индекс массы тела, избыточная масса тела) и риск реализации компонентов метаболического синдрома (жироотложение по абдоминальному типу, артериальная гипертензия) по сравнению с подростками, родившимися в срок.

Получены новые знания о:

- нарушениях структуре нарушений пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными, которые имеют существенные различия с пищевым поведением в когорте подростков, родившихся в срок;
- гендерных различиях нарушений пищевого поведения в когорте подростков, родившихся преждевременно;
- связи и однотипности нарушений пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными, с нарушением пищевого поведения матери, что в свою очередь определяет возможность персонализированного подхода к коррекции пищевого поведения у конкретного пациента с учетом пола и нарушений пищевого поведения в семье.

Установлена связь отдельных показателей физического развития, углеводного и липидного обменов, отдельных компонентов метаболического синдрома, с выраженностью нарушений пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными. У мальчиков, родившихся недоношенными, показана связь компонентов метаболического синдрома и нарушений пищевого поведения: показателя окружность талии/окружность бедер, уровня триацилглицеридов с выраженностью ограничительного типа нарушения пищевого поведения в препубертатном возрасте, а также связь показателей физического развития (масса тела, индекс массы тела) с показателями углеводного обмена (глюкоза крови натощак, инсулин, индекс НОМА-IR) и выраженностью ограничительного, и экстернального типов нарушений пищевого поведения в пубертатном возрасте. В работе выявлено усугубление нарушений пищевого поведения, и их влияния на физическое развитие и метаболизм у мальчиков, родившихся недоношенными, с возрастом, что определяет необходимость контроля нарушений пищевого поведения у них уже с 10 лет. Среди девочек, родившихся недоношенными, зарегистрированы значимые ассоциации ряда показателей метаболического статуса (триацилглицериды, глюкоза, инсулин, индексы Tug, НОМА-IR) с показателями физического развития (масса тела, индекс массы тела, окружность талии) и артериального давления, при отсутствии таковых ассоциаций в группе сверстниц, рожденных в срок.

На основании полученных результатов, предложено:

- с учетом высокой распространенности нарушений пищевого поведения, рекомендовать использование валидизированных вопросников (DEBQ) у всех подростков, начиная с 10 лет и далее ежегодно, на доврачебном этапе ежегодных профилактических осмотров на базе образовательных учреждений, с целью своевременной диагностики и коррекции выявленных нарушений, с последующей консультацией эндокринолога (при необходимости);

- выделять подростков, родившихся недоношенными, в отдельную диспансерную группу с прицельным исследованием у них уровня АД (в рамках образовательных учреждений согласно Федеральным рекомендациям НЗД МЗ РФ «Алгоритм медико-педагогического сопровождения обучающихся в период адаптации к новым условиям образовательной организации», 2016 года), как наиболее раннего из развивающихся у них компонентов метаболического синдрома, с последующей консультацией кардиолога.

**Методология и методы исследования.** На основании анализа мировой литературы сформулирована гипотеза: «Подростки, родившиеся преждевременно, имеют предрасположенность к реализации ожирения, АГ, СД 2 типа и нарушений пищевого поведения, которые в совокупности с недоношенностью ведут к реализации метаболических сдвигов и формированию хронической неинфекционной патологии». На основании данной гипотезы сформулированы цель и задачи исследования, определены дизайн и методы

исследования. Исследование включало 2 этапа – скрининговый и основной этапы. Из методов использовались: сбор семейного анамнеза, физикальные, лабораторные методы исследований, анкетирование, методы статистической обработки результатов.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Подростки, родившиеся недоношенными, имеют большую степень отягощенности семейного анамнеза в отношении формирования компонентов метаболического синдрома (ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета 2 типа), а также отличаются высокой частотой осложненного течения неонатального периода и искусственного вскармливания, меньшей продолжительностью периода грудного вскармливания, высокой частотой хронических заболеваний, по сравнению с родившимися в срок. Подростки, родившиеся преждевременно, чаще реализуют компоненты метаболического синдрома, такие как - избыточная масса тела, абдоминальный тип жировоголожения, артериальная гипертензия 1 степени, в сравнении со сверстниками, родившимися в срок.

2. Подростки, родившиеся недоношенными, демонстрируют сопоставимую частоту нарушений пищевого поведения с подростками, родившимися в срок, при этом имеют место гендерные различия по частоте и структуре нарушений ПП. Мальчики, родившиеся преждевременно, значимо чаще девочек реализуют нарушения пищевого поведения, в структуре нарушений ПП у них преобладают эмоциогенный и экстернальный типы, а также их сочетание. Девочки, родившиеся преждевременно, реже демонстрируют нарушения пищевого поведения относительно мальчиков, рожденных недоношенными, а также девочек, рожденных в срок. В группе преждевременно родившихся подростков выявлена однотипность нарушений пищевого поведения с материнским типом ПП.

3. У подростков, рожденных преждевременно, имеют место гендерные особенности в механизмах реализации метаболического риска. Так, у мальчиков имеет место значимая взаимосвязь компонентов МС (таких как ОТ, масса тела, уровень инсулина, показатель НОМА-IR) с типами и выраженностью нарушений пищевого поведения (ограничительный и экстернальный типы). У девочек-подростков, рожденных преждевременно, реализация риска МС происходит независимо от типа нарушений ПП и на фоне более низкой частоты расстройств ПП в данной когорте подростков.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в лечебно-диагностическую деятельность отделения детской эндокринологии ОГАУЗ «Детская больница №1» г. Томска.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов диссертационного

и  
с  
с  
л

работы. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации.

**Апробация исследовательской работы.** Основные положения диссертации представлены на конференциях федерального и регионального уровней, а так же по теме работы опубликовано 18 печатных работ, 7 из которых входят в перечень ВАК и 2 из них – монографии.

1. Недоношенность и ее отдаленные метаболические последствия у детей и подростков / Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна, Е.В. Лошкова, Е.В. Михалев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 5. С. 132–142. ИФ РИНЦ 2018 – 0,514, 2015 – 0,568.
2. Недоношенные дети: причины, последствия, прогноз: монография / Ю.С. Рафикова, Н.В. Басалаев, Е.В. Михалев и др.; под ред. Е.В. Михалева, Ю.С. Рафиковой. Томск: Печатная мануфактура, 2015. 110 с.
3. Недоношенные дети: причины, последствия, прогноз: монография / Е.В. Михалев, Т.В. Саприна, Ю.С. Рафикова, Е.В. Лошкова и др.; под ред. Е.В. Михалева, Т.В. Саприной, Ю.С. Рафиковой. Красноярск, 2016. 122 с.
4. Состояние здоровья подростков, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и их родственников первой степени родства / Ю.С. Рафикова, Е.В. Лошкова, Т.В. Саприна, Е.В. Михалев // Фармакотерапия и диетология в педиатрии: сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции. Нижний Новгород, 2016. С. 74.
5. Гормонально-метаболические паттерны недоношенного ребенка: современный взгляд на проблему / М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96, № 1. С. 102–110. ИФ РИНЦ 2018 – 0,514, 2017 – 0,616.
6. Состояние здоровья подростков, родившихся недоношенными и их родственников первой и второй степеней родства / Ю.С. Рафикова, Е.В. Лошкова, М.А. Подпорина и др. // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. С. 14. ИФ РИНЦ 2018 – 0,459, 2017 – 0,392.
7. Пищевое поведение и физическое развитие у детей и подростков, родившихся недоношенными в отдаленном катамнезе / М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна, Е.В. Михалев // Инновационные технологии в эндокринологии: сборник тезисов Третьего Всероссийского эндокринологического конгресса смеждународным участием. Москва, 2017. С. 22.

8. Подпорина, М.А. Характеристика уровня артериального давления и липидного спектра у детей и подростков, родившихся недоношенными / М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна // «Трудный диагноз» в педиатрии: материалы Третьего Московского Городского Съезда педиатров. Москва, 2017. С. 82–83.
9. Роль адипокинов и инкретинов в нарушении пищевого поведения у детей / М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна и др. // Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15, № 5. С. 22–28. ИФ РИНЦ 2018 – 0,507, 2017 – 0,398.
10. Особенности липидного и углеводного обмена у детей и подростков, родившихся недоношенными / М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Е.В. Лошкова и др. // Актуальные проблемы педиатрии: сборник тезисов Двадцатого Конгресса педиатров России с международным участием. Москва, 2018. С. 254.
11. Особенности физического развития и пищевого поведения у детей и подростков, рожденных недоношенными / Ю.С. Рафикова, Е.В. Лошкова, М.А. Подпорина и др. // Актуальные проблемы педиатрии: сборник тезисов Двадцатого Конгресса педиатров России с международным участием. Москва, 2018. С. 273.
12. Компоненты метаболического синдрома у детей и подростков, родившихся недоношенными // М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна и др. // Здоровые дети-будущее страны: сборник материалов Конгресса с международным участием. Санкт-Петербург, 2018. С. 260.
13. Отдаленные последствия недоношенности: нарушения физического развития и пищевого поведения детей и подростков / Ю.С. Рафикова, М.А. Подпорина, Т.В. Саприна и др. // Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17, № 2. С. 80–92. ИФ РИНЦ 2018 – 0,620.
14. Компоненты метаболического синдрома у детей и подростков, родившихся недоношенными / М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна и др. // Детская медицина Северо-Запада. 2018. Т. 7, № 1. С. 260.
15. Отдаленные последствия недоношенности-метаболический синдром у детей и подростков: есть ли риск? / Ю.С. Рафикова, М.А. Подпорина, Т.В. Саприна и др. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 1. С. 21–30. ИФ РИНЦ 2018 – 0,478.
16. Подпорина, М.А. Анализ ассоциаций между пищевым поведением и уровнем адипокинов и инкретинов у детей и подростков, родившихся недоношенными / М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна // Актуальные проблемы педиатрии: материалы Двадцать первого Конгресс педиатров России с международным участием. Москва, 2019. С. 322.
17. Анализ ассоциаций между уровнем адипокинов и инкретиновых гормонов и пищевым поведением у детей и подростков, родившихся недоношенными / Т.В. Саприна,

М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова и др. // Вопросы диетологии. 2019. Т. 9. № 2. С. 10–18. ИФ РИНЦ 2018 – 0,434.

18. Особенности пищевого поведения и их взаимосвязь с антропометрическими и метаболическими параметрами у детей и подростков, родившихся недоношенными / М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна, Е.В. Михалев, Е.В. Лошкова // Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16, № 4. С. 55-63. ИФ РИНЦ 2018 – 0,789.

#### Устный доклад

Особенности физического развития и пищевого поведения у недоношенных детей в отдаленном катамнезе / Рафикова Ю.С. //Министерство здравоохранения Новосибирской области. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерство здравоохранения России ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Сборник материалов Конгресса эндокринологов Сибирского федерального округа /Новосибирск, 2018. С.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 14.01.08 – «Педиатрия (медицинские науки)» изучающих здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского и подросткового возраста, а также разрабатывающих методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней (п/п. 1, 2, 3,4, 9 области исследования).

**Декларация личного участия автора.** Изучение мировой научной литературы по теме исследования, оформлении заявки на финансовую поддержку в РГНФ, проведение клинического исследования подростков, набор биологического материала, анкетирование для выявления нарушений пищевого поведения, обработка и интерпретация полученных результатов, выполнение статистического анализа, подготовка публикаций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 275 источников, из которых 65 отечественных и 210 иностранных авторов. Научная работа изложена на 159 страницах машинописного текста, иллюстрирована 40 таблицами и 12 рисунками, включает 2 приложения. Исследование проведено при финансовой поддержке РГНФ, заявка № 15-06-10539 от 2015 года.

## 1 ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НЕДОНОШЕННОСТИ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Недоношенность и метаболический статус – общность генетической природы, универсальные механизмы повреждения недоношенного ребенка

На сегодняшний день описаны десятки причин рождения недоношенного ребенка, среди них – медицинские, социально-биологические, социально-психологические и т.д. [94; 113; 133; 207]. Но если все эти причины преждевременных родов достаточно хорошо изучены и описаны в отечественной и зарубежной литературе, то метаболическим причинам уделяется не так много внимания. С точки зрения пандемии хронических неинфекционных заболеваний, группой риска развития которых становятся дети, подростки и взрослые, родившиеся раньше срока, сегодня в мире встает вопрос об изучении общности генетических и метаболических предикторов развития данных заболеваний у матери и ребенка.

В популяционном национальном шведском исследовании в группе детей, родившихся за период с 1983 года по 2005 год (923 686 женщин), были получены полярные по отношению к обычному пониманию этой проблемы, результаты – матери, которые родили недоношенных или малых для гестационного возраста, детей имели в анамнезе более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, таких как, инфаркт, инсульт и сердечная недостаточность, причем этот риск повышался параллельно с уменьшением гестационного возраста, рожденных ими детей, или степени снижения роста их новорожденных детей. Это исследование показало, что сам феномен преждевременных родов или беременности, осложненной рождением маловесных детей, ассоциирован с метаболическим профилем матери, который впоследствии реализуется в повышении риска сердечно-сосудистых катастроф [90]. После получения этих данных о взаимосвязи преждевременных родов, рождения маловесных для срока гестации детей и повышенном риске отдаленных сердечно-сосудистых событий у матерей, заговорили с точки зрения единого механизма их развития у матери и ее детей, возможно, имеющего общую генетическую природу.

Широко известное голландское историческое исследование по воздействию голода матерей на здоровье плода в годы Великой Отечественной Войны показало, что воздействие голода в 1 триместре беременности приводило: у ребенка: атерогенный профиль липидов крови, более высокий ИМТ, повышенный риск ССЗ, диссоциация между ростом и массой тела, а



воздействие голода матери во 2 и 3 триместре беременности – вело к повышенному риску развития нарушений толерантности к глюкозе у рожденных ею детей [127].

В 2015 году С.L. Martin с соавторами опубликовали исследование, которое гласит о том, что рацион питания беременной женщины влияет на срок родов. Включено в исследование 3 143 беременных на сроке 26–29 недель, регистрировались особенности рациона беременных с помощью вопросника, в дальнейшем оценивалась связь между особенностями питания и преждевременными родами с помощью логистической регрессии. В результате были выявлены четыре рациона питания: 1) фрукты, овощи, нежирные молочные продукты, продукты с высоким содержанием клетчатки и витаминизированные каши, не жареные куриные и рыбные блюда, пшеничный хлеб; 2) фасоль, кукуруза, картофель фри, гамбургеры или чизбургеры, картофель белый, жареные куриные блюда, смешанные блюда, и мороженое; 3) зелень, салат из капусты, красное и обработанное мясо, кукурузный хлеб, цельное молоко, и витамин С-обогащенные напитки; 4) моллюски, пицца, соленые закуски и очищенное зерно. Увеличение шанса преждевременных родов было обнаружено для диеты, характеризующейся высоким потреблением зелени, салата из капусты, красного мяса, жареной курицы и рыбы, мясopодуkтов, кукурузного хлеба, яйца или яичного печенья, подливки, цельного молока, и напитков, богатых витамином С (ОШ=4,5; 95 % ДИ (1,07 - 2,24)) [194].

Еще одно интересное индийское исследование Pune Maternal Nutrition Study (PMNS) сообщает о том, что индийские дети меньше по весу, однако, имеют больше жира в составе своего тела по сравнению с европейскими младенцами. В данном исследовании две трети матерей имели дефицит витамина В12, дефицит фолатов был редким, а высокие концентрации гомоцистеина предсказывали рождение ребенка с ЗВРП. Наблюдение за этими детьми показало, что более высокий уровень материнской фолиевой кислоты во время беременности ассоциирован с более высоким содержанием жировой массы и резистентностью к инсулину в возрасте 6 лет у рожденных ими детей. Большинство детей с резистентностью к инсулину родились у матерей, у которых был дефицит витамина В12, и имели высокие концентрации фолатов. Таким образом, PMNS предполагает важную роль одноуглеродных элементов у матерей для метаболизма плода и программирования риска развития диабета. Это может быть связано с ролью метаболизма одноуглеродных компонентов в синтезе нуклеиновых кислот, геномной стабильностью и эпигенетической регуляцией функции генов [274].

В 2015 году в Польше было опубликовано исследование, которое подтвердило, что женщины, в рационе которых содержится большое количество коротко- и среднецепочечных жирных кислот, гораздо чаще рожают детей раньше срока или чаще у них рождаются дети в срок, но с малым весом по отношению к сроку гестации ( $p < 0,05$ ) [77]. В противовес предыдущему исследованию показано, что содержание в рационе ДПНЖК (длинноцепочечные жирные

кислоты) наоборот способствует донашиванию ребенка до соответствующего срока гестации, и нормальным весоростовым показателям новорожденного ребенка [258].

Исследовано ПП женщин детородного возраста ( $n = 2257$ ), которые лечились в клинике расстройств пищевого поведения центральной больницы Хельсинкского университета в течение 1995–2010 гг., а также исследованы последствия нарушений ПП для их потомства. Контрольную группу составили женщины без нарушений ПП и их новорожденные ( $n = 9028$ ). В первой группе, родивших с нервной анорексией ( $n = 302$ ), родивших с нервной булимией ( $n = 724$ ), родивших с другими расстройствами пищевого поведения ( $n = 52$ ), родивших из контрольной группы ( $n = 6319$ ). В результате получено, что женщины с нервной анорексией и с нервной булимией, рождали младенцев с более низким весом при рождении, чем в группе контроля, а женщины с другими расстройствами пищевого поведения, наоборот, рождали более крупных младенцев по сравнению с контрольной группой. Материнская нервная анорексия ассоциирована с анемией у новорожденного, с задержкой внутриутробного развития плода, с преждевременными и стремительными родами, с малым весом для гестационного возраста, низким весом при рождении и перинатальной смертью. Материнская нервная булимия ассоциирована так же с преждевременными родами, с очень низким показателем Апгар на 1 мин. Другие расстройства ПП у матерей положительно ассоциировались с материнской гипертензией, затяжными родами и рождением детей, крупновесных для гестационного возраста [214].

Активно исследуются беременные женщины, на предмет наличия отклонений в их нутритивном статусе (беременность и ожирение, беременность и дефицит массы тела) [263]. Учеными из Канады был проведен крупный мета-анализ, включающий обзор результатов семидесяти восьми исследований, объединивший данные об 1 025 794 беременных женщин, и показавший, что для беременных, имеющих дефицит массы тела, характерен высокий риск рождения как недоношенного ребенка (ОШ = 1,29; 95% ДИ (1,15–1,46)), так детей с

Еще одно исследование в Гане, в 2015 году на примере 1 000 беременных женщин, показало, что женщины с ожирением имели двукратное увеличение риска для кесарева сечения (ОШ = 2,2; 95 % ДИ (1,21–4,02)) и более чем в шесть раз высокий риск для гестационной АГ (ОШ = 6,2; 95 % ДИ (2,90–13,13)) и затем для хронической АГ (ОШ = 6,00; 95 % ДИ (1,40–Младенцы у женщин с избыточным весом или ожирением, чаще рождались с макросомией (ОШ = 2,37; 95 % ДИ (1,13–4,97)) [195].

Проспективное исследование, проведенное канадскими учеными в 2013 году на когорте беременных женщин, показало взаимосвязь между липидным профилем матери и низкой массой тела при рождении. Обследовано 5 337 беременных, на сроке гестации от 24 до 26

недель, а также 323 новорожденных с НМТ при рождении и 671 новорожденный с соответствующим норме физическим развитием. Всем обследованным определен липидный профиль, (ЛПВП, ЛПНП, аполипопротеина apoC-II, аполипопротеина A-I). Результаты показали, что женщины, родившие детей с низкой массой тела к сроку гестации имели более высокую концентрацию ЛПВП (ОШ = 2,8; 95 % ДИ (1,7–4,5)) и аполипопротеина A-I (ОШ = 3,1; 95 % ДИ (1,9–5,0)) в сыворотке крови. Авторами сделан вывод о том, что высокое содержание ЛПВП и аполипопротеина A-I у матери может ухудшать плацентарный транспорт ЛПВП и приводить к ухудшению усвоения холестерина плодом [196].

В 2014 году в Нидерландах исследовалось 189 беременных женщин с поликистозом яичников (синдром поликистозных яичников (СПКЯ)) является распространенным расстройством эндокринной системы и характеризуется резистентностью к инсулину и гиперандрогенией). Взаимодействие этих факторов может привести к увеличению рисков выкидыша и осложнений беременности, таких как гестационный сахарный диабет. Группу контроля составили беременные женщины без таковой патологии. Было показано, что гестационный сахарный диабет развивается достоверно чаще у лиц с синдромом поликистозных яичников (ОШ = 0,87; ДИ (0,81–0,93)), а также у матерей с гестационным сахарным диабетом и СПКЯ на 7 % чаще регистрировались преждевременные роды [203].

Еще одно исследование, проведенное в Австралии в 2015 году также зафиксировало взаимосвязь неблагоприятного метаболического профиля матери при СПКЯ и риска преждевременных родов у них (ОШ = 1,74; 95 % ДИ (1,53–1,98)), также в данном исследовании были проанализированы и другие исходы беременности при СПКЯ – перинатальная смертность % по сравнению с 0,7 %, ОШ = 1,49; 95 % ДИ (1,02–2,18)), более длительная послеродовая госпитализация (14,1 % по сравнению с 7,9 %, ОШ = 1,21; 95 % ДИ (1,05–1,40)), более частое наличие врожденных аномалий (6,3 % по сравнению с 4,9 %, ОШ = 1,20; 95 % ДИ (1,03–1,40)), сердечно-сосудистой патологии (1,5 % по сравнению с 1,0 %, ОШ = 1,37; 95 % ДИ (1,01–1,87)), врожденных урогенитальных дефектов (2,0 % по сравнению с 1,4 %, ОШ = 1,36; 95 % ДИ (1,03–)). У матерей с СПКЯ регистрировался повышенный риск увеличения случаев госпитализации для их потомства, по причине нарушения обмена веществ (7,9 % по сравнению с 5,3 %; ОШ = 1,43; 95 % ДИ (1,26–1,65)), расстройств нервной системы (9,4 % по сравнению с 6,9 %; ОШ = 1,17; 95 % ДИ (1,03–1,33)) и астмы (6,9 % по сравнению с 4,9 %; ОШ = 1,32; 95 % ДИ (1,13–1,54)) [240].

Женщины с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом имеют высокое сывороточное содержание зонулина (белок гаптоглобиновой группы, который вырабатывается печенью и эпителиальными клетками кишечника, является главным модулятором тесных белковых соединений в межклеточном пространстве), связанное с

тяжелыми нарушениями менструального цикла и инсулинорезистентностью, а все это в свою очередь способствует преждевременным родам [240]. Исследователи из США и Китая выявили высокий уровень зонулина при сахарном диабете 2 типа, нарушении толерантности к глюкозе, сывороточный уровень зонулина положительно коррелировал с индексом массы тела, соотношением окружность талии/окружность бедер, уровнями триглицеридов, общего холестерина, гликированного гемоглобина (HbA1c), фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина 6, индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR) [108].

Еще одно исследование, из Индии, также показывает взаимосвязи высокого содержания зонулина с различными показателями метаболического воспаления (уровни гликемии натощак, триацилглицеридов, фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина 6, гликированного гемоглобина) при сахарном диабете 2 типа [164]. Таким образом, зонулин является универсальным регулятором различных метаболических процессов в организме человека, и поэтому, нельзя исключить его роль в патогенезе преждевременных родов.

Люди, с ожирением, также имеют высокий уровень зонулина, ассоциированный с показателями индекса массы тела, инсулина, триглицеридов, мочевой кислоты, интерлейкина 6

В 2014 году ученые из Лондона опубликовали исследование об ассоциации обмена мочевой кислоты с преждевременными родами и рождением малого для гестационного возраста ребенком. Обследованы 438 женщин на предмет метаболизма мочевой кислоты (метаболиты в моче) в конце первого триместра, и выявлено: снижение мочевой кислоты (ОШ = 0,18; 95% ДИ (0,04–0,60)), тирозина (ОШ = 0,27; 95% ДИ (0,08–0,81)), триметиламина (ОШ = 0,14; 95% ДИ (0,04–0,40)) в моче у этих женщин ассоциировано с преждевременными родами у них, а увеличение мочевого лизина так же ассоциировалось с преждевременными родами (ОШ = 2,79; 95% ДИ (1,20–6,98)). Снижение выше описанных метаболитов мочевой кислоты обратно пропорционально инсулинемии у этих женщин. При снижении мочевой кислоты, тирозина, триметиламина наблюдается гиперинсулинемия в сыворотке крови исследуемых. Кроме того, было отмечено, что увеличение N-ацетил-гликопротеина в моче положительно коррелировало с ИМТ и ожирением у данных женщин (ОШ = 5,84; 95% ДИ (1,44–39,50)) [266]. Таким образом, метаболиты мочевой кислоты могут являться ранними маркерами преждевременно закончившейся беременности.

Китайские ученые в 2014 году изучили взаимосвязь гипергликемии у матери до и вовремя беременности с частотой преждевременных родов. Женщины (n = 383) разделены на три группы, первая группа включала в себя женщин с установленным диагнозом СД 1 или СД 2, вторая – с легким гестационным сахарным диабетом, третья – с тяжелым гестационным сахарным диабетом. У женщин оценивались: эпизоды гипергликемии до беременности, а также

уровни глюкозы по итогам ПГТТ во втором и третьем триместрах беременности. Случаи преждевременных родов, пребывания ребенка в отделении интенсивной терапии и преэклампсии, регистрировались чаще в первой и третьей группах, по сравнению с группой женщин с легким гестационным сахарным диабетом ( $p < 0,05$ ). Дородовые случаи гипергликемии являлись маркерами преждевременных родов (ОШ = 1,19; 95 % ДИ (1,08– 1,31); беременности так же явилось предиктором преждевременных родов (ОШ = 1,23; 95 % ДИ (1,03–1,47);  $p = 0,025$ ). Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие нарушений углеводного обмена, как до, так и во время беременности, увеличивает вероятность рождения недоношенного ребенка, и чем выраженнее эти нарушения, тем данная вероятность выше [81].

В Бостоне в 2014 году, опубликовано исследование, доказывающие, что преждевременные роды являются фактором риска развития сахарного диабета 2 типа у женщин, родивших преждевременно. Проанализированы истории болезни 5 162 женщин, в анамнезе у них были преждевременные роды и гестационных сахарный диабет, и у 3 261 женщины в последующем был установлен диагноз СД 2 типа, а среди женщин без ГСД, СД 2 при наличии преждевременных родов регистрировался чаще (ОШ = 1,17; 95% ДИ (1,07–1,28)). Наличие преждевременных родов в 2-кратном размере увеличивает риск развития у женщин СД 2 типа (ОШ = 2,17; 95 % ДИ (1,11–1,31)). Причем, гестационный возраст менее 32 недель ассоциирован с наибольшим риском развития СД 2 типа у матерей после родов (ОШ = 1,27; ДИ (1,06–1,51)) [219].

Таким образом, показано, что наличие в анамнезе факта преждевременных родов способствует высокому риску развития СД 2 типа у женщин, не зависимо от того, сопровождалась ли их беременность ГСД. Возвращаясь к тому, что было описано в начале данного раздела, действительно, сегодня приходится задумываться об общности генетической природы преждевременного рождения ребенка и метаболических нарушений у его матери, недоношенности и ее отдаленных метаболических нарушений у людей, которые формируют классический «порочный круг» и объединяют патофизиологию метаболических нарушений у взрослых и их потомства.

Механизмы, лежащие в основе онтогенетической альтерации недоношенного ребенка, можно условно разделить на морфологические, генетические, эпигенетические (протеомные) и психосоциальные [259].

Описаны многие и стойкие, необратимые последствия, недоношенности и задержки внутриутробного развития плода [18; 62; 133; 146; 184; 188; 192; 201], что обуславливает необходимость изучения механизмов, из-за которых сохраняется и реализуется память об этих неблагоприятных событиях антенатального периода на протяжении последующих лет жизни.

Во-первых, в процессе патологического антенатального периода происходит необратимое нарушение экспрессии генов [97], что сопровождается стойким изменением активности ферментов, в дополнение к этому, снижается экспрессия генов, ответственных за соматическую репарацию.

Во-вторых, степень и характер алиментарного обеспечения в раннем онтогенезе приводит к необратимому уменьшению количества клеток [271], при этом клеточный дефицит связан напрямую с функциональными нарушениями, примером является взаимосвязь уменьшения количества бета-клеток поджелудочной железы со сниженной способностью к секреции инсулина [190].

Еще одним примером, может стать уменьшение количества нефронов в почках, что в свою очередь, предрасполагает в дальнейшем к развитию артериальной гипертензии [191]. Вместе с участием клеточных механизмов, память о неблагоприятных событиях в антенатальном периоде (антенатальный стресс) может реализоваться через стойкие и необратимые изменения структуры внутренних органов, показано, на экспериментальных животных - дефицит белка не только приводит к уменьшению бета-клеток поджелудочной железы, но и сопровождается снижением васкуляризации островкового аппарата, что еще больше усугубляет дефицит секреции инсулина [120; 223].

Антенатальный стресс ведет также к необратимым последствиям через ряд промежуточных механизмов, в частности, за счет гормональных механизмов. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что мембранные рецепторы пластичны в критические периоды созревания, и их структура может необратимо нарушаться [117; 259]. Воздействие на мембранные рецепторы гормонов в физиологических концентрациях способствует созреванию этих рецепторов, в то время как воздействие иных, сходных по своей структуре гормонов, которые способны связываться с данными рецепторами, может приводить к необратимому нарушению их чувствительности [178]. Антенатальный стресс приводит к снижению выработки ряда гормонов и гормоноподобных веществ, имеющих принципиальное значение для нормального процесса роста и развития [121].

Количество и глубина отрицательных влияний, которые получает плод, в подавляющем большинстве случаев, имеют клинически скрытый характер в антенатальном и интранатальном периодах, и создают в итоге суммарную альтерацию онтогенеза. Следствием становится изменение продолжительности и качества последующей жизни. Альтерация перинатального периода неминуемо влечет за собой изменение всего жизненного цикла, прежде всего его сокращение.

Антенатальный стресс, приводящий к преждевременным родам, одновременно с этим влечет за собой замедление скорости роста. С одной стороны - в критических условиях – это

способствует выживанию плода за счет снижения скорости метаболизма. Этот процесс связан с перераспределением кровообращения, при котором преимущественное обеспечение получают жизненно важные органы и ткани, прежде всего это головной мозг [9]. Данный эффект обеспечивает решение кратковременных тактических задач и направлен сугубо на выживание, цена его может быть весьма высока за счет отдаленных последствий – нарушение тканевого роста, дифференцировки и тканевой регрессии.

Степень функциональных нарушений, связанных с описанными выше морфологическими повреждениями, во многом зависит стрессорных воздействий в будущем, максимальный эффект которых, приходится на периоды активного роста и тканевого ремоделирования. Таким образом, интегральным показателем «качества» онтогенеза является масса тела (МТ) при рождении. Считается, что антенатальный алиментарный дефицит может быть связан и с более быстрым прогрессированием процессов старения [122; 173].

## 1.2 Физическое развитие подростков, родившихся недоношенными

Анализ мировых исследований по теме недоношенности и ее отдаленных последствий свидетельствует о росте количества исследований (в том числе, эпидемиологических) в течение последних 5 лет, посвященных обозначенной тематике [205].

В одном из обзоров описывались многочисленные исследования из разных стран, которые подтверждали, что дети, подростки и взрослые люди, родившиеся недоношенными, независимо от пола, имели более низкий рост по сравнению с их сверстниками, родившимися в срок [93].

Такая пандемия как ожирение также ассоциирована с преждевременным рождением, что находит свое подтверждение в крупных эпидемиологических мета-аналитических исследованиях [189; 205].

Одно из масштабных исследований, проведенное в Чили в 2008 году, описывает анализ перинатальных факторов риска развития ожирения у детей в возрасте 6–8 лет на многотысячной выборке (153 536 детей). Показан высокий риск развития ожирения у детей в зависимости от срока гестации (рождение раньше срока), пола (мальчики), и массоростовых показателей при рождении (малые для гестационного возраста, причем для массы получено более высокое отношение шансов). Выявлено, что риск реализации ожирения увеличивается при рождении ребенка менее 50 см (ОШ = 1,33; 95% ДИ (1,26–1,40)), нормальный срок гестации снижал риск развития ожирения (ОШ = 0,84; 95% ДИ (0,79–0,88)), а недоношенность увеличивала этот риск (ОШ = 0,83; 95% ДИ = (0,81–0,89)) [82].

В Нидерландах обследованы пациенты в возрасте девятнадцати лет, родившиеся на сроке гестации менее 32 недель, показано, что вес и рост таких людей были ниже, чем у группы сравнения (родившиеся доношенными), а окружность талии достоверно выше ( $p < 0,0001$ ) [151].

Еще несколько исследований демонстрируют, что недоношенные дети, благодаря особой нутритивной поддержке, с одной стороны могут достигать соответствующих возрасту показателей когнитивного развития, а с другой стороны, имеют повышенную массу тела [139; 209].

### 1.3 Пищевое поведение у подростков, родившихся недоношенными

#### 1.3.1 Пищевое поведение: определение, типы, регуляция, методы исследования

Пищевое поведение – это собирательный термин, который используется для обозначения различных компонентов поведения, принимающих участие в нормальном процессе приема пищи. Сюда входят подготовительные модели поведения – поиск пищи, фактическое потребление пищи и большое число физиологических процессов, участвующих в утилизации съедено. Пищевое поведение – это совокупность форм поведения человека; оценивается как гармоничное или отклоняющееся в зависимости от разных причин: количественных показателей питания, темпа (скорости) приема пищи; от побуждающих причин и отношения к приему пищи [29]. Это образ жизни и порядок действий в отношении к питанию: выбор, поиск, потребление пищи с учетом ее сенсорных, регуляторных и других свойств – для получения психологического комфорта, восполнения энергетических материалов, а также режим питания, вкусовые, диетические, семейные и другие предпочтения [10]. Нарушение пищевого поведения характеризуется низкой чувствительностью к внутренним сигналам насыщения, высокой отзывчивостью на внешние стимулы пищи (вкус, запах), предпочтением высококалорийных продуктов [102; 114; 234].

**Типы нарушений пищевого поведения.** Пищевое поведение, связанное с риском избыточной прибавки в массе тела, объясняют три теории: психосоматическая теория, теория внешнего эффекта и теория ограничения [19; 95]. Психосоматическая теория базируется на эмоциональном приеме пищи (еда в ответ на отрицательные эмоции, такие как депрессия и уныние), как атипичная реакция на стресс. Теория внешних эффектов рассматривает прием пищи как ответ на связанные с едой раздражители, такие как зрительное восприятие, запах и вкус пищи, независимо от внутреннего состояния голода и сытости. Теория сдержанности



фокусирует внимание на возможных психологических побочных эффектах диеты, конкретно, эффект расторможенности: переедание во время диеты, когда волевое решение есть меньше, чем хотелось бы, прекращается [85].

Таким образом, сегодня выделяют следующие типы нарушения ПП: эмоциогенное, экстернальное и ограничительное.

Эмоциогенное ПП характеризуется приемом пищи на фоне стресса или эмоционального дискомфорта, и по данным отечественных исследователей составляет 25–43 % и превалирует у женщин. В структуре эмоциогенного пищевого поведения выделяют перманентное эмоциогенное ПП, компульсивное ПП, синдром ночной еды и сезонно-аффективные расстройства [46]. Эмоциогенное пищевое поведение или гиперфагическая реакция на стресс, эмоциональное переедание, по данным Т.Г. Вознесенской, встречается у 60 % пациентов с ожирением. В литературе этот вид переедания образно называют «пищевым пьянством» [37]. При эмоциогенном типе ПП определяющим является повышение аппетита на фоне эмоций, эмоционального дискомфорта. Стимулом к приему пищи становится не чувство голода, а плохое настроение, тревожность, беспокойство, раздражение, подавленность, разочарование, одиночество, скука. Для людей с избыточной массой тела, согласно психосоматической теории, характерным является повышенное потребление высококалорийной пищи при эмоциональном дискомфорте [206], в то время как для людей с нормальной массой тела характерно снижение, сокращение чувства голода в ответ на отрицательные эмоции [242]. Исследования свидетельствуют, что избыточный прием пищи связан как с отрицательными, так и с положительными эмоциями, но переедание больше выражено на фоне отрицательных эмоций. Есть доказательства, что человек с эмоциогенным нарушением ПП употребляет больше сладкой пищи, чем соленой [131].

При экстернальном ПП прием пищи провоцируется внешними раздражителями – внешний вид еды, ее запах, реклама продуктов питания и т.д. Повышенная реакция не на внутренние, биологические сигналы, побуждающие к приему пищи, такие как наполненность желудка, его моторика, уровень глюкозы и свободных жирных кислот в крови, а на внешние стимулы от рекламы пищевых продуктов, накрытого стола, человека, принимающего пищу. Пациенты с ожирением, имеющие экстернальный тип ПП, едят всегда, когда пища им доступна, их аппетит не зависит от времени последнего приема пищи. Определяющее значение при экстернальном типе ПП имеет доступность продуктов. Именно этот тип ПП объясняет дополнительные перекусы, покупку излишнего количества продуктов, переедание «за компанию», в гостях [237]. У большинства пациентов с ожирением, по результатам имеет место экстернальный тип ПП [37]. Исследования у взрослых свидетельствуют, что у людей с нормальной массой тела повышенная реакция на внешние пищевые стимулы встречается

только в состоянии голода и степень ее напрямую зависит от интервала между приемами пищи, количества и состава продуктов. Подобная закономерность у пациентов с ожирением отсутствует. Повышенную реакцию на внешние сигналы к приему пищи объясняют не только увеличением аппетита пациента, но и снижением и замедлением чувства насыщения. Ощущение насыщения у людей с ожирением задерживается. Этот вид нарушения ПП составляет на сегодня 35–81 % и, по предположению ряда авторов, характерен для лиц старше 50 лет и мужчин в сравнении с остальными [44].

Для ограничительного типа ПП характерны, беспорядочные, непоследовательные эпизоды самоограничения приема пищи, которые регулярно нарушаются пациентом, что приводит к декомпенсации в вегетативной и психической сферах [8]. Данный тип ПП характерен для лиц молодого возраста, чаще женщин, что вероятно, связано с желанием иметь привлекательную внешность и сохранять активность в культурно-социальной среде [46; 57]. Ограничительный тип нарушения пищевого поведения – это ответ на бессистемные, строгие диеты и периоды длительного ограничения. Исследования показывают, что периоды длительного ограничения сменяются резкими срывами и перееданием, которые приводят к прогрессивному набору массы тела [243]. Эмоциональный дискомфорт, который возникает во время применения строгих ограничений, называют «диетической депрессией». Доказано, что на фоне диетотерапии возникает целый ряд эмоциональных изменений: удрученность, чувство внутреннего напряжения, усталость, повышенная раздражительность и утомляемость, враждебность и агрессивность, тревожность, сниженное настроение [37]. Такие состояния приводят к отказу от дальнейшего соблюдения диеты и к прогрессивному набору веса. После таких эпизодов у больных ожирением формируются: снижение самооценки, чувство вины, неверие в возможность излечения. Особую сложность вызывают те пациенты, которые «срываются» в ответ на стрессовую ситуацию, для них пища является релаксирующим фактором, они привыкли справляться со своим эмоциональным дискомфортом с помощью внеочередного дополнительного приема пищи. В 100 % случаев у лиц с ожирением при применении изолированной диетотерапии возникают симптомы «диетической депрессии» в той или иной степени выраженности [37]. Около 30 % больных с ожирением отказываются от терапии из-за выраженных форм нарушения пищевого поведения, которые в сочетании с эмоциональным дискомфортом впервые возникают на фоне диетотерапии [37].

**Биологическая регуляция пищевого поведения.** Регуляция аппетита и энергетического гомеостаза в организме является сложной и комплексной физиологической системой, которая обеспечивает баланс между поступлением и расходом энергии. Существуют два основных отдела, участвующих в поддержании этого гомеостаза – центральный и

периферический. Первый из них локализуется в гипоталамусе, а второй – в эндокринных структурах поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и жировой ткани.

Основные центры насыщения и голода находятся в гипоталамусе и соответствующих им областях в коре больших полушарий и лимбической системе. Гипоталамусу отведена роль ключевого звена в формировании пищевой мотивации, управления всеми основными гомеостатическими процессами, а также системой, контролирующей постоянство массы тела – липостатом [37; 233]. Доказано, что в формировании чувства голода участвуют несколько подкорковых ядер, аркуатное ядро и паравентрикулярные ядра, латеральная гипоталамическая область и ядро солитарного тракта, которые являются местом синтеза и рецепции как орексигенных, так и анорексигенных факторов, которым определена важная роль в регуляции массы тела [3]. Благодаря наличию нейрональных взаимосвязей между отдельными ядрами, а также проекций нервных волокон в другие регионы мозга гипоталамус интегрирует информацию, которая поступает из мозговых структур, периферического кровотока и желудочно-кишечного тракта, тем самым обеспечивает равновесие между потреблением энергии и ее расходом [54]. Усилению аппетита в период голодания способствует преобладание активности вентролатерального гипоталамуса, и, наоборот, при стимуляции вентромедиальных ядер (в процессе приема пищи) происходит торможение нейронов вентролатеральных ядер гипоталамуса и снижается аппетит [30]. Нейроны дугообразных ядер экспрессируют рецепторы ко многим нейромедиаторам и гормонам, участвующим в регуляции энергообмена и аппетита. В дугообразных ядрах гипоталамуса содержатся два пула нейронов. Один пул нейронов продуцирует проопиомеланокортин и кокаин-амфетаминрегулируемый транскрипт, подавляет процессы потребления пищи, обладает катаболическим эффектом; в то время как другой пул клеток, продуцирующий нейропептид Y и агути-подобный белок, стимулируют прием пищи, таким образом, оказывая анаболическое воздействие. Обе группы нейронов связаны с вентромедиальными ядрами, паравентрикулярными ядрами, дорсомедиальной, латеральной и перифорникальной областью гипоталамуса, где содержатся нейроны второго порядка [30; 54]. Продолжает изучаться роль гуморальной регуляции пищевого поведения. Эмоционально-поведенческие аспекты приема пищи контролируются центрами, находящимися в миндалине, а также в кортикальной части лимбической системы. Ожирение связано с гиперактивностью подкорковых структур (полосатого тела, гипоталамуса, миндалевидного тела, гиппокампа) в ответ на пищевые стимулы. Повышенная чувствительность к вкусовым свойствам продуктов может быть фактором риска для гиперфагии и ожирения [233]. Синтез, секреция, метаболизм и взаимодействие биологически активных субстанций и определяют особенности пищевого поведения, энерготраты организма, скорость метаболических процессов, стабильность массы тела. Нарушения любого звена

сложной цепи регуляции могут приводить к нарушениям пищевого поведения и энерготрат организма и, таким образом, к увеличению массы тела и развитию ожирения [74].

Среди периферических факторов в регуляции энергетического гомеостаза ведущую роль играют две основные группы гормонов, участвующих в регуляции ПП: оказывающие *орексигенный* эффект – норадреналин ( $\alpha$ 2-рецепторы), нейропептид Y,  $\beta$ -эндорфин, соматолиберин, галанин, грелин, соматостатин и обладающие *анорексигенным* действием – норадреналин ( $\alpha$ 2-,  $\beta$ 2-рецепторы), серотонин, холецистокинин, меланоцитстимулирующий гормон, кортиколиберин, лептин, энтеростатин, тиреолиберин, глюкагон, вазопрессин, бомбезин [74; 233].

Лептин и инсулин известны как долгосрочные сигналы, краткосрочными сигналами, которые информируют о состоянии насыщения, называют гормоны желудочно–кишечного тракта: глюкагон, холецистокинин и глюкагонподобный пептид-1 [3; 233], известно более 20 гастроинтестинальных гормонов и перечень их расширяется [30]. Рецепторы к инсулину и лептину находятся в лимбической системе (гиппокампе, миндалинах, латеральной гипоталамической зоне), в черной субстанции. Инсулин способен повышать синаптическую активность транспортера обратного захвата допамина, что приводит к быстрому клиренсу допамина в синапсах, что в свою очередь ведет к уменьшению значимости пищи как вознаграждающего стимула [54]. На данный момент нет достоверных данных о связи инсулина и определенного типа нарушения ПП, однако исследования демонстрируют наличие гиперинсулинемии у 18–20 % лиц, а также инсулинорезистентность у 73–75 % на фоне того или иного нарушения ПП.

Лептин обеспечивает афферентную сигнализацию в ЦНС о количестве жировой ткани, участвует в регуляции гомеостаза жирных кислот и предотвращении накопления в периферических тканях жира (липидов). Лептин, секретлируемый адипоцитами, через ствол мозга, гипоталамус и лимбическую систему регулирует пищевое поведение: подавляет аппетит, снижает потребность в пище и увеличивает расход энергии [30; 153; 154]. Концентрация лептина в крови напрямую зависит от количества жировой ткани в организме. У пациентов с ожирением наблюдается избыточная секреция лептина, для них характерна устойчивость к эндогенному лептину. Лептин, несмотря на повышенную концентрацию в крови, в силу каких-то причин или не попадает в ЦНС, или из-за мутации в рецепторе не способен вызвать нормальный клеточный ответ. В результате отсутствует сигнализация в центре насыщения – гипоталамусе, наблюдается лептинорезистентность [30]. Уровень лептина коррелирует с запасами жировых депо, более крупные жировые клетки содержат гораздо большее количество гормона, чем мелкие адипоциты. Лептин является индикатором энергетических запасов, и медиатором энергетического баланса [88]. Секреция лептина, непостоянна, пик ее приходится

примерно на двенадцать часов дня, а минимальный уровень отмечается в 22:00–03:00 [54]. Лептин проникает через гематоэнцефалический барьер путём облегченной диффузии, взаимодействует с рецепторами в паравентрикулярном и дугообразном ядрах гипоталамуса, таким образом сигнализируя в гипоталамус о необходимости изменять пищевое поведение (увеличивать или уменьшать количество потребляемой пищи). Уменьшение массы жировой ткани и выработки лептина приводит к компенсаторному повышению чувства голода и снижению расхода энергии [88]. Помимо данных центральных эффектов, его рецепторы экспрессируются в различных периферических тканях и органах, в том числе в адипоцитах [180].

Лептинорезистентность считается ключевым фактором риска ожирения [180]. Одна из форм моногенного ожирения, такая как врожденный дефицит лептина лишь подтверждает его важную роль в регуляции питания. Дети, появившиеся на свет с врожденным дефицитом лептина, сначала имеют нормальный вес при рождении, но уже на первых месяцах жизни демонстрируют повышенный аппетит, что приводит к быстрому набору массы тела. Им присуща полифагия с проявлением агрессии при попытке ограничить питание и ранняя выраженная гиперинсулинемия, сопровождающаяся развитием сахарного диабета 2 типа нередко на третьем-четвертом десятке жизни [65]. У людей, страдающих нервной анорексией, концентрация лептина в плазме значительно снижена и коррелирует с индексом массы тела и массой телесного жира. В период восстановления веса у лиц с анорексией наблюдается увеличение концентрации лептина [42].

В регуляции аппетита важная роль принадлежит и гормону пептидной природы – грелину, который секретируется специфическими клетками слизистой оболочки дна желудка. Принимает участие в стимуляции потребления пищи. Его секреция резко увеличивается перед приемом пищи и снижается после еды; в ночное время отмечается максимальный пик секреции грелина. Высокая концентрация грелина в крови усиливает аппетит, отвечает за появление чувства голода, увеличивает количество и продолжительность приема пищи [105; 153]. Формирование чувства голода связано с воздействием грелина на гипоталамус.

Грелин был открыт как гормон-пептид, который мощно стимулирует высвобождение гормона роста из передней доли гипофиза. Впоследствии было установлено, что грелин, а также ряд других гормонов, оказывает существенное влияние на аппетит. Грелин стимулирует потребление пищи у человека и активно участвует в регуляции энергетического гомеостаза [145; 146; 234]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия обратно коррелирует с концентрацией грелина, который может являться частью механизма обратной связи, посредством которого регулируется вес тела [213]. У взрослых и детей с синдромом Прадера-Вилли отмечается гипергрелинемия, которая может быть одной из причин гиперфагии [106].

Повышение концентрации грелина приводит к активации ферментов, отвечающих за отложения жира, способствует уменьшению потребления имеющихся жировых отложений. Стоит отметить, что грелин не просто повышает аппетит, но и активирует гены, кодирующие запуск процесса образования жировой ткани, тем самым приводя к развитию ожирения [65]. Имеется ряд данных, свидетельствующих о прямой корреляции увеличения уровня грелина и степени выраженности эмоциогенного ПП. Лица с экстернальным ПП имеют более высокие значения уровня лептина, как при нормальной, так и при избыточной массе тела [60]. Однако для детской группы представлены данные о достоверном повышении данного показателя у детей с ограничительным ПП, в сравнении с экстернальным и эмоциогенным типом ПП [25].

По результатам отечественного исследования [53] по изучению роли гормонов и типов ПП у взрослых отмечено повышенное содержание лептина и грелина и сниженное содержание серотонина при всех трех патологических типах ПП. Наиболее высокое содержание лептина выявлено при экстернальном типе ПП, но, несмотря на заметную разницу между уровнем грелина и лептина, они оба повышены относительно нормы, то есть происходит нарушение реципрокных отношений. Максимальный уровень грелина отмечался при ограничительном ПП.

Адипонектин подобно лептину секретируется адипоцитами, но при увеличении веса его уровень снижается. Эффект адипонектина проявляется в повышении чувствительности к инсулину. При ожирении и сахарном диабете 2 типа его концентрация снижена [212]. Уровень адипонектина у новорожденных в пуповинной крови много выше материнского и положительно коррелирует с весом при рождении, при этом уровень адипонектина у новорожденных с задержкой внутриутробного развития ниже по сравнению с детьми, соответствующими сроку гестации [70]. К возрасту одного года уже имеется обратная отрицательная взаимосвязь между уровнем адипонектина и весом [111]. Роль адипонектина у взрослых и подростков в пищевом поведении изучалась лишь только на примере такого расстройства ПП, как нервная анорексия. При нервной анорексии регистрируется гиперадипонектинемия, которая может быть проявлением нарушения механизма отрицательной обратной связи и/или повышенной чувствительности к инсулину [160].

Среди инкретиновых гормонов наибольший интерес представляют глюкагоноподобный пептид – 1 (ГПП-1), глюкагоноподобный пептид – 2 (ГПП-2) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП). Наиболее изученным гормоном в настоящее время является ГПП-1. Он усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона, а также обладает рядом внепанкреатических эффектов (регуляция моторики желудка, снижение аппетита и др.). Эффекты ГИП и ГПП-2 остаются не до конца изученными [63]. ГПП-1 и ГПП-2 продуцируются в соотношении 1:1 энтероэндокринными К-клетками. Они

секретируется в воротную вену в ответ на попадание глюкозы, жирных кислот, клетчатки в просвет кишечника.

Обнаружение рецепторов к ГИП на поверхности адипоцитов позволило предположить наличие у ГИП эффектов, связанных с жировым обменом. Существует несколько доказательств участия ГИП в липидном обмене. Первое – употребление жиров в большей степени стимулирует секрецию ГИП, чем прием углеводов и белков. Второе – диета с высоким содержанием жиров приводит к гиперплазии К-клеток, повышению экспрессии гена ГИП и увеличению его концентрации в кровотоке. Активация рецептора к ГИП на поверхности адипоцита приводит к анаболическим эффектам, в том числе усилению утилизации глюкозы тканями, увеличению активности липопротеинлипазы, синтезу свободных жирных кислот [12; 126].

Уровень ГИП выше у лиц с индексом массы тела (ИМТ) более 35 кг/м<sup>2</sup> натошак, аналогично постпрандиальный подъем ГИП выше у лиц с наличием инсулинорезистентности по сравнению со здоровыми [12]. ГПП-1 и ГИП – основные инкретины, которые вносят наибольший вклад в стимуляцию постпрандиальной секреции инсулина. При различных типах нарушения ПП, ожирении, определяется снижение уровня ГПП-1. Кроме того, выявлено снижение концентрации ГПП-1 у лиц с нарушением толерантности к глюкозе без ожирения [48]. У девочек-подростков с ожирением и анорексией уровень ГПП-1 ниже, чем у здоровых сверстниц, постпрандиальный пик ГПП-1 у здоровых девушек также выше [264].

Эндокринные клетки тонкого кишечника секретируют в плазму крови пептид YY (РYY), обладающий тормозным эффектом на нейроны дугового ядра в гипоталамусе, которые синтезируют нейропептид Y. Торможение секреции нейропептида Y активирует нейроны, синтезирующие пропiomеланокортин, в результате чего наступает насыщение. Медленный прием пищи дает более высокий постпрандиальный подъем анорексигенных пептидов (РYY и ГПП-1) [124]. У новорожденных в пуповинной крови уровень РYY значительно выше показателей взрослых. Пептид РYY, гормональный пептид с мощным ингибирующим действием на желудочную секрецию и моторику желудочно-кишечного тракта может иметь важное значение в адаптации новорожденного к энтеральному питанию [130].

Важная роль в формировании нормального энергетического гомеостаза отводится серотонину. Данный моноамин осуществляет регуляцию периферического симпатического термогенеза, в связи с чем предполагается его возможность участия в регуляции расхода энергии у больных с ожирением [3]. Доказано повышение уровня серотонина после употребления пищи, богатой белками или углеводами, что связано с прохождением через гематоэнцефалический барьер предшественника серотонина – аминокислоты триптофана [37]. Вслед за потреблением повышенных количеств легкоусвояемой высокоуглеводной пищи в

крови возрастает уровень глюкозы, что ведет к повышению концентрации инсулина в крови. В условиях гиперинсулинемии усиливается синтез серотонина, который является нейромедиатором мозга, участвует в формировании насыщения и эмоционального комфорта. Потребление высокоуглеводной пищи рассматривается как своеобразный механизм, позволяющий стимулировать недостаточную активность серотонинергических систем мозга. Таким образом, высокоуглеводную пищу можно назвать «лекарством», эмпирически найденным больными: оно помогает им достичь эмоционального комфорта, избавившись от состояния тревоги, угнетенности, раздражения и плохого настроения, приносит успокоение, ощущение сытости, покоя, радости [37].

Эндорфины синтезируются в гипофизе, надпочечниках, яичниках, семенниках, поджелудочной железе. Дефицит эндорфинов приводит к депрессии, пролонгированию стресса, к развитию ожирения, СД 2 типа, реализуются генетически детерминированные патологические пристрастия (алкоголизм, наркомания, «пищевое пьянство»). Подобный эффект оказывает дефицит энкефалинов (нейропептиды с морфиноподобным действием, трансмиттеры удовольствия) [8; 84]. Для детей с гиперфагией нужна еда, не как источник энергии, а как источник эндорфинов, которые вырабатываются в ответ на прием пищи, таким образом, они получают эмоциональный комфорт и удовольствие, это дало основание ВОЗ урвать наркотическую зависимость с пищевой [12].

Установлено, что пищевое поведение подавляется при повышении активности катехоламинов в ЦНС. Пищевой центр очень сложно и тонко реагирует на те или иные изменения внутренней и внешней среды изменениями пищевого поведения. В результате пищевые стимулы формируются как в условиях дефицита метаболитов, так и в условиях, не связанных с необходимостью приема пищи, например, при виде любимых продуктов, сервированного стола обилием деликатесов, при волнениях [37]. Пища, точнее нутриенты, в ней содержащиеся, являются мощными регуляторами пищевого поведения и аппетита. При нормализации содержания глюкозы наступает насыщение, и потребление пищи прекращается [74]. Увеличение потребления продуктов с высоким содержанием жира и сахара не только способствует положительному энергетическому балансу, но и оказывает повреждающее действие на нервные функции систем мозга, участвующие в регуляции питания, а также в мотивационной и когнитивной обработке [87; 153]. Питание с высоким содержанием насыщенных жиров, повышение уровня свободных кислот при ожирении, способствует развитию резистентности к инсулину и лептину не только в периферических тканях, но и в головном мозге, в частности в гипоталамусе. Эти метаболические сигналы могут вызвать значительные изменения в контроле энергетического баланса, способствовать дальнейшему увеличению веса [266].



В целом, исследований по нарушению ПП у детей и подростков представлено в небольшом количестве, возможно, это связано с трудностями подхода к диагностике данной патологии в детском возрасте. В детском возрасте имеются свои особенности в гормональной регуляции ПП, большую роль играет питание в семье. Современные представления о природе нарушений ПП свидетельствуют о целом ряде факторов риска: генетических, социальных, психологических, семейных и личностных [76].

Не вызывает сомнений, что возникает изменение состояния гормонального фона, психоэмоциональной сферы личности при нарушениях ПП, что является точкой приложения не только для педиатрии, но и для эндокринологии, психологии и психиатрии. Возможно, в будущем будут разработаны методы профилактики и медикаментозной коррекции гормональных нарушений при различных типах пищевого поведения, с возможностью влияния на конкретные гормональные компоненты. Особенно важно внимание к детскому населению, так как здоровые пищевые привычки являются залогом здоровья во взрослом возрасте.

**Методы исследования пищевого поведения.** Для диагностики пищевых расстройств используются различные вопросники. Количество разработанных вопросников как для взрослых, так и для детей, велико. Наиболее известным и используемым является модифицированный голландский вопросник DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire) [95; 118; 244; 254; 267; 268]. В современной литературе исследования пищевого поведения максимально охватывают подростковый возраст. Для детей младшей возрастной группы (8–12 лет) используется адаптированная немецкая версия DEBQ:FEV-II (Fragebogen zur Erhebung von Selbstaussagen zum Ernährungsverhalten).

У детей дошкольного возраста применяется методика CEHQ (Child Eating Behaviour Questionnaire), разработанная J. Wardle et al. в 2001. Указанный вопросник был валидизирован и использован для исследований во многих странах Европы и Америке [79; 114; 246]. Наиболее популярным из вопросников все же является голландский вопросник пищевого поведения DEBQ (Dutch eating behavior questionnaire), разработанный T. Van Strein и соавт. в 1986 г., который был разработан для оценки нарушений ПП у взрослых и подростков. В 2007 году голландскими авторами был опубликован скорректированный вопросник для детей 7–12 лет DEBQ-C [267]. С течением времени, вопросник был валидизирован во многих странах мира. В бельгийском исследовании показано, что DEBQ может использоваться для оценки нарушений ПП у детей в возрасте 9–12 лет с нормальной массой тела и ожирением [95]. Те же исследователи через 10 лет на выборке 1 458 детей в возрасте  $10,1 \pm 1,3$  лет, 1016 подростков, в возрасте  $14,9 \pm 1,5$  лет еще раз сделали вывод о том, что данный опросник пригоден для оценки типов нарушения ПП у детей, подростков обоих полов, с нормальной массой тела и ожирением [174]. Еще одно исследование в Чили, подтвердило сопоставимость полученных результатов о

ПП, полученных с помощью DEBQ, с мировыми результатами [204]. Во Франции исследователи также показали сопоставимость полученных результатов с общественными результатами [175].

В Испании с помощью факторного анализа доказано, что DEBQ является валидной методикой и эффективным инструментом для исследования пищевого поведения детей [250]. В России, для оценки ПП данным вопросником пользуются как психологи, так и врачи [27]. Большое количество исследований посвящено категории взрослых людей [58]. Среди детей и подростков в отечественной литературе представлены исследования ПП в зависимости от массы тела [24; 41; 47].

### 1.3.2 Особенности пищевого поведения у подростков

Исследований по ПП у подростков немного и, как правило, касаются детей с установленным диагнозом ожирения или нервной анорексии. Наибольшую роль в формировании нарушения ПП у подростков играет стереотип питания в семье [83]. Сверхуправление, ограничение, давление во время приема пищи, использование еды в качестве вознаграждения оказывают негативное воздействие на детское пищевое поведение [236]. По данным исследований, использование еды в качестве награды, дополнительное кормление ребенка в ответ на эмоциональный дискомфорт имеют прямую связь с дополнительными перекусами и перееданием [245]. Родительское «давление во время кормления» может привести к нарушению механизмов регуляции сытости, при такой практике кормления дети перестают пользоваться своими собственными механизмами, отвечают повышенной реакцией на внешние сигналы (количество еды на тарелке) или эмоции, что ведет к формированию внешнего и эмоционального типов ПП.

Родительский «ограничительный контроль» в питании также может привести к нарушению саморегуляции в приемах пищи: дети в течение какого-то времени подавляют чувство голода и едят меньше, но в дальнейшем переедают при срыве. Такая практика кормления может способствовать формированию ограничительного типа пищевого поведения [89]. Таким образом, индивидуальные особенности регуляции приемов пищи, связанные с риском избыточных прибавок массы тела, формирование различий в пищевом поведении находятся под влиянием родительской практики кормления.

Как уже неоднократно упоминалось, исследования ПП у детей и подростков в отечественной и зарубежной литературе осуществлялось преимущественно с учетом массы тела. Результаты сравнения пищевого поведения детей с различной массой тела

продемонстрировали значительно выше уровень и эмоциогенного, и экстернального, и ограничительного пищевого поведения у детей и подростков с ожирением [95]. Исследования пищевого поведения у испанских подростков 10–14 лет и российских подростков 12–15 лет с избыточной массой тела показали выше уровень ограничительного и экстернального типов ПП в сравнении с детьми, имеющими нормальную массу тела. Однако в большинстве исследований показана отрицательная связь между экстернальным типом ПП и избыточным весом, полученные результаты ставят под сомнение экстернальную теорию в развитии ожирения в детском возрасте [242]. Высказываются предположения, что экстернальный тип ПП характерен для детей и не связан с избыточной массой тела, а влияние экстернального ПП на избыточный вес увеличивается с возрастом и способствует риску развития ожирения, начиная с пубертатного периода [242]. В то же время в исследованиях определена отрицательная корреляция экстернального типа ПП с возрастом у детей с избыточным весом и ожирением [247].

Также требует уточнения и связь эмоционального типа ПП с избыточным весом и ожирением у детей. В исследованиях встречаются противоречивые данные о роли эмоционального типа пищевого поведения в развитии избыточного веса у детей. В работах С. Braet, Т. Van Strien отмечен низкий уровень эмоциогенного типа ПП у детей, что указывает на то, что естественная реакция на эмоциональный стресс проявляется снижением или потерей аппетита [118; 247]. В отношении связей эмоциогенного ПП и экстернального ПП с избыточной массой тела определены гендерные различия у подростков. В бельгийском исследовании у мальчиков подросткового возраста с избыточным весом преобладал внешний тип ПП, а у девочек – эмоциональный тип ПП [118]. У мальчиков 11–16 лет в исследовании Н.М. Snoek определена отрицательная связь эмоционального типа ПП с ожирением, в то время как у девочек не обнаружено связи эмоционального ПП с избыточной массой тела [247]. Однако анализ пищевого поведения у девочек 9–10 лет показал, что эмоциональное ПП имеет обратно пропорциональную связь с ожирением [116]. Получены противоречивые результаты и в отношении экстернального типа ПП у мальчиков. Высокий уровень экстернального ПП связан с избыточным весом в исследовании С. Braet у мальчиков, в то время как в работе Н.М. Snoek показана обратная связь экстернального типом ПП с избыточным весом [118; 247]. В большинстве исследований у детей и подростков определена прямая связь ограничительного пищевого поведения с избыточной массой тела вне зависимости от возраста и пола [116; 245], в то время как теория об ограничительном ПП утверждает, что переедание происходит в ответ на хроническое диеты [155]. Результаты исследований пищевого поведения у подростков, проведенные Н.М. Snoek, свидетельствуют, что ожирение с течением времени приводит к

ограничительному типу ПП, а не ограничительное пищевое поведение прогнозирует ожирение [248].

### 1.3.3 Особенности формирования пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными

Механизм нарушений пищевого поведения у детей, родившихся недоношенными, можно рассматривать с точки зрения теории альтерации онтогенеза, о которой подробно упоминалось в предыдущем разделе. Примером подобной альтерации может выступать наследственная дисфункция церебральных систем, которая проявляется серотонинергической недостаточностью. В литературе описаны исследования, где показано, что в условиях гиперинсулинемии, (гиперинсулинемия закономерно формируется при потреблении больших количеств высокоуглеводистой легкоусвояемой пищи), гематоэнцефалический барьер становится более проницаем для триптофана, а соответственно, увеличивается его концентрация в ЦНС, что ведет к усилению синтеза серотонина. В итоге, потребление высокоуглеводной пищи позволяет компенсировать недостаточную активность серотонинергических систем головного мозга [273].

Ряд современных исследований показывает изменения в гормональной системе, регулирующей ПП у недоношенных детей.

Исследование немецких ученых показало взаимосвязь гипoadипонектинемии с высокой гипергликемией у недоношенных детей с ЭНМТ. Дети с ЭНМТ, регистрировавшие гипергликемию в течение первой недели жизни (более 11,1 ммоль/л) имели значимо более низкие показатели адипонектина в крови, чем недоношенные дети с ЭНМТ с нормогликемией на первой неделе жизни (6,9 и 15,1 мг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ). Исследователи делают вывод о том, что адипонектин участвует в регулировании чувствительности к инсулину у недоношенных новорожденных. И, возможно, играет ключевую роль в развитии сахарного диабета 2 типа в дальнейшей жизни. Возможно, гипергликемия и низкий уровень адипонектина представляют собой результат незрелости бета-клеток и жировой ткани [224].

Исследователи в Турции в 2013 году изучали уровень висфатина сыворотки крови детей с различным сроком гестации. Отмечена значимая разница в уровнях висфатина крови у недоношенных детей с НМТ и ОНМТ и у глубоко недоношенных детей с ЭНМТ ( $3,2 \pm 1,1$  нг/мл и  $23 \pm 13$  нг/мл, соответственно,  $p < 0,05$ ). Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) у недоношенных с НМТ и ОНМТ –  $0,48 \pm 0,2$ ; у недоношенных с ЭНМТ –  $2,3 \pm 1,7$  ( $p < 0,05$ ). Кроме того, показано, что у недоношенных детей с НМТ и ОНМТ также имеется

значимая разница в уровне висфатина в зависимости от соответствия или несоответствия массы тела сроку гестации. Для детей, малых для гестационного возраста уровень висфатина  $4,1 \pm 0,7$  нг/мл, для детей, соответствующих сроку гестации –  $2,2 \pm 0,6$  нг/мл ( $p = 0,001$ ). Уровень инсулина для малых к сроку гестации составил  $4,3 \pm 0,7$  МЕ/мл, для нормальных к сроку гестации –  $2,2 \pm 0,5$  МЕ/мл ( $p = 0,001$ ). Подобной зависимости в группе детей с ЭНМТ обнаружено не было, что говорит о том, что сама по себе глубокая недоношенность является фактором риска развития инсулинорезистентности. Таким образом, висфатин может быть одним из ранних маркеров инсулинорезистентности как результата антенатального стресса [69].

В других исследованиях так же продемонстрировано повышение уровня грелина в сыворотке подростков, родившихся недоношенными, в препубертатном возрасте, и обратную связь его уровня с линейным ростом. Уровень грелина у недоношенных новорожденных выше, чем у доношенных, независимо от срока гестации ( $p < 0,001$ ). Рост и вес недоношенных детей значимо ниже, чем у доношенных ( $p < 0,001$  для обоих показателей) [129; 227].

Неправильное «пищевое воспитание» в раннем детстве, часто встречается в семьях, где родился недоношенный ребенок с дефицитом массы тела. Со стороны матери по отношению к ребенку нередко отмечается гиперопека. При этом главными задачами для матери становятся только две: накормить и одеть ребенка. Таким образом, процесс приема пищи становится заменой всех других проявлений заботы. Безусловно, это повышает символическую значимость приема пищи. Кроме того, нарушение ПП по эмоциогенному типу начинает формироваться уже в младенчестве, в том случае, когда каждый крик и беспокойство ребенка воспринимается матерью и другими членами семьи как голод и предотвращается приемом углеводов (первая порция грудного молока, пустышка с медом, подслащенная вода и др.). В последующем у ребенка закрепляется стереотип «заедать» стресс. В семьях тучных людей пища играет доминирующую роль в жизни, это главный источник эмоционального комфорта; другие возможности получения удовольствия (духовные, эстетические, интеллектуальные) не развиты и не используются в таких семьях. Любой дискомфорт ребенка воспринимается матерью как голод, что влечет за собой стереотипное кормление ребенка в ситуациях дискомфорта, это не позволяет ему научиться дифференцировать соматические ощущения и эмоциональные переживания, например, он не может отличить голод от тревоги, не происходит адекватного научения другому поведению в период стресса, и закрепляется единственный и неправильный стереотип: «когда мне плохо, я должен есть». В таких семьях преобладают психотравмирующие конфликтные ситуации в межличностных отношениях [31].

Во Франции обследовано 234 недоношенных ребенка, рожденных ранее 33 недель гестации, контрольную группу составили 245 детей, родившихся в срок. Родители заполняли валидизированные вопросники пищевого поведения, когда детям было 2 года. Показано, что

низкая скорость принятия пищи ( $p = 0,001$ ), однообразный пищевой рацион ( $p = 0,05$ ) были свойственны детям, родившимся недоношенными [125]. В США проведена катанестическая оценка расстройств питания у недоношенных новорожденных. Обобщены сведения о 1 477 новорожденных со сроком гестации менее 26 недель, и показано, что в возрасте от 18 до 22 месяцев 13 % (193 ребенка) детей имели тяжелые нарушения пищевого поведения [80].

В 2014 году шведскими учеными опубликована статья, где показана взаимосвязь нарушений пищевого поведения и их гормонального статуса у недоношенных детей в катанезе. Частота нарушения пищевого поведения у преждевременно рожденных подростков составили 26 % против 8 % у их сверстников, родившихся в срок ( $p < 0,05$ ). У подростков, родившихся преждевременно были более низкие показатели пролактина ( $p = 0,01$ ), лептина ( $p < 0,05$ ), инсулина ( $p < 0,05$ ), и, наоборот более высокие показатели ИФР-1 ( $p < 0,05$ ). При этом, у подростков, которые родились недоношенными и имели нарушения ПП, уровень лептина был ниже, чем у подростков из этой же группы, но без нарушений ПП ( $p < 0,01$ ). То же самое относится к уровню инсулина ( $p < 0,05$ ) и ИФР-1 ( $p < 0,05$ ). Авторы делают выводы о том, что факторы внутриутробной альтерации, ведут к универсальным механизмам повреждения гипоталамо-гипофизарной системы, снижают чувствительность периферических рецепторов и, способствуют дизметаболизму в целом и нарушениям пищевого поведения у недоношенных детей в катанезе [222]. На модели недоношенных крыс показано, что во взрослом возрасте, крысы имели более высокую массу тела, повышенную ИР, более высокий уровень лептина только у самцов, отсутствие отличий в уровнях адипонектина и уменьшение уровня тестостерона у самцов по сравнению с крысами, рожденными в срок [169; 202].

Исследования на трансгенных мышах показали, что дефицит BDNF (англ. Brain derived neurotrophic factor – нейротропный фактор мозга) ассоциирован с нарушениями пищевого поведения [186]. Мыши BDNF(-) имеют повышенный аппетит и обычно страдают ожирением [143]. Важно отметить, что существуют люди с гетерозиготными делециями в генах, ответственных за синтез BDNF, ведущими у его дефицита, и эти люди склонны к гиперфагии и страдают ожирением и умственной отсталостью [66; 161].

Показано, что у новорожденных, родившихся преждевременно с массой тела менее 1000 г уровень BDNF при рождении в 2 раза ниже, чем у доношенных [21]. Кроме того, имеются исследования, которые сообщают о том, что в 1 мес., в 3-х месячном и в подростковом (15–17 лет) возрасте уровень BDNF у недоношенных так же оставался пониженным, по сравнению с их доношенными сверстниками [55].

В обзоре 2018 года, посвященному механизмам отсроченного развития метаболических нарушений, связанных с внутриутробным программированием, описывается роль нейротрофического фактора мозга (BDNF). Безусловно, все его эффекты в основном

представлены в головном мозге, однако, имеются данные о локализации его рецепторов в плаценте. BDNF играет роль в регулировании энергетического гомеостаза как у плода, так и у взрослого, путем контроля закономерностей роста плода, пищевого поведения и физической активности у взрослых, а также путем регулирования метаболизма глюкозы в периферических тканях. Нарушение сигнализации BDNF может быть связано с этиопатогенезом метаболического синдрома [96].

#### 1.4 Риск развития метаболического синдрома у подростков, родившихся недоношенными

Определенно, подростки, родившиеся преждевременно, достоверно, чаще имеют избыточную массу тела и ожирение, причем по абдоминальному типу. Как известно, это основной симптом, лежащий в основе формирования метаболического синдрома.

**Артериальная гипертензия у подростков, рожденных раньше срока.** Доказано, что недоношенный новорожденный реагирует на неблагоприятную постнатальную среду устойчивым повышением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которое имело место внутриутробно, на фоне неблагоприятно протекающей беременности, приведшей к преждевременным родам. Показано, что эта избыточная активность упомянутой оси сохраняется за пределами младенчества и во взрослом возрасте [147]. Кроме того, недоношенные имеют низкую массу нефронов и их функциональную недостаточность, связанную с нарушением органогенеза на фоне хронического антенатального стресса. Подобному неблагоприятному воздействию подвергаются и сердечно-сосудистая система, в частности сосудистое дерево почек, в том числе с формированием эндотелиальной дисфункции. Все это неизменно влечет за собой развитие заболеваний почек и нарушения регуляции кровяного давления с формированием артериальной гипертензии [68; 100; 150].

В 2015 опубликованы результаты катамнестического исследования, демонстрирующего высокий риск реализации артериальной гипертензии у взрослых людей, рожденных недоношенными, у которых по данным суточного мониторинга зарегистрированы более высокие показатели артериального давления (ОШ = 5,5; 95 % ДИ (1,9–9,3)) [75]. В январе 2014 китайские исследователи опубликовали результаты мета-анализа, посвященного проблеме взаимосвязи недоношенности и развития эссенциальной АГ в дальнейшем. Мета-анализ включал исследования с участием 973 458 человек, рожденных недоношенными, включая 76 886 пациентов с развившейся АГ. Авторы продемонстрировали увеличение риска развития АГ среди обследованных, рожденных недоношенными (ОШ = 1,31; 95% ДИ (1,20–1,43)) [185].

В декабре 2013 года F. Gunaу и соавторы опубликовали работу, в которой исследовали зависимость уровня АД (по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД)), нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации) и уровня экскреции белка с мочой (микроальбуминурия) от срока гестации. Было обследовано 65 недоношенных детей в катамнезе от 4-х до 13-ти лет, контрольную группу составили 65 сверстников, родившихся в срок. Показана высокая частота развития АГ у недоношенных детей ( $p = 0,001$ ) и не получено различий в показателях функции почек [171].

Необходимо отметить, что частота развития и тяжесть АГ напрямую коррелируют со сроком гестации. Исследователи из Стэнфордского университета в 2011 году опубликовали результаты работы, где проанализирован катамнез (возраст 25,5–37,0 лет) 636 552 рожденных в Швеции с 1973 года по 1979 год, включая 28 220 рожденных преждевременно. Показано, что частота назначения антигипертензивных препаратов среди взрослых, рожденных на сроке гестации 23–27 недель выше (ОШ = 2,51; 95% ДИ (1,11–5,68)), по сравнению со взрослыми, рожденными на сроке гестации 35–36 недель (ОШ = 1,25; 95% ДИ (1,12–1,39)) [230].

В мета-анализ объединены исследования 25 уникальных когорт из 13 стран с 1998 года до 2011 года с участием 1 342 недоношенных детей, с ОНМТ при рождении и 1 738 родившихся в срок. Измерено САД в возрасте от 6,3 до 22,4 лет. Показано, что дети, подростки и взрослые, рожденные преждевременно с ОНМТ при рождении, имели значимо более высокие цифры САД, чем их сверстники, родившиеся в срок (суммарная оценка: 2,5 мм.рт.ст., (95% ДИ (1,7–3,3)) [252].

**Дислипидемия у подростков, родившихся недоношенными.** Проведенный в 2003 году мета-анализ, совместно учеными Англии, Финляндии, Греции, Австралии, показал отсутствие четкой взаимосвязи между массой тела при рождении и уровнем липидов в дальнейшей жизни, однако авторы делают вывод о том, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с увеличением количества обследуемых [228].

Последние исследования в 2013 году рабочей группы из университета Джона Хопкинса (Балтимор, США), проведенные на семейном материале (обследовано 103 ребенка при рождении, из них 85 детей в возрасте 2–3 месяцев, а также 76 отцов), показали связь между липидными фракциями (аполипопротеин apoC-I и HDL) у детей при рождении и в возрасте 2–3 месяцев, связь уровня аполипопротеина apoC-I с уровнем триглицеридов у родителей. Необходимо отметить, что указанные липидные фракции выбраны неслучайно, аполипопротеин apoC-I является активатором лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) (ЛХАТ – фермент, превращающий свободный холестеринлипопротеинов высокой плотности в эфиры холестерина, являющиеся более гидрофобной формой холестерина), обменяемым



между липопротеинами. Авторы делают выводы о связи уровня аполипопротеина apoC-I и H5C в периоде новорожденности с развитием дислипидемии в детском возрасте [170].

Также в 2013 году ученые из Новой Зеландии отметили, что взрослые (средний возраст 35,7 лет), родившиеся преждевременно (срок гестации менее 37 недель), имели чаще абдоминальный тип ожирения ( $p = 0,006$ ). При этом, мужчины, родившиеся раньше срока, были в среднем на 20 кг тяжелее ( $p = 0,01$ ) и с более высоким ИМТ (34,2 против 28,4 кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,021$ ), чем мужчины, родившиеся в срок. Кроме того, у этих лиц менее благоприятный липидный профиль, в частности, более низкая концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) ( $p = 0,007$ ) и более высокая концентрация общего холестерина ( $p = 0,047$ ), чем у их сверстников, родившихся в срок. Также показано, что дети, родители которых родились недоношенными, имели больше жира, чем дети родителей, рожденных в срок (21,3 против 17,6 %;  $p = 0,055$ ) [165].

Систематический обзор и мета-анализ 2013 года, объединяющий данные о 17 030 взрослых, родившихся недоношенными со средним сроком гестации 32 недели, показал, что у лиц, родившихся недоношенными во взрослом возрасте значимо более высокие уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина (ХС) в сыворотке крови ( $p < 0,01$  для обоих показателей), чем у их доношенных сверстников [220].

В исследованиях установлена причинно-следственную связь между массой тела при рождении, инсулинорезистентностью и аллелем Pro12Ala гена *PPAR-2* [91]. Присутствие такого генотипа также предрасполагает к развитию атерогенной дислипидемии, характеризующейся повышением концентрации атерогенных липопротеидов.

Таким образом, не только липидный профиль матери, масса при рождении, и наследственный фактор, но и сама по себе недоношенность способствует изменению липидного профиля ребенка и взрослого и, таким образом, является фактором риска развития отдаленных сердечнососудистых заболеваний и метаболического синдрома.

**Нарушение углеводного обмена у недоношенных детей в катамнезе.** Проблема формирования углеводной интолерантности у детей и подростков, родившихся недоношенными, все чаще находится во внимании исследователей. И если раньше о встречаемости СД 2 типа у детей и подростков сообщалось крайне редко, то в настоящее время манифестация данного заболевания в 10–14 лет является весьма нередкой [86].

В 2014 году опубликован крупный мета-анализ, включающий 26 исследований, в котором показана связь инсулинорезистентности со сроком гестации, на протяжении всего жизненного цикла исследуемых, родившихся недоношенными, начиная с периода новорожденности и заканчивая пожилым возрастом [218].

Обследование пациентов в девятнадцатилетнем возрасте, родившиеся на сроке гестации менее 32 недель, показало – уровень глюкозы у родившихся преждевременно выше, чем у группы контроля ( доношенные сверстники). Авторы констатируют, что у таких детей имеется инсулинорезистентность, связанная с недоношенностью [151].

В многочисленных исследованиях показаны различные нарушения углеводного обмена, которые развиваются в молодом возрасте среди людей, родившихся недоношенными в виде гипергликемии после проведения стандартного теста толерантности к глюкозе, высокой концентрации инсулина, увеличения индекса инсулинорезистентности, причем более выраженные изменения коррелируют со сроком гестации. В крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что малый срок гестации увеличивает риск развития диабета 2-х кратно (ОШ = 1,67; 95 % ДИ (1,33–2,11)) [221].

СД 2 типа характеризуется наличием двух фундаментальных дефектов – нарушения функции бета-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентностью. Несмотря на тесную связь инсулинорезистентности с метаболизмом глюкозы, снижение чувствительности к инсулину отражается на любом биологическом действии этого гормона: обмене белков и жиров, метаболизма в эндотелиальной оболочке сосудов и экспрессии некоторых генов [210].

Близнецовый метод дает возможность установить наследственный характер признаков, позволяет определить соотносительный вклад генетических и средовых факторов в формировании признака. Исследование, проведенное в Швеции на 11 162 моно- и дизиготных близнецах продемонстрировало увеличение риска развития СД 2 типа с увеличением веса новорожденного на каждые 1000 г (ОШ = 2,13;  $p < 0,01$ ) [163].

Кроме того, значительное по объему выборки исследование, реализованное в Швеции и включившее 630090 человек, рожденных с 1973 по 1979 годы, в том числе, 27 953 родившихся недоношенным (гестационный возраст меньше 37 недель), проведенное в отдаленном катамнезе (в возрасте 25,5–37,0 лет) в период 2005–2009 гг. и оценивавшее использование пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина, продемонстрировало увеличение частоты СД 1 типа (ОШ = 1,22; 95 % ДИ (1,08–1,39)) и СД 2 типа (ОШ = 1,13; 95 % ДИ (1,02–1,26)) в когорте детей, появившихся на свет со сроком гестации 35–37 недель, по сравнению с доношенными детьми [230].

На сегодняшний день предполагаются различные механизмы, объединяющие феномен недоношенности с феноменом отсроченных метаболических нарушений. В мировой литературе описаны несколько гипотез, согласно одной из них, дефицит нутриентов (прежде всего белка) в антенатальном периоде, ведет к снижению количества и необратимому повреждению бета-клеток поджелудочной железы, в последующем закономерно нарушается их способность к продукции инсулина и инсулиноподобных факторов роста (ИФР), необходимых для

дальнейшего развития [179]. Согласно концепции «фетального программирования» Barker (теория «дефицитного метаболизма» или концепция «метаболического импринтинга») у маловесных детей развивается компенсаторная, защитная ИР, которая позволяет экономнее использовать субстрат энергии – глюкозу при ее недостаточном поступлении в организм [158]. В последующей жизни после рождения, в процессе роста и развития, неполноценные бета-клетки, испытывают функциональное «перенапряжение», особенно в критические периоды («догоняющий» рост, прибавки массы тела, что характерно для недоношенных детей и детей с дефицитом массы тела и ЗВУР, период полового созревания) и быстро истощаются. В итоге, это ведет к относительному дефициту инсулина и к высокому риску развития в более старшем возрасте синдрома гипергликемии различной степени выраженности, вплоть до СД 2 типа.

Еще одна гипотеза говорит о взаимосвязи избыточного потребления белка в раннем постнатальном периоде (что в практике характерно для недоношенных детей и детей с ЗВУР) с развитием в дальнейшем ожирения, ИР, СД 2 типа. Доказано, что избыточное потребление белка приводит к повышению концентрации инсулиногенных аминокислот в сыворотке крови, которые стимулируют секрецию инсулина и ИФР-1. В свою очередь, ИФР-1 стимулирует пролиферацию клеток жировой ткани, которые при воздействии экзогенных факторов гипертрофируются, что приводит к реализации ожирения в более старшем возрасте, а именно, его гиперпластически-гипертрофического варианта, являющегося морфологической основой висцеро-абдоминального ожирения, а возможно, и МС [211].

Недоношенный ребенок испытывает особые потребности в питательных веществах, безусловно, основную часть его рациона должно составлять сцеженное грудное молоко его биологической матери [31]. Естественное вскармливание обеспечивает торможение темпов роста и развития, вероятно, направленное на обеспечение специфического только для человека эффекта продления детства. Это влияние грудного молока на сегодня является сложнейшим и наименее изученным. Он распространяется не только на первый год жизни ребенка, но и проявляется в более старшем возрасте. Имеются многочисленные доказательства связи длительного грудного вскармливания с замедлением скорости роста, увеличением длительности жизни человека и снижением частоты злокачественных заболеваний [33; 132]. На сегодня доказано, что белок грудного молока – это самый главный фактор, программирующий здоровье и защищающий от гипертонии, ожирения и сахарного диабета в будущем [4; 31; 33; 132]. Поэтому в случае невозможности естественного вскармливания очень важно выбирать заменитель грудного молока с белком, по качественному и количественному составу, максимально приближенному к белку грудного молока.

Существует также гипотеза усиления, согласно которой в условиях внутриутробного неблагополучия, дисфункция бета-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность,

на старте развиваются независимо друг от друга, и на каком-то этапе (вероятно, в критические периоды развития) объединяются и вызывают развитие гипергликемии, и связанное с ней, состояние острой и хронической глюкозотоксичности [107].

Кроме того, важное значение имели результаты исследований последних лет, посвященные различным нарушениям в механизме секреции инсулина при СД 2 типа. Установлены следующие, наиболее часто встречающиеся дефекты секреции инсулина: 1 – снижение или потеря первой фазы в глюкозостимулированной секреции инсулина; 2 – снижение или неадекватность секреции инсулина и на другие стимулы (пища); 3 – изменения в осцилляторной секреции инсулина (ускорение пульсации, нерегулярность пульсации, снижение амплитуды и несовпадение с суточным, также пульсовым характером секреции); 4 – потенциально обратимое снижение секреции инсулина вследствие глюкозотоксичности и липотоксичности; 5 – усиление секреции проинсулина [3].

К этим основным причинам, участвующим в патогенезе СД 2 типа, следует добавить еще одну причину – «дисрегуляцию» секреции инсулина, в механизмах которой, участвуют две группы гормонов: гормоны жировой ткани (лептин, адипонектин резистин, ФНО-альфа, и другие) и пептидные гормоны - инкретины гастроэнтеропанкреатической системы (ГЭП) (глюкагоноподобный пептид-1 и -2 (ГПП-1,2 или GPP-1, GPP-2), глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП, или GIP)) [5].

Значимость и участие гормонов ГЭП-системы в патогенезе СД 2 типа подтвердилась установлением механизма физиологического действия инкретинов (ГПП-1 и ГИП) на секрецию глюкагона и инсулина, а также внедрением в практику лекарственных препаратов, основанных на различных эффектах ГПП-1 (агонисты и аналоги ГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидаз 1–9 типов, которые могут быть использованы в качестве дополнения к сахароснижающей терапии [5]. Таким образом, инкретины представляют собой политропные регуляторы метаболизма в организме, и нарушение в функционировании ГЭП системы, безусловно, не должно оставаться в стороне, с точки зрения вклада ее в метаболический гомеостаз, особенно недоношенного ребенка.

В последнее время для установления факта скрытой ИР используется индекс Туг-триацилглицеридно-глюкозный индекс, маркер ИР, позволяющий диагностировать ее у относительно здоровых людей, в том числе у детей и подростков [244]. Данный показатель обладает высокой чувствительностью и специфичностью [261] на доклиническом этапе, что, безусловно, позволяет предотвратить или максимально отсрочить проявления клинических симптомов ИР и ее последствий, связанных с сердечно-сосудистым риском [104; 110; 167]. В отечественной и зарубежной литературе на сегодняшний день отсутствуют данные о данном маркере у недоношенных как в период новорожденности, так и в отдаленном анамнезе. И хотя

в зарубежной литературе появляется все больше информации об индексе Туг у детей и подростков в целом, до сих пор не существует единых стандартов по интерпретации данного показателя, его референсных значений и значений, являющихся пограничными для диагностики скрытой ИР. Крупнейшее национальное исследование CASPIAN-V с 14 400 исследуемыми в возрасте 7–18 лет, проведенное в 2015 году, совместно учеными Ирана подтвердило валидность данного индекса как показателя формирования МС у детей и подростков. В итоге данного исследования были определены пороговые значения для индекса Туг у подростков, в зависимости от пола: 8,33 (8,21–8,45) у всех; 8,47 (8,36–8,58) у мальчиков и 8,33 (8,18–8,48) у девочек; в возрастных группах 7–12 и 13–18 лет эти значения составляли 8,47 (8,32–8,63) и 8,34 (8,22–8,45) в общей выборке, 8,39 (8,26–8,52) и 8,47 (8,33–8,61) у мальчиков, 8,33 (8,11–8,55) и 8,35 (8,22–8,47) у девочек соответственно [269]. Ниже будут приведены еще несколько зарубежных исследований, подтверждающих валидность индекса Туг в отношении выявления скрытой ИР у детей и подростков. Отсутствие разницы по половому признаку так же было обнаружено в одном из зарубежных исследований, проводимом с детьми в возрасте 4–7 лет, среднее значения индекса составило 7,77 мг/дл, пороговое для диагностики ИР – 7,88 мг/дл [262].

Еще в одном исследовании было показано, что дети обоих полов не имеют различий в препубертатном возрасте (среднее значение нормы 4,65 мг/дл для обоих полов), однако разница по половому признаку появляется в пубертатном периоде роста (среднее значение для мальчиков становится 4,7 мг/дл, для девочек немного выше – 4,75 мг/дл). Кроме того, данное исследование еще раз подтвердило возможность использования индекса Туг для выявления скрытой ИР у подростков [231].

Подводя итог описанному обзору, очевидно, что дети и подростки, родившиеся раньше срока, представляют собой огромную группу риска по формированию метаболических нарушений, рисунок 1. Являются ли эти нарушения последствиями альтерации онтогенеза, при которых универсальные механизмы повреждения недоношенного ребенка дают о себе знать в периоды активного роста (пре-и пубертатного периода) и проявляются в виде относительно низкого роста, избыточной массы тела, ожирения по абдоминальному типу, АГ и нарушением углеводного и жирового обменов, нарушений пищевого поведения с риском формирования в конечном итоге МС? А, возможно, недоношенность и метаболический статус имеют общность генетической природы?

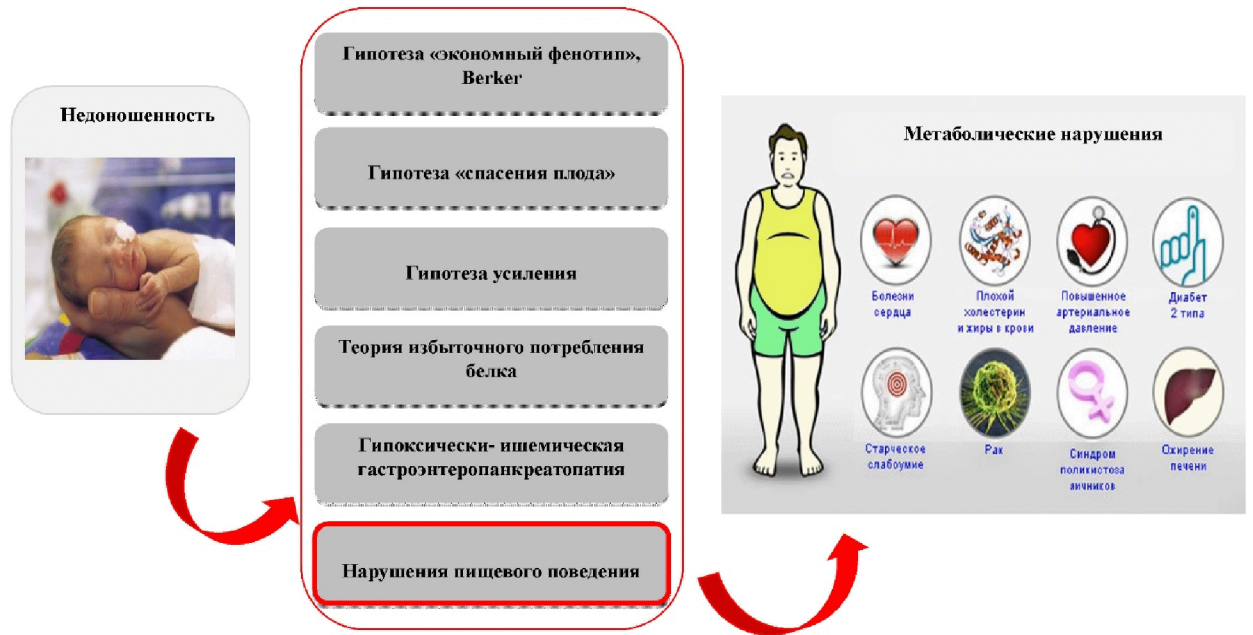


Рисунок 1 – Патогенез развития метаболических нарушений при недоношенности

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Скрининговое исследование

На начальном этапе исследования изучена распространенность избыточной МТ и ожирения среди подростков, родившихся недоношенными, в городе Томске. С этой целью проведено одномоментное (поперечное) скрининговое исследование подростковой популяции, родившихся недоношенными, в возрасте 10–18 лет. Согласно официальной статистике по Томской области за период с 1996 по 2008 годы в среднем рождалось 11 799 детей в год [13], доля недоношенных новорожденных составляет, порядка 10 % от всех рожденных детей [14]. Соответственно в среднем за взятый период в год, рождалось порядка 1 356 недоношенных детей.

Итак, при выборе доверительного интервала равному 5, необходимый размер репрезентативной выборки (калькулятор расчета выборки) составил от 233 человек.

Еще один способ расчета репрезентативной выборки – по формуле  $n = 15,4^2 \cdot p \cdot (1-p) / W^2$ , где  $n$  – требуемый размер выборки,  $p$  – ожидаемая частота результата (в долях, а не в процентах) и  $W$  – ширина доверительного интервала (0,1) с результатом от 73 человек.

Исследование проводилось на следующих клинических базах: в эндокринологическом отделении ОГАУЗ «Детская больница № 1» г. Томска (главный врач – А.П. Балановский, заведующая отделением Е.В. Горбатенко), на базе кафедр госпитальной педиатрии (заведующий профессор А.В. Желев) и эндокринологии и диабетологии (заведующий профессор И.В. Ворожцова) Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основную группу в исследовании составили подростки, родившиеся недоношенными. Критериями включения были: возраст 10–18 лет, рождение с массой тела менее 2500 г, но более 1000 г, рождение со сроком гестации менее 37 недель.

Для формирования основной группы использовалась информация из базы данных руководителя настоящего исследования профессора Михалева Евгения Викторовича, созданная для подготовки им диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по теме: «Клинико-метаболические аспекты гнойного менингита у недоношенных новорожденных с гипоксическими поражениями центральной нервной системы», 2005 г. На основании этих данных проанализирована информация о сроке гестации, массе тела при рождении (а также

адрес регистрации), родившихся недоношенными за период с 1996 по 2008 годы. Проанализировано 904 истории болезни, из них отобрано 669 историй недоношенных новорожденных, зарегистрированных в городе Томске (исключены из исследования сельские жители ввиду отличающихся условий проживания, питания, образа жизни, которые могли бы повлиять на особенности физического развития, характера питания и т.д., а также из-за удаленности от места исследования. Таким образом, взяты городские жители, проживающие в относительно одинаковых условиях города). После исключения недоношенных новорожденных с ЭНМТ, задержкой внутриутробного развития, врожденными аномалиями развития, приводящими к грубым морфо-функциональным нарушениям внутренних органов, наследственными заболеваниями, вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией, сифилисом, тяжелой соматической патологией, сформирована выборка из 511 человек для исследования показателей массы тела и роста у них в возрасте 10–18 лет. По адресу, указанному на учетно-отчетной форме № 097/у родильного дома (карта новорожденного), историй болезни неонатального периода, установлены номер поликлиники, номер участка, куда по территориальному признаку относились потенциальные участники исследования, ФИО участкового педиатра. С помощью участковых педиатров сформирована выборка из 251 человек, родившихся преждевременно. Для формирования группы сравнения, с помощью участковых педиатров сформирована выборка из 265 подростков, родившихся в срок. включения в группу были – возраст 10–18 лет, рождение с массой тела более 2500 г, рождение со сроком гестации 37 недель и более, 1–2 группы здоровья.

Различия по возрастному составу подростков генеральной совокупности и исследованной выборки не превышали 5 %.

Масса тела пациентов измерялась с помощью выверенных медицинских весов фирмы «ТВЕС» (Тулиновский приборостроительный завод), рост – выверенного медицинского ростомера фирмы «ТВЕС» (Тулиновский приборостроительный завод), согласно приказу МЗ РФ № 514 от 10.08.2017 г. Оценка физического развития проводилась с помощью программы WHO Anthro Plus (v. 4.0.1, 2009) [23; 45; 50; 115].

Программа «WHO AnthroPLUS» позволяет легко и удобно оценивать физическое развитие, визуализировать полученные результаты, обеспечивает выявление нарушений физического развития по международным стандартам. Переход на стандарты ВОЗ унифицирует методику оценки физического развития детей и подростков, сделает результаты, полученные в разное время, в разных странах и регионах мира, сопоставимыми, что особенно актуально в период глобализации миграционных процессов [23].

Диагностика ожирения и избыточной массы тела осуществлялась согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков». Под



редакцией И.И. Дедова, В.А. Петерковой [61]. По величине Z-score (Z-sc) индекса массы тела (ИМТ) оценивалось наличие избытка массы тела и ожирения: при значениях Z-sc ИМТ в пределах от плюс 1 до плюс 1,99 – избыточная масса тела; при значениях Z-sc ИМТ в пределах от плюс 2 до плюс 2,5 – ожирение 1 степени; при значениях Z-sc ИМТ в пределах от плюс 2,6 до плюс 3 – ожирение 2 степени; при значениях Z-sc ИМТ в пределах от плюс 3,1 до плюс 3,9 – ожирение 3 степени; при значениях Z-sc ИМТ больше или равно 4 – ожирение 4 степени (морбидное) [61].

Z-sc ИМТ в пределах от минус 1,1 до минус 2 расценивалось как дефицит массы тела легкой степени [34]. Дефицит массы тела: z-score ИМТ  $\geq 2$  (ниже 3-го центиля). Тяжелый дефицит массы тела: z-score ИМТ  $\geq 3$  (ниже 1-го центиля) [59].

## 2.2 Основное исследование

Для реализации 2–4 задач исследования проведено более детальное исследование в группах сравнения. Дизайн основного исследования – одномоментное (диагностическое), исследование.

Для формирования основной группы подростков, родившихся недоношенными, из 251 человека, включенных в скрининговое исследование, 194 человека проинформированны с помощью участкового педиатра о возможности участия в исследовании, откликнулись 103 человека, информированное согласие для дальнейшего участия в исследовании подписали 58 человек – **основная группа (группа 1)**. **Группа сравнения (группа 2)** – доношенные сверстники, имеющие первую и вторую группы здоровья. Пациенты второй группы так же получили информацию о возможности участия в исследовании через участковых педиатров по телефону, приглашено 124 потенциальных участников, откликнулись 74, включено в исследование с учетом критериев включения и невключения 65 человек. Исследование предполагало 2 встречи исследуемого с исследователем – для подписания информированного согласия и клинического осмотра, анкетирования, затем- для забора биологического материала (сыворотка/плазма венозной крови в пероральном глюкозотолератном тесте).

### **Критерии включения в основную группу исследования:**

- 1) наличие информированного согласия;
- 2) возраст с 10 до 17 лет 11 мес. 29 дней (согласно возрастной периодизации ВОЗ, 1977 г.) [39];
- 3) рождение с массой тела менее 2500 г, но более 1000 г;
- 4) рождение со сроком гестации менее 37 недель.

**Критерии включения в группу сравнения исследования:**

- 1) наличие информированного согласия;
- 2) возраст с 10 до 17 лет 11 мес 29 дней
- 3) рождение с массой тела более 2500 г;
- 4) рождение со сроком гестации 37 недель и более;
- 5) 1–2 группы здоровья.

**Критерии исключения из обеих групп исследования:**

- 1) отказ от участия в исследовании и отсутствие информированного согласия
- 2) возраст младше 10 и старше 17 лет 11 мес 29 дней
- 3) задержка внутриутробного развития и экстремально низкая масса тела при рождении;
- 4) врожденные аномалии развития, приводящие к грубым морфо-функциональным нарушениям внутренних органов;
- 5) наследственные заболевания;
- 6) болезни накопления;
- 7) аутоиммунные заболевания (в том числе аутоиммунные эндокринопатии: гипотиреоз, СД 1 типа);
- 8) получение заместительной гормональной терапии;
- 9) вторичные формы ожирения;
- 10) вторичные формы артериальной гипертензии;
- 11) наличие у подростков таких заболеваний как туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, сифилис;
- 12) тяжелая соматическая патология.

Таким образом, в исследовании приняло участие 123 человека, родившихся за период с 1997 по 2008 год в г. Томске и Томской области, рисунок 2.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

( $m$  – масса тела при рождении, АД – артериальное давление, ОХ – общий холестерин, ТАГ – триацилглицериды, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, МС – метаболический синдром, ФР – физическое развитие, ПП – пищевое поведение DEBQ – (Dutch Eating Behavior Questionnaire, Голландский вопросник пищевого поведения для выявления ограничительного, эмоциогенного и экстернального типов нарушения пищевого поведения)

## 2.3 Методы исследования

### 2.3.1 Анамнестический блок исследования

Собран анамнез родственников первой и второй степеней родства (мать, отец, бабушки, деды по материнской и отцовской линиям) исследуемых, с точки зрения отягощенности его по

компонентам МС и недоношенности. Анамнез собран со слов законных представителей (мать, опекун) подростков, участвующих в исследовании.

### 2.3.2 Физикальное исследование

Объемы талии (ОТ) и бедер (ОБ) измерялись сантиметровой лентой. Оценка показателей ОТ, ОБ проводилась с помощью центильных таблиц с учетом пола и возраста. ОТ более 90-перцентиля расценивалось как абдоминальное ожирение, соотношение ОТ/ОБ более 0,8 – так же расценивалось, как абдоминальный тип жировотложения [4; 255; 258].

Половое развитие оценивалось согласно учетной форме № 030-ПО/у-17 согласно Приказу МЗ РФ от 10.08.2017 № 514н [49], где оценивается стадии полового развития по J. Tanner, по половым формулам Р, Ах, Fa – для мальчиков с 10 лет, Р, Ах, Ма, Ме – для девочек с 10 лет.

В данной работе в основе деления на подгруппы: препубертатный, пубертатный возраста лежат стадии J. Tanner, препубертатный период – стадия I по Tanner, пубертатный период – стадия II по Tanner и выше.

АД измерялось с помощью стандартного сфигмоманометра и стетоскопа, в положение сидя, на обеих руках по методу Короткова трехкратно с вычислением среднего значения. Оценка показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) проводилась по стандартным таблицам перцентилей АД с учетом пола, возраста и перцентилей роста исследуемых, рекомендованных ВНОК [16; 17]. Повышение артериального давления  $\leq 130/85$  мм рт.ст., расценивалось как наличие артериальной гипертензии и как компонента МС согласно критериям IDF (2007) [6; 260].

Согласно рекомендациям Комитета экспертов ВНОК и ассоциации детских кардиологов России (2007) [16], нормальное АД считалось при уровнях САД и ДАД меньше 90-перцентилей, регипертензия (высокое нормальное) – при уровнях САД и ДАД от 90, но меньше 95-перцентилей или при АД  $< 120/80$  мм рт.ст., даже если оно меньше 90-перцентилей, но меньше 95-перцентилей. Артериальная гипертензия (АГ) регистрировалась при уровнях САД и ДАД больше или равно 95-перцентилей, АГ 1 степени – уровень САД и ДАД 95–99-перцентили +5 мм рт.ст., АГ 2 степени (тяжелая) – уровень САД и ДАД больше 99-перцентилей +5 мм рт.ст. [16; 17; 35].

### 2.3.3 Лабораторные методы исследования

Все исследования биологического материала пациентов проводились на базе биохимической лаборатории ОГАУЗ «Детская больница № 1» г. Томска. Забор крови проводился в утренние часы, предшествующий ему период голодания составлял 8–10 часов. Проведено исследование жирового обмена с определением липидного спектра крови: триглицеридов, холестерина и его фракций: липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП); расчет индекса атерогенности, согласно рекомендациям национальной программы по холестерину – The National (USA) Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (АТР III) и критериям Международной диабетической федерации (2007) [135; 260].

Показатели липидного спектра оценивали, как нормальные, при уровне общего холестерина  $>5,2$  ммоль/л, ЛПВП  $<1,03$  ммоль/л для мальчиков, или ЛПВП  $<1,29$  ммоль/л для девочек, ЛПНП  $>3$  ммоль/л, ТГ  $>1,7$  ммоль/л (для детей старше 10 лет) [16].

Исследование углеводного обмена включало выявление нарушений гликемии натощак, нарушений толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности. Проводился 2-х часовой пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с измерением уровней глюкозы в плазме натощак (0 мин), через 30; 60; 120 мин после приема глюкозы из расчета 1,75 г сухого вещества на 1 кг веса, но не более 75 г, разведенной в 250 мл воды. Оценка нарушений углеводного обмена проводилась в соответствии с критериями ВОЗ (1999–2013) и ISPAD (2009г.) [135].

Нормальный уровень глюкозы в венозной плазме крови натощак считался менее 5,6 ммоль/л,  $\leq 5,6$ ; но  $>6,9$  ммоль/л определялся как нарушение гликемии натощак. При проведении перорального глюкозотолерантного теста: нормальная толерантность к глюкозе характеризовалась содержанием гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой  $>7,8$  ммоль/л; 7,8–11 ммоль/л – нарушение толерантности к глюкозе, 11,1 ммоль/л-предполагаемый диабет [61].

Определялся уровень инсулина в сыворотке крови натощак, референсные значения 2,6–24,9 мкМЕд/мл, пограничное значение инсулина у подростков взято 10 мкМЕд/мл. Перевод единиц измерения инсулина осуществлялся по формуле: инсулин (мкМЕд/мл) = Инсулин (пкмоль/л)  $\times 0,144$ .

Диагностика инсулинорезистентности проведена с помощью расчета индексов инсулинорезистентности НОМА-IR, Caro, индекса Tug.

Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле: уровень инсулина в крови натощак (мкМЕд/л) умножить на уровень глюкозы крови натощак (ммоль/л), данное произведение разделить на 22,5. Показатель НОМА-IR не должен превышать 3,2 [2; 61].

Индекс Саго рассчитывался по формуле: уровень глюкозы крови натощак (ммоль/л) разделить на уровень инсулина в крови натощак (мкМЕд/л). Показатель индекса Саго не должен быть менее 0,3 [61].

Пациентам настоящего исследования рассчитывался индекс Tug. Индекс Tug, мг/дл равен уровень ТАГ, мг/дл умножить на уровень глюкозы натощак, мг/дл, данное произведение разделить на 2. Перевод ммоль/л в мг/дл, осуществлялся с помощью формул: для ТАГ – ммоль/л умножить на 88,5 = мг/дл; для глюкозы – ммоль/л умножить на 18,02 = мг/дл [2].

Поскольку данные об индексе Tug у подростков отсутствуют на примере российской популяции, принято решение создать собственную шкалу для интерпретации результатов данного показателя. Для этого были взяты все наблюдения (в настоящем исследовании (не получено достоверной разницы между значениями индекса в зависимости от пола и возраста), значения индекса распределяются в когорте по нормальному закону), для которых высчитаны среднее плюс или минус СКО (среднее значение плюс или минус среднее квадратическое отклонение/стандартное отклонение, так как значения данного показателя по критерию Колмогорова-Смирнова подчиняются закону нормального распределения). В результате средним плюс или минус СКО ( $M \pm \sigma$ ) стало значение  $8,05 \pm 0,5$ ; таким образом, умеренно повышенными считались значения в диапазоне от плюс  $1\sigma$  до плюс  $2\sigma$ , а именно, меньше 8,55 и больше 9,05; значительно повышенными считались значения в диапазоне от плюс  $2\sigma$ , а именно, 9,05; рисунок 3.

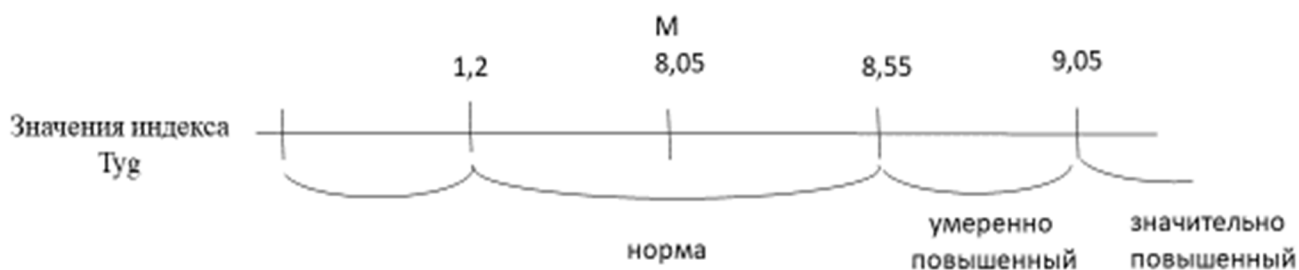


Рисунок 3 – Шкала значений индекса Tug (по данным собственного исследования)

Лабораторные методы исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Лабораторные методы исследования

Показатели	Норма	Метод определения
Общий холестерин	<5,2 ммоль/л	Ферментативно-кинетический метод Триндера, реактив Randox (Англия). Прибор – автоматический биохимический анализатор «Сапфир-400» (Япония)
Триацилглицериды	<1,7 ммоль/л – >10 лет <1,3 ммоль/л – < 10 лет	Ферментативноколориметрический метод Мерью, Фоссати, реактив Randox (Англия). Прибор – автоматический биохимический анализатор «Сапфир-400» (Япония)
Холестерин липопротеидов низкой плотности	<3 ммоль/л	Ферментативнокинетический метод, реактив Randox (Англия). Прибор – автоматический биохимический анализатор «Сапфир-400» (Япония)
Холестерин липопротеидов высокой плотности	>1,03 ммоль/л – для мальчиков >1,29 ммоль/л – для девочек	Ферментативнокинетический метод, реактив Randox (Англия). Прибор – автоматический биохимический анализатор «Сапфир-400» (Япония)
Индекс атерогенности	< 3	ИА = (ОХС – ХСЛПВП) / ХСЛПВП
Глюкоза венозной плазмы	<6,1 ммоль/л <7,8 ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой	Ферментативный глюкозооксидантный метод, реактив Randox (Англия). Прибор – автоматический биохимический анализатор «Сапфир-400» (Япония)
Инсулин	2,6-24,9 мкМЕд/мл	Иммуноферментный метод, ИФА-набор, Insulintestsystem (ELISA), производитель Monobind, США
Индекс НОМА-IR (Homeostasis model assessment)	<3,2	Индекс НОМА-IR = (уровень инсулина в крови натощак (мкМЕд/л) X уровень глюкозы крови натощак (ммоль/л)) / 22,5
Индекс Саго	>0,3	Индекс Саго = (уровень глюкозы крови натощак (ммоль/л) / уровень инсулина в крови натощак (мкМЕд/л).
Индекс Туг	7,55–8,55 (по данным собственного исследования)	Индекс Туг, мг/дл = (ТАГ, мг/дл X Глюкоза натощак, мг/дл)/2.

#### 2.3.4 Диагностика метаболического синдрома у подростков

Согласно рекомендациям Международной диабетической ассоциации о наличии МС у подростков 10–16 лет может свидетельствовать наличие абдоминального ожирения (окружность талии более 90 перцентили) в сочетании с двумя из следующих признаков:

- 1) уровень триглицеридов  $\leq 1,7$  ммоль/л;
- 2) уровень липопротеидов высокой плотности  $> 1,03$  ммоль/л;
- 3) повышение артериального давления  $\leq 130/85$  мм рт.ст.;
- 4) повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак  $\leq 5,6$  ммоль/л или выявленный СД 2-го типа и/или другие нарушения углеводного обмена [6; 26; 260].

### 2.3.5 Исследование пищевого поведения у подростков

Пищевое поведение подростков оценивалось по самоотчетам с использованием голландского вопросника пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) для выявления ограничительного, эмоциогенного и экстернального типов нарушения пищевого поведения [95; 118; 242; 247; 251; 254; 267; 268]. Нормальными значениями ограничительного, эмоциогенного и экстернального пищевого поведения для людей с нормальным весом составляют 2,4; 1,8 и 2,7 баллов, соответственно, приложение 1. Нарушения ПП – количество баллов по шкалам ограничительного, эмоциогенного и экстернального типов нарушений ПП, превышало средние показатели для этих типов, согласно инструкции по интерпретации результатов опросника 2,4; 1,8; 2,7 соответственно (Приложение А).

### 2.3.6 Методы статистической обработки полученных результатов

Статистическая обработка и анализ данных исследования осуществлялся с помощью пакета прикладных программ SPSS 20.0.

При проверке на нормальность распределения исследуемых значений, имеющих количественный характер, с помощью построения графических гистограмм (колокол Гаусса) и критерия Колмогорова-Смирнова (Z-критерий), обнаружено, что большинство значений не подчиняются нормальному закону распределения. Таким образом, для описательной статистики использовались медиана и квартили, Me (Q1; Q3).

Для сравнения количественных и ранговых показателей в группах использовались непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни и Z-критерий Колмогорова-Смирнова, за статистически значимые различия принято значение  $p < 0,05$ .

Для описания и сравнения количественных значений, имеющих нормальное распределение, использовались среднее плюс или минус СКО (среднеквадратическое отклонение)  $M \pm \sigma$ , параметрический критерий, t- критерий Стьюдента. Для сравнения качественных признаков в группах использовался  $\chi$ -квадрат ( $\chi^2$ ), за статистически значимые различия принято значение  $p < 0,05$ . Для установления связей между признаками использовался коэффициент корреляции Спирмена (r), статистически значимая корреляция считалась при значении  $p < 0,05$ . Для установления зависимости исхода от фактора использовался расчет отношение шансов плюс или минус СКО (ОШ  $\pm$  СКО, 95 %) доверительный интервал ДИ.



Выше указанные методы статистической обработки данных позволяют получить статистически значимые выводы при использовании на малых выборках от 5 до 40 человек.

### 3 ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Скрининговый блок исследования. Частота регистрации избыточной массы тела и ожирения среди подростков, родившихся недоношенными

Возрастно-половая характеристика исследуемой когорты подростков представлена в таблице. Количество мальчиков и девочек в группе сопоставимо, средний возраст при включении в исследование – также сопоставим ( $p > 0,05$ ), таблица 2.

Таблица 2 – Возрастно-половая структура популяции подростков г. Томска

Параметры	Основная группа, n = 251		Группа сравнения, n = 265	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Средний возраст, лет	12,5 ± 1,5	11,7 ± 1,9	12,7 ± 1,4	12 ± 1,2
	12 ± 1,8		12 ± 1,9	
Абс. / %	106 / 42,2	145 / 57,8	117 / 44	148 / 56

Основная и группа сравнения статистически значимо отличались по количеству человек с нормальной массой тела, так в первой группе их составило 47 % (118 из 251), во второй группе 77 % (193 из 265), ( $\chi^2 = 12,08$ ;  $p = 0,001$ ). Избыточная масса тела в 3 раза чаще диагностировалась в группе подростков, рожденных недоношенными: 32 % (80 из 251, среди них 41 (42 %) мальчиков и 39 (27 %) девочек) в основной группе и в 9 % (24 из 265, среди них 19 (16 %) мальчиков и 5 (3 %) девочек) в группе сравнения, ( $\chi^2 = 9,28$ ;  $p = 0,002$ ; ОШ=4,7±0,3; 95% ДИ = (2,9-7,7)). Количество человек с ожирением достоверно не отличалось в группах. Ожирение 1 степени встречалось в 2 % (5 мальчиков) в группе подростков, родившихся недоношенными. Так же в этой группе зарегистрировано 4 % (10 мальчиков) исследуемых со 2 степенью ожирения. Ожирение 3–4 степеней не встречалось в основной группе. Ожирение 1–4 степеней не диагностировалось в группе сравнения. Количество человек с недостаточной массой тела, достоверно не отличалось в группах 43 (17 %) из основной группы против 37 (14 %) в группе сравнения, рисунок 4.

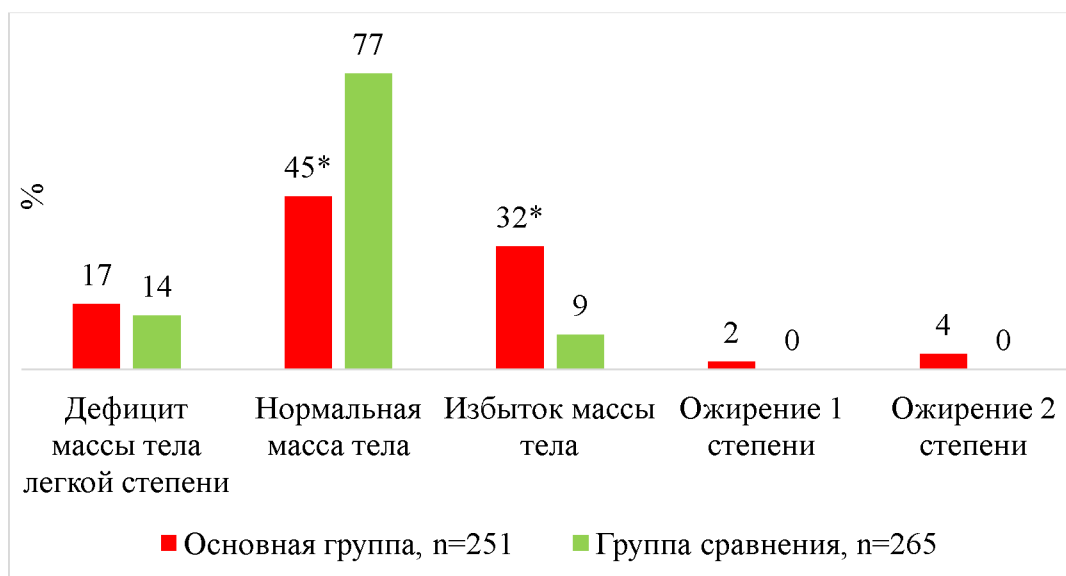


Рисунок 4 – Распределение участников исследования в зависимости от величины z-score ИМТ

Абсолютное большинство исследуемых обеих групп имели рост в пределах нормальных значений, соответствующий возрасту, от минус 2 до плюс 2 – 243 человека (97 %) в основной группе, и 252 (95 %) – в группе сравнения. По величине z-score роста участники исследования распределились следующим образом, рисунок 5.

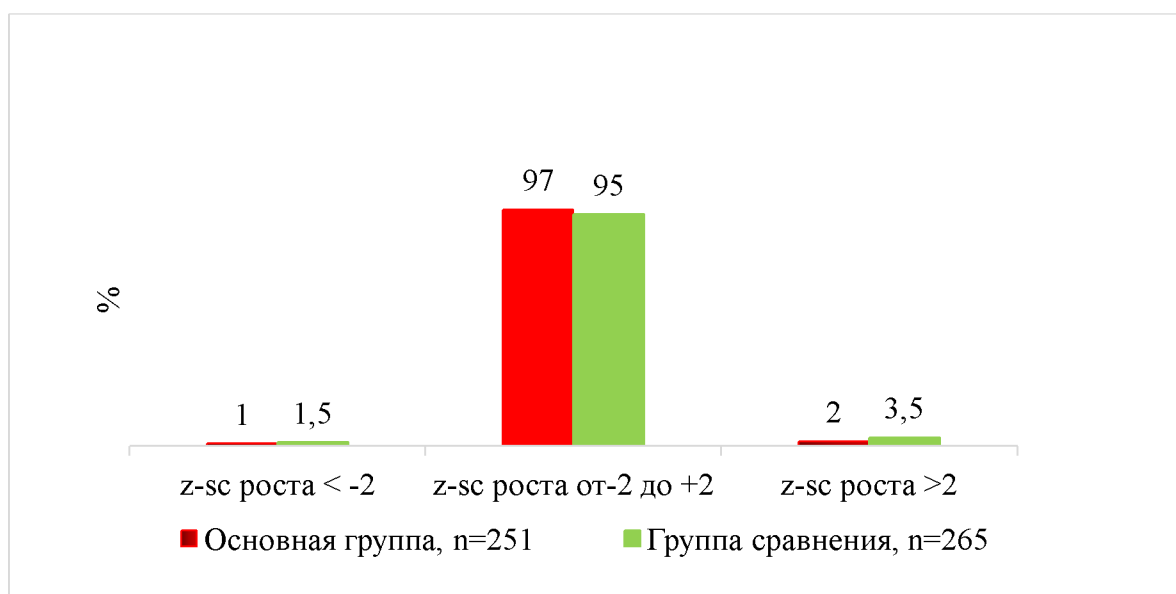


Рисунок 5 – Распределение участников исследования в зависимости от величины z-score роста

Проведена оценка отдельных показателей ФР (вес, рост, Z-score роста, ИМТ, Z-score ИМТ) с учетом пола в исследуемых группах. Показатели массы тела у мальчиков и девочек в сравниваемых группах не имели статистически значимых отличий.

Рост мальчиков и девочек основной группы и группы сравнения имел статистически значимые различия. Так, в основной группе значение этого показателя у мальчиков составило 150,1 (145,7; 161) см, в то время как в группе сравнения – 169 (145; 176) см,  $p = 0,004$ . В

основной группе значение показателя роста у девочек составило 149 (143; 153) см, в группе сравнения – 156 (146; 165,5) см,  $p = 0,004$ .

Показатель Z-score роста высоко достоверно отличался у мальчиков и девочек в исследуемых группах. Значения данного показателя у мальчиков в основной группе составили минус 0,32 (-0,93; 0,69), в группе сравнения были равны 0,92 (0,34; 1,17),  $p < 0,0001$ . Значения показателя Z-score роста у девочек в основной группе составили минус 0,8 (-1,3; -0,46), в группе сравнения были равны 0,69 (-0,22; 1,2),  $p < 0,0001$ .

В показателях ИМТ в основной группе и в группе сравнения у обоих полов различий не отмечалось в таблице 3. Но статистически значимо отличались показатели Z-score ИМТ: значения составили 0,36 (-0,52; 1,46) в основной группе у мальчиков, и минус 0,44 (-0,77; 0,73) у мальчиков группы сравнения,  $p = 0,04$ . У девочек основной группы Z-score ИМТ был равен 0,44 (-0,9; 1,3), в группе сравнения – минус 0,4 (-0,9; 0,03),  $p = 0,013$ .

Таблица 3 – Сравнительная характеристика показателей физического развития подростков в группах сравнения с учетом пола, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатели	Мальчики			Девочки		
	группа 1 n = 106	группа 2 n = 117	p	группа 1 n = 145	группа 2 n = 148	p
Вес, кг	47 [38; 51]	51 [35; 63]	–	40 [37; 50]	40,5 [36; 51]	–
Рост, см	150,1 [145,7; 161]	169 [145; 176]	0,004	149 [143; 153]	156 [146; 165,5]	0,004
Z-score роста	0,32 [-0,93; 0,69]	0,92 [0,34; 1,17]	<0,0001	-0,8 [-1,3; -0,46]	0,69 [-0,22; 1,2]	<0,0001
ИМТ	19,3 [16,8; 22,3]	18,1 [16,7; 19,7]	–	18,8 [17,1–21,2]	17,8 [15,7; 19,1]	–
Z-score ИМТ	0,36 [-0,52; 1,46]	-0,44 [-0,77; 0,73]	0,04	0,44 [-0,9; 1,3]	-0,4 [-0,9; 0,03]	0,013

Примечание –  $p < 0,05$  статистически значимая разница между сравниваемыми группами, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) медиана, интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела.

Таким образом, анализ результатов показал, что девочки и мальчики, рожденные недоношенными, достоверно ниже своих доношенных сверстников (несмотря на то, что рост большинства из них находился в пределах нормальных значений, соответствующих возрастной норме) и имели более высокий z-score ИМТ, по сравнению с их доношенными сверстниками.

По данным собственного исследования распространенность избыточной массы тела среди подростков, родившихся недоношенными, составила 32 %, что, примерно, в 1,5 раза чаще, чем у сверстников, родившихся в срок. Избыточная масса тела и ожирение, являются основными факторами, способствующими формированию ключевого компонента метаболического синдрома – абдоминального ожирения. А в сочетании с недоношенностью, высокая частота регистрации избыточной массы тела среди подростков, родившихся

недоношенными (32 %) явилось основанием для дальнейшего углубленного основного исследования данной когорты в отношении частоты регистрации отдельных компонентов метаболического синдрома, нарушений ПП и их взаимосвязей между собой.

### 3.2 Результаты основного исследования

#### 3.2.1 Общая характеристика и характеристика медико-социальных и анамнестических данных в группах сравнения

Возрастно-половая характеристика исследуемой когорты подростков представлена в таблице 4. Количество мальчиков и девочек в группе сопоставимо, средний возраст при включении в исследование – также сопоставим ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4 – Характеристика групп исследования по возрасту и полу

Параметры	Основная группа (n = 58)		Группа сравнения (n = 65)	
	Мальчики (n = 30)	Девочки (n = 28)	Мальчики (n = 35)	Девочки (n = 30)
пол				
возраст				
Препубертат	16	11	16	12
Пубертат	14	17	19	18
Средний возраст (лет)	12,07 ± 1,4	11,8 ± 1,2	12,8 ± 2,4	12,5 ± 1,9
	12 ± 1,3		12,7 ± 2,2	
Итого, участников исследования	123			

Примечание –  $p > 0,05$  мальчики и девочки групп сравнения сопоставимы по возрасту.

Данные о заболеваниях подростков взяты из листа уточненных диагнозов амбулаторных карт. Подростки из группы сравнения имели 1–2 группы здоровья, все заболевания имели функциональный характер, один ребенок с нарушением речи находился на диспансерном наблюдении у невролога, болезни органов ЖКТ представлены дискинезией ЖВП (7), функциональными запорами (1). Исходя из полученных данных, практически 100 % подростков, родившихся преждевременно, имели хотя бы одно заболевание, чуть в меньшем проценте регистрировалось сочетание 2 заболеваний. Более половины участников исследования, рожденных раньше срока, имели сочетание трех и более заболеваний, таблица 5.

Таблица 5 – Структура и сравнительная характеристика заболеваний подростков в группах

Параметры сравнения	Группа 1 (n = 58)		Группа 2 (n = 65)		$\chi^2$ –	p –
	Абс. число	%	Абс. число	%		
Нарушение речи*	19	32,8	4	6,2	14,27	<0,0001
Диспансерный учет у кардиолога (с ВСД по гипертоническому типу) *	8	13,8	0	–	9,59	0,002
Диспансерный учет у невролога*	20	34,5	1	1,5	23,5	<0,0001
Болезни органов ЖКТ	4	6,9	8	12,3	2,03	0,15
Нарушение осанки*	22	38	10	15,4	8	0,004
Сколиоз*	6	10,3	0	–	7,07	0,008
Плоскостопие*	12	20,7	5	7,7	4,35	0,04
Заболевания ЛОР-органов*	20	34,5	2	3,1	20,58	<0,0001
Хронические инфекции ВДП*	52	89,7	2	3,1	82,8	<0,0001
Болезни органов зрения*	24	41,4	6	9	17	<0,0001
Заболевания половой сферы (крипторхизм у 2 мальчиков, вульвовагинит у 1 девочки)	3	5,2	0	–	3,45	0,06
Имеют хотя бы одно заболевание*	57	98,3	24	37	51	<0,0001
Имеют сочетание 2-ух заболеваний*	54	93,1	8	12,3	80	<0,0001
Имеют сочетание 3-ех и более заболеваний*	37	63,8	2	3,1	52	<0,0001

Примечание – \*  $p < 0,05$  – статистически значимые различия между группами.

В таблице 6 представлен анализ социально-гигиенических характеристик, отражающих образовательный и экономический уровень и социальный статус семей исследуемых подростков. Матери подростков, родившихся преждевременно, чаще бывали домохозяйками, в половине случаев это было связано с преждевременным рождением ребенка (со слов матери), Так же, семьи, где воспитывались подростки, рожденные раньше срока, чаще были неполными, по сравнению с семьями из группы сравнения.

Таблица 6 – Ранжирование медико-социально-гигиенических факторов и характеристик обследуемых групп

Параметры сравнения	Группа 1 n = 58	Группа 2 n = 65	$\chi^2$	p
Возраст матери на момент рождения исследуемого:	–	–	2,1	0,1
– до 30 лет	30	42		
– после 30 лет	28	23		
Возраст отца на момент рождения исследуемого:	–	–	1,2	0,3
– до 30 лет	30	40		
– после 30 лет	28	25		
Курение матери:	–	–	0,27	0,6
– да	9	8		
– нет	49	57		
Курение отца:	–	–	0,07	0,8
– да	14	17		
– нет	44	48		
Условия проживания:	–	–	1,29	0,3
– благоустроенно	55	64		
– не благоустроенно	3	1		
Социальный статус матери*:	–	–	8,18	<b>0,004</b>
– работает	47	63		
– не работает	4	1		
Социальный статус отца:	–	–	2,26	0,1
– работает	54	64		
– не работает	4	1		
Состав семьи*:	–	–	8,31	<b>0,004</b>
– полная	37	56		
– не полная	21	9		

Примечание – \*p < 0,05 – статистические различия между группами.

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза матерей из групп сравнения, выявлено, что статистически высоко значимо чаще матери, родившие недоношенного ребенка, имели преждевременные роды в анамнезе, и другие осложнения беременности, среди которых, безусловно, угроза прерывания, гестоз, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Так же у этих матерей чаще регистрировался гестационный сахарный диабет по сравнению с матерями группы сравнения, таблица 7.

Таблица 7 – Характеристика течения антенатального периода в группах сравнения

Параметры сравнения	Группа 1 n = 58	Группа 1 n = 65	$\chi^2$	p
Возраст матери на момент рождения исследуемого:	–	–	2,1	0,1
– до 30 лет	30	42		
– старше 30 лет	28	23		
Преждевременные роды*	17	0	16,45	<b>0,001</b>
Фоновые состояния у матери на период настоящей беременности:	–	–	–	–
– патология тромбоцитов	2	1	0,5	0,5
– гипотиреоз	1	0	1,1	0,3
– пороки матки	1	0	1,1	0,3
– носительство гена синдрома Мартина	1	0	1,1	0,3
– инвалидность	2	0	2,3	0,1
– СПКЯ	3	0	3,4	0,06
– ожирение	7	2	4,9	0,08
Патология беременности:	–	–	–	–
– токсикоз	22	18	1,5	0,2
– угроза прерывания*	43	3	60	<b>&lt;0,0001</b>
– гестоз*	23	6	15,7	<b>&lt;0,0001</b>
– ХФПН	9	5	1,9	0,2
– резус-конфликт	1	1	0,007	0,9
– гестационный сахарный диабет*	5	0	5,8	<b>0,02</b>
– ПОНРП*	4	0	4,6	<b>0,03</b>
– преждевременное излитие околоплодных вод*	12	0	14,9	<b>&lt;0,0001</b>
– ОРЗ во время беременности*	31	16	10,8	<b>0,001</b>

Примечания – \* $p < 0,05$  – статистические различия между группами, СПКЯ-синдром поликистозных яичников, ХФПН-хроническая фетоплацентарная недостаточность, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, ОРЗ-острое респираторное заболевание.

Средний срок гестации в первой группе составил  $33,07 \pm 1,9$  недели, во второй группе –  $39,5 \pm 0,8$  недель ( $p < 0,05$ ).

Характеристика групп по степени недоношенности в зависимости от массы тела при рождении представлена в таблице 8. Среди лиц основной группы детей с ЭНМТ не было, преобладали в исследуемой когорте – дети с НМТ.

Таблица 8 – Характеристика групп по степени недоношенности в зависимости от массы тела при рождении

Показатели	Группа 1 (n = 58)				Группа 2 (n = 65)	
	НМТ (1500–2500 г)		ОНМТ (1499–1000 г)		Нормальная масса тела (2501–3999 г)	
	n	%	n	%	n	%
	54	93	4	7	65	100
Средняя масса при рождении (min-max) г	$2022,5 \pm 284,7$ (1500–2470)		$1363,8 \pm 98,2$ (1250–1490)		$3398,22 \pm 301,7$ (2520–3900)	
Средняя длина тела при рождении (min-max) см	$43,9 \pm 2,8$ (39–51)		$41 \pm 2,7$ (37–43)		$53,45 \pm 2,4$ (48–58)	



Характеристика патологических состояний в раннем неонатальном периоде в группах исследования приведена в таблице 9. Данные о патологических состояниях в неонатальном периоде взяты из архивных историй болезни неонатального периода отделения патологии новорожденных (для основной группы), а также из листа уточненных диагнозов амбулаторных карт (для группы сравнения).

Таблица 9 – Характеристика патологических состояний в раннем неонатальном периоде в группах исследования

Параметры сравнения	Группа 1 (n = 58)		Группа 2 (n = 65)		$\chi^2$	p
	Абс. число	%	Абс. число	%		
Перинатальное поражение центральной нервной системы травматического генеза	36	62	1	1,5	75	<0,0001
Перинатальное поражение центральной нервной системы инфекционного генеза	9	15,5	0	–	10,8	0,001
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	13	22,5	3	4,6	12,4	<0,0001
Эпизоды апноэ	7	12	0	–	8,3	0,004
Судорожный синдром	9	15,5	0	–	10,8	0,001
Ретинопатия	16	27,6	0	–	20,6	<0,0001
Желтуха	42	72,4	5	7,7	34,4	<0,0001
Анемия	30	51,7	5	7,7	29	<0,0001
Кефалогематома	1	1,7	2	–	0,2	0,6
Респираторный дистресс синдром	21	36,2	0	3	28,4	<0,0001

Показано, что новорожденные, родившиеся недоношенными, охвачены многочисленными патологическими состояниями неонатального периода в значимо большей степени по сравнению с доношенными новорожденными.

Подростки, рожденные преждевременно, гораздо реже находились на исключительно грудном вскармливании, как в первые дни жизни после родов, так и в дальнейшем до 6 месяцев, а после шестимесячного возраста, по данным нашего исследования, 100 % рожденных раньше срока, не получали грудное молоко, таблица 10.

Таблица 10 – Характер вскармливания на первом году жизни в группах исследования

Параметры	Группа 1 n = 58 (100 %)	Группа 2 n = 65 (100 %)	$\chi^2$	p
Исключительно грудное вскармливание с момента рождения (ИГВ)	3 (5,2 %)	34 (52,3 %)	32,4	<0,0001
Искусственное вскармливание с момента рождения (ИВ)	30 (51,7 %)	11 (16,9 %)	16,7	<0,0001
Смешанное вскармливание с момента рождения (СВ)	25 (43,1 %)	20 (30,8 %)	2,01	0,16
Длительность получения грудного молока детьми в группах исследования				
Получали грудное молоко до 3 месяцев	20 (34,5 %)	49 (75,4 %)	20,8	<0,0001
Получали грудное молоко до 6 месяцев	5 (8,6 %)	46 (70 %)	48,8	<0,0001
Получали грудное молоко до 12 месяцев	0	25 (38,5 %)	28	<0,0001
Получали грудное молоко после года	0	15 (23 %)	15,2	<0,0001

В отделении патологии новорожденных (ОПН) ОГАУЗ «Детской больницы № 1» 10–15 лет (1998–2004 гг.) назад для вскармливания недоношенных использовались лечебные смеси на основе гидролизата белка молочной сыворотки (Alfare) с содержанием белка 2 г/кг, а затем и стандартные адаптированные молочные смеси со средним содержанием белка 1,3–1,4 г/кг (Малютка1, Nestogen1), отсутствовали специализированные смеси для недоношенных, а также фортификаторы грудного молока, а потребность недоношенного ребенка в белке в зависимости от массы тела при рождении составляет от 3,2 г/кг (от 2200 г при рождении) до 4,5 г/кг (менее 1000 г при рождении), в домашних условиях использовались те же адаптированные молочные смеси, что и на этапе ОПН. Таким образом, недоношенные дети находились даже в белковом дефиците, и факт потребления избыточного белка со смесями исключен.

По срокам и характеру введения прикорма отсутствовали статистически значимые различия между группами исследования. В 97 % у всех исследуемых прикорм вводился, начиная с 3 месяцев жизни (3 % – с 6 месяцев), в подавляющем большинстве это были фруктовые соки и фрукты (44 %), на втором месте – овощные пюре – 31 %, и затем каша – 16 %, в 9 % – творог, кисломолочные напитки, яйцо. Самый ранний возраст введения коровьего молока составил 3 месяца (31 %), в среднем это 13 месяцев.

**Характеристика отягощенности семейного анамнеза по недоношенности и компонентам метаболического синдрома в группах исследования.** При сравнении отягощенности семейного анамнеза по недоношенности в группах обнаружена статистически значимая разница в общем количестве случаев преждевременных родов в семьях в целом: так, в основной группе, более чем в 13 раз чаще регистрировались случаи преждевременных родов (44,8 %), против (3,07 %) в группе сравнения ( $p < 0,0001$ ), (ОШ ± СКО =  $25,6 \pm 0,8$ ; 95 % ДИ (5,7–114,7)). Данный факт подтверждается и статистически более часто встречающимися случаями преждевременных родов у матерей из группы недоношенных исследуемых – 29,3 % ( $p = 0,001$ ), в то время как в группе сравнения преждевременные роды у матерей не регистрировались. Кроме того, преждевременные роды у бабушек по линии матери в семьях основной группы так же регистрировались статистически значимо чаще – 20,7 %, против отсутствия таковых в группе сравнения ( $p = 0,001$ ). Вероятно, имеет место факт семейной предрасположенности к рождению недоношенного ребенка по женской линии.

Также в сравниваемых группах обнаружена статистически значимая разница в отягощенности семейного анамнеза по АГ по женской линии. А именно, у матерей основной группы АГ регистрировалась в 27,6 % против 4,6 % в группе сравнения ( $p = 0,002$ ; ОШ ± СКО =  $7,9 \pm 0,7$ ; 95 % ДИ (2,2–28,7)). У бабушек по линии матери в основной группе и группе сравнения также отмечена статистически значимая разница в отягощенности анамнеза по АГ: 69 % против 10,8 %, соответственно, в группах ( $p < 0,0001$ ; ОШ ± СКО =  $7,4 \pm 0,4$ ; 95 %

ДИ (3,3–16,5)). У дедов по материнской линии основной группы АГ регистрировалась так же статистически значимо чаще, чем в группе сравнения ( $p = 0,03$ ; ОШ  $\pm$  СКО =  $2,6 \pm 0,4$ ; 95 % ДИ (1,1–6)).

Что касается ожирения, то здесь так же регистрировалась статистически значимая разница в сравниваемых группах по женской линии. Матери подростков, родившихся недоношенными, чаще страдали ожирением: 29,3 % против 9,2 % у матерей из группы доношенных сверстников ( $p = 0,008$ ; ОШ  $\pm$  СКО =  $4,1 \pm 0,5$ ; 95 % ДИ (1,5–11,2)). Ожирение у бабушек по линии матери в основной группе регистрировалось в 44,8 %, в то время как в группе сравнения – в 10,8 % ( $p < 0,0001$ ; ОШ  $\pm$  СКО =  $6,7 \pm 0,5$ ; 95 % ДИ (2,6–17,2)).

Кроме того, у матерей из основной группы статистически значимо чаще отмечались дислипидемия 17,2 % ( $p = 0,003$ ) и ГСД 8,6 % ( $p = 0,02$ ) в то время, как у матерей из группы сравнения отягощенность по данным компонентам МС не регистрировалась.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у бабушек по линии матери в семейном анамнезе основной группы отмечалась в 22,4 % против 3,07 % в группе сравнения ( $p = 0,002$ ; ОШ  $\pm$  СКО =  $9,1 \pm 0,8$ ; 95 % ДИ (2–42,3)).

Ко всему выше сказанному отмечена отягощенность анамнеза исследуемых в отношении СД 2 типа по материнской линии. Так, показано, что СД 2 типа регистрировался у бабушек и дедов по матери в группе недоношенных статистически значимо чаще, чем у таковых из группы сравнения ( $p = 0,02$ ; ОШ  $\pm$  СКО =  $5,6 \pm 0,8$ ; 95% ДИ (1,2–26,9)).

Таким образом, очевидно, что в основной группе семейный анамнез значительно больше отягощен по недоношенности и компонентам метаболического синдрома, в частности АГ, ОЖ, дислипидемии, ГСД и СД 2 типа по сравнению с группой сравнения. Эта отягощенность осуществляется в большей степени по женской линии, а именно существенный вклад в нее вносит наследственность матери и бабушки по линии матери.

Возвращаясь к вопросу отягощенности семейного анамнеза по компонентам МС в группах, необходимо отметить, что была получена статистически значимая разница еще по нескольким компонентам по отцовской линии. АГ у отцов основной группы имела место в 5 случаях при отсутствии таковых среди отцов группы сравнения ( $p = 0,02$ ). АГ у дедов по отцовской линии так же регистрировалась чаще в основной группе 37,9 % по сравнению 9,2 % в группе сравнения, ( $p = 0,001$ ; ОШ  $\pm$  СКО =  $6 \pm 0,5$ ; 95 % ДИ (2,2–16,2)). ИБС и МС у дедов по линии отца отмечалось у 13,8 % ( $p = 0,008$ ) и 3,4 % ( $p = 0,001$ ), соответственно, в основной группе, в то время как в группе сравнения не регистрировались.

Ожирение у бабушки по линии отца в группе недоношенных регистрировалось в 27,6 %, против 4,6 % в группе сравнения ( $p = 0,002$ ; ОШ  $\pm$  СКО =  $7,8 \pm 0,7$ ; 95 % ДИ (2,2–28,7)). СД 2 типа встречался в 10 % ( $p = 0,008$ ) при отсутствии такового в группе сравнения.

По остальным компонентам МС у остальных членов семей статистически значимой разницы в группах не получено. Однако необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие, статистически значимой разницы между группами, показано, что шансы зарегистрировать СД 2 типа среди матерей, родивших недоношенного ребенка выше, чем среди матерей, родивших в срок (ОШ ± СКО =  $2,3 \pm 0,9$ ; 95 % ДИ (0,4–13,2)). Так же среди дедов по материнской линии в группе недоношенным чаще можно встретить дедов с ожирением и ИБС по сравнению с группой сравнения (ОШ ± СКО =  $11,2 \pm 0,8$ ; 95 % ДИ (2,5–51,2)) и (ОШ ± СКО =  $1,9 \pm 0,5$ ; 95 % ДИ (0,7–5,3)), соответственно. Что касается отцовской линии, то, несмотря на отсутствие, статистически значимой разницы между сравниваемыми группами, шанс зарегистрировать ожирение у отцов недоношенных выше, по сравнению с группой сравнения (ОШ ± СКО =  $3,6 \pm 0,8$ ; 95 % ДИ (0,7–18,8)). Кроме того, у бабушек по линии отца в группе недоношенных можно чаще встретить диагноз АГ и ИБС (ОШ ± СКО =  $2,1 \pm 0,4$ ; 95 % ДИ (0,9–4,6)) и (ОШ ± СКО =  $2 \pm 0,8$ ; 95 % ДИ (0,4–8,5)).

В основной группе у некоторых матерей, отцов и дедов по отцовской линии регистрировался диагноз МС при сборе анамнеза, в то время как в группе сравнения этот диагноз не встречался совсем ни у одного члена семьи. Кроме того, у матерей основной группы встречались диагнозы гестационного сахарного диабета (ГСД) и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), при отсутствии таковых в группе сравнения. Характеристика отягощенности семейного анамнеза по компонентам метаболического синдрома и недоношенности в группах представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика отягощенности семейного анамнеза по компонентам метаболического синдрома и недоношенности в группах

Параметры сравнения	Группа 1 n = 58		Группа 2 n = 65		$\chi^2$	p	ОШ ± СКО (S)	95 % ДИ
	Абс.	%	Абс.	%				
Случаи преждевременных родов в семье	26*	44,8	2	3,07	24,78	<0,0001	$25,6 \pm 0,8$	[5,7–114,7]
По материнской линии								
Случаи преждевременных родов у матери	17*	29,3	0	0	16,44	0,001	–	–
Ожирение у матери	17*	29,3	6	9,2	7,02	0,008	$4,1 \pm 0,5$	[1,5–11,2]
АГ у матери	16*	27,6	3	4,6	9,95	0,002	$7,9 \pm 0,7$	[2,2–28,7]
Дислипидемия у матери	10*	17,2	0	0	8,96	0,003	–	–
СД 2 типа матери	4	6,9	2	3,07	1	0,3	$2,3 \pm 0,9$	[0,4–13,2]
ГСД у матери	5*	8,6	0	0	5,8	0,02	–	–
МС у матери	3	5,2	0	0	3,4	0,06	–	–
СПКЯ у матери	3	5,2	0	0	3,4	0,06	–	–
ИБС у матери	0	0	0	0	–	–	–	–
По отцовской линии								
Случаи преждевременных родов в семье отца	3	5,2	0	0	3,4	0,06	–	–
Ожирение у отца	6	10,3	2	3,07	2,7	0,1	$3,6 \pm 0,8$	[0,7–18,8]

АГ у отца	5	8,6	0	0	5,8	0,02	–	–
Дислипидемия у отца	–	–	–	–	–	–	–	–
СД 2 у отца	0	0	0	0	–	–	–	–
МС у отца	2	3,4	0	0	2,3	0,1	–	–
ИБС у отца	1	1,7	0	0	1,1	0,3	–	–
<b>Бабушка по линии матери</b>								
Случаи преждевременных родов у бабушки по линии матери	12*	20,7	0	0	10,98	0,001	–	–
Ожирение у бабушки по линии матери	26*	44,8	7	10,8	14,59	<0,0001	6,7 ± 0,5	[2,6–17,2]
АГ у бабушки по линии матери	40*	69	15	23	21,58	<0,0001	7,4 ± 0,4	[3,3–16,5]
Дислипидемия у бабушки по линии матери	–	–	–	–	–	–	–	–
СД 2 типа у бабушки по линии матери	9	15,5	2	3,07	5,8	0,02	5,6 ± 0,8	[1,2–26,9]
МС у бабушки по линии матери	0	0	0	0	–	–	–	–
ГСД у бабушки по линии матери	–	–	–	–	–	–	–	–
СПКЯ у бабушки по линии матери	–	–	–	–	–	–	–	–
ИБС у бабушки по линии матери	13*	22,4	2	3,07	9,25	0,002	9,1 ± 0,8	[2–42,3]
<b>Дед по линии матери</b>								
Случаи преждевременных родов в семье деда по линии матери	1	1,7	0	0	1,1	0,3	–	–
Ожирение у деда по линии матери	6	10,3	2	3,07	2,6	0,1	11,2 ± 0,8	[2,5–51,2]
АГ у деда по линии матери	20	34,5	11	16,9	5	0,03	2,6 ± 0,4	[1,1–6]
Дислипидемия у деда по линии матери	–	–	–	–	–	–	–	–
СД 2 типа у деда по линии матери	5	8,6	0	0	5,8	0,02	–	–
МС у деда по линии матери	0	0	0	0	–	–	–	–
ИБС у деда по линии матери	11	19	7	10,8	1,6	0,2	1,9 ± 0,5	[0,7–5,3]
<b>Бабушка по линии отца</b>								
Случаи преждевременных родов у бабушки по линии отца	3	5,2	0	0	3,4	0,06	–	–
Ожирение у бабушки по линии отца	16*	27,6	3	4,6	9,95	0,002	7,8 ± 0,7	[2,2–28,7]
АГ у бабушки по линии отца	21	36,2	14	21,5	3,2	0,07	2,1 ± 0,4	[0,9–4,6]
Дислипидемия у бабушки по линии отца	–	–	–	–	–	–	–	–
СД 2 типа у бабушки по линии отца	6*	10,3	0	0	7,1	0,008	–	–
МС у бабушки по линии отца	0	0	0	0	–	–	–	–
ГСД у бабушки по линии отца	–	–	–	–	–	–	–	–
СПКЯ у бабушки по линии отца	–	–	–	–	–	–	–	–

ИБС у бабушки по линии отца	5	8,6	3	4,6	0,8	0,3	2 ± 0,8	[0,4–8,5]
Дед по линии отца								
Случаи преждевременных родов в семье деда по линии отца	–		–		–	–	–	–
Ожирение у деда по линии отца	7	12,07	0	0	2,7	0,1	–	–
АГ у деда по линии отца	22*	37,9	6	9,2	14,4	<0,0001	6 ± 0,5	[2,2–16,2]
Дислипидемия у деда по линии отца	–	–	–	–	–	–	–	–
СД 2 типа у деда по линии отца	0	0	0	0	–	–	–	–
МС у деда по линии отца	2*	3,4	0	0	12,06	0,001	–	–
ИБС у деда по линии отца	8*	13,8	0	0	7,02	0,008	–	–

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия в сравниваемых группах, АГ – артериальная гипертензия, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, МС – метаболический синдром, ГСД – гестационный сахарный диабет, СПКЯ – синдром поликистозных яичников, ИБС – ишемическая болезнь сердца

Итого, по группам собран анамнез у 348 родственников первой и второй степени родства в основной группе, и 390 в группе сравнения, соответственно. Показано, что в группе подростков, родившихся недоношенными, ожирение регистрировалось у 78 человек (22,4%), АГ у 124 (35,6%), дислипидемия у 10 (2,8%), СД 2 типа у 24 (6,9%), ГСД у 5 (1,4%), МС у 7 (2%), СПКЯ у 3 (0,9%), ИБС у 38 (11%). В группе сравнения, среди родственников регистрировались ожирение у 20 человек (5,1%), АГ у 49 (12,5%), СД 2 типа у 4 (1%), ИБС у 15 (3,8%).

Таким образом, результаты исследования показали, что семейный анамнез у подростков, рожденных раньше срока, значительно отягощен риску преждевременных родов и по компонентам метаболического синдрома, в частности АГ, ожирению, дислипидемии, СД 2 типа по сравнению с группой сравнения. Эта отягощенность осуществляется по женской линии, а именно существенный вклад в нее вносит наследственность матери и бабушки по линии матери. Кроме того, в группе подростков, родившихся недоношенными, у некоторых матерей, отмечалось наличие МС при сборе анамнеза, а также встречались диагнозы гестационного сахарного диабета (ГСД) и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Данные факты могут свидетельствовать об общности генетической природы рождения недоношенного ребенка и метаболических нарушений у матери, недоношенности и ее отдаленных метаболических последствий у подростков и взрослых.

### 3.2.2 Клинико-метаболическая характеристика исследуемых групп основного исследования

#### 3.2.2.1 Сравнительная характеристика отдельных показателей физического развития и полового развития подростков в группах исследования

На первом этапе оценено ФР подростков в возрасте одного года по программе ВОЗ АНТРО версия 3.2.2 (информация о росте и весе в 1 год взята из амбулаторных карт). Подростки основной группы и группы сравнения в возрасте 1 года 100 % имели нормальную массу тела. Исследуемых в возрасте 1 года с избыточной массой тела и с ожирением 1-4 степеней, а также с дефицитом массы не регистрировалось в обеих группах (необходимо отметить, что по критериям ВОЗ, избыточная масса тела у детей до 5 лет диагностируется при показателе ИМТ, превышающего медианное значения более, чем на 2 стандартных отклонения (СО), а ожирение – более, чем на 3 СО [36]).

Показатель z-score роста не выходил за пределы нормальных значений (находился в диапазоне от минус 2 до плюс 2 z-score) у 100 % исследуемых в обеих группах. Показано, что мальчики и девочки, родившиеся недоношенными в возрасте 1 года, хотя и имели рост в пределах нормальных значений, все же были ниже своих сверстников, родившихся в срок. Мальчики и девочки, родившиеся недоношенными в возрасте 1 года, не имели значимых отличий по показателям веса, однако такой показатель как Z-score веса по росту был статистически значимо выше у рожденных недоношенными, обоих полов по сравнению с рожденными в срок. То же самое наблюдалось и в отношении показателей Z-score ИМТ – он был выше у мальчиков и девочек, родившихся раньше срока, по сравнению с рожденными в срок. Средняя прибавка в весе за первый год жизни у преждевременно рожденных мальчиков составила 7700 г, роста 31 см, у мальчиков, рожденных в срок 6750 г, роста 24 см, у преждевременно рожденных, девочек 7710 г, роста 31,5 см, у девочек, рожденных в срок – 6175 г, 24 см. Очевидно, что у подростков, родившихся недоношенными, имеет место догоняющий рост, причем, рожденные с ОНМТ (n = 4) прибавки за год – в весе 8443 г, в росте 33 см, с НМТ (n = 54) – в весе 7610 г, в росте 31 см, таблица 13.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика отдельных показателей физического развития у подростков в возрасте 1 года в основном исследовании

Показатели	Мальчики			Девочки		
	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 35)	P	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 30)	P
Вес, кг	9,8 [9,7; 10,05]	10,2 [9,8; 10,5]	–	9,6 [9; 9,7]	9,6 [9,2; 10,2]	–

Z-score веса	0,5 [0,05; 0,57]	0,43 [0,06; 0,69]	–	0,5 [0,05; 0,7]	0,49 [0,2; 0,98]	–
Рост, см	75 [74; 76]	78 [77; 79]	<0,0001	74,5 [73; 75]	77 [76; 77,4]	<0,0001
Z-score роста	-0,5 [-0,92; -0,4]	0,75 [0,33; 1,17]	<0,0001	0,2 [-0,3; 0,4]	0,97 [0,58; 1,3]	<0,0001
Z-score веса по росту	0,62 [0,14; 0,78]	0,13 [0,04; 0,38]	0,01	0,5 [0,3; 0,7]	0,1 [0,09; 0,76]	0,002
ИМТ	17,9 [17,1; 18,1]	16,9 [16,5; 17]	–	17,05 [16,6; 17,5]	16,4 [16,2; 17,2]	–
Z-score ИМТ	0,78 [0,23; -0,98]	0,09 [-0,19; 0,17]	<0,0001	0,5 [0,23; 0,76]	0,09 [-0,08; 0,6]	0,002

Распределение участников настоящего исследования по величине z-score индекса массы тела (ИМТ), таблица 14, а также z-score роста в группах в основном исследовании полностью повторяет тенденции выборки из скринингового исследования (см. раздел 3.1).

Таблица 14 – Распределение участников основного исследования в зависимости от величины Z-score индекса массы тела

Показатели	Группа 1 (n = 58)	Группа 2 (n = 65)	$\chi^2$	p
Нормальная масса тела	27 (47 %)*	50 (8 %)*	12,08	0,001
Избыток массы тела	18 (31 %)**	6 (9 %)**	9,28	0,002
Ожирение 1 степени	1 (1,7 %)	0	–	–
Ожирение 2 степени	2 (3,4 %)	0	–	–
Дефицит/недостаточная масса тела	10 (17 %)	9 (14 %)	–	–

Примечания – \*,\*\*p < 0,05 – статистически значимые различия между группами исследования.

Так же, как и в скрининговом исследовании, проведена оценка отдельных показателей ФР (вес, рост, Z-score роста, ИМТ, Z-score ИМТ) в группах с учетом пола. Необходимо отметить, что полученные данные в отношении различий по показателям вес, рост, Z-score роста, ИМТ, Z-score ИМТ между группами полностью повторяют тенденции, выявленные в скрининговом исследовании (см. раздел 3.1), таблица 15.

Дополнительно оценены в основном исследовании показатели ОТ, ОБ и ОТ/ОБ. Абдоминальное ожирение (ОТ >90 перцентиля) имели 5,2 % (3 из 58) в основной группе, 0 % (из 65) в группе сравнения, без статистически значимой разницы между группами. Однако, абдоминальный тип жировоголожения (ОТ/ОБ > 0,8) имели 31 % (18 из 58) исследуемых основной группы, а в группе сравнения 3 % (2 из 65), ( $\chi^2 = 17,1$ ; p < 0,0001; ОШ±СКО = 14,2±0,8; 95% ДИ (3,1-64,4)). Данная категория пациентов, родившихся преждевременно, представляет группу риска по реализации абдоминального ожирения – основного компонента МС.



У мальчиков групп сравнения показатели ОТ, ОБ и ОТ/ОБ не отличались. Однако, необходимо отметить, что мальчики с абдоминальным типом жировоголожения в основной группе встречались в 30 % (9 из 30), в то время как в группе сравнения в 2,9 % (1 из 35), то есть, примерно в 10 раз чаще ( $\chi^2 = 9,143$ ;  $p = 0,002$ ). Показатели ОТ, ОБ не отличались у девочек в исследуемых группах. Но у девочек групп сравнения имелись статистически значимые различия в показателях ОТ/ОБ, в основной группе – 0,8 (0,77; 0,85), в группе сравнения – 0,72 (0,7; 0,76;  $p < 0,0001$ ). У 32 % (9 из 28) девочек основной группы зарегистрирован абдоминальный тип жировоголожения по сравнению с 3,3 % (1 из 30) сверстниц из группы сравнения ( $\chi^2 = 8,424$ ;  $p = 0,004$ ).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика показателей физического развития подростков в группах с учетом пола, Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатели	Мальчики			Девочки		
	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 35)	p	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 30)	p
Вес, кг	47,5 [38; 51,9]	50 [35; 63,5]	–	39,9 [37; 49,9]	40,3 [35,9; 50,6]	–
Рост, см	149,8 [145,8; 160,5]*	170 [145; 177]*	0,04	149,5 [144; 153,9]****	156 [146,8; 165,6]****	0,004
Z-score роста	–0,31 [–0,94; 0,69]**	0,91 [0,35; 1,17]**	<0,0001	–0,7 [–1,29; – 0,45]*****	0,68 [–0,21; 1,2]*****	<0,0001
ИМТ	19,2 [16,7; 22,2]	17,9 [16,3; 19,7]	–	18,7 [17; 21,2]	17,9 [15,6; 19,2]	–
Z-score ИМТ	0,35 [–0,51; 1,45]***	–0,43 [–0,76; 0,73]***	0,04	0,4 [–0,9; 1,2]*****	–0,5 [–0,9; 0,02]*****	0,013
ОТ, см	65 [60; 70]	64 [58; 69]	–	61,5 [59; 68]	61,6 [57,8; 64,3]	–
ОБ, см	81 [79; 87,3]	83 [78; 88]	–	79 [75,5; 81]	81 [76,8; 89,3]	–
ОТ/ОБ	0,8 [0,79; 0,85]	0,76 [0,73; 0,79]	–	0,8 [0,77; 0,85]*****	0,72 [0,7; 0,76]*****	<0,0001

Примечание – \*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*, \*\*\*\*\* -  $p < 0,05$  статистически значимая разница между сравниваемыми группами, Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) медиана, интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ОТ/ОБ – отношение окружностей талии и бедер.

Таким образом, анализ результатов показал, что девочки и мальчики, рожденные недоношенными, достоверно ниже своих сверстников, родившихся в срок (несмотря на то, что рост большинства из них находился в пределах нормальных значений, соответствующих возрастной норме) и имели более высокий ИМТ, а также реализовали риск абдоминального типа жировоголожения, по сравнению с сверстниками, рожденными в срок.

Характеристика показателей физического развития подростков в группах сравнения с учетом пола в препубертатном возрасте представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика показателей физического развития подростков в группах сравнения с учетом пола в препубертатном возрасте

Показатели	Мальчики			Девочки		
	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 16)	p	Группа 1 (n = 11)	Группа 2 (n = 12)	p
Вес, кг	45,9 [35; 50]	35 [32,5; 37,5]	0,002	37 [34; 39,7]	35,5 [32; 38]	–
Рост, см	147 [143,5; 150]	144,5 [137,8; 150,8]	–	140 [136,5; 148]	146 [143; 151]	–
Z-score роста	–0,53 [–1,08; 0,4]	0,4 [–0,1; 1,1]	0,02	–0,61 [–1,14; –0,62]	1,15 [–0,3; 1,27]	0,02
ИМТ	19,7 [16,6; 23,1]	16,3 [15,5; 17,9]	0,003	18,1 [17,3; 20,6]	15,7 [15; 18]	0,02
Z-score ИМТ	0,9 [–0,46; 1,8]	–0,36 [–0,76; 0,73]	0,04	0,62 [0,05; 1,24]	–0,74 [–0,89; 0,38]	0,007
ОТ, см	64 [59,5; 69,5]	58 [56,3; 61]	0,01	65 [60; 74]	57 [56; 58,8]	0,002
ОБ, см	80 [78; 82,5]	77 [74; 79]	0,04	79 [76; 81]	77,5 [75; 78]	–
ОТ/ОБ	0,8 [0,72; 0,86]	0,76 [0,74; 0,78]	–	0,86 [0,76; 0,88]	0,75 [0,71; 0,78]	0,006

Примечание –  $p < 0,05$  статистически значимая разница между группами, Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ) медиана, интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ОТ/ОБ – отношение окружностей талии и бедер.

Характеристика показателей физического развития подростков в группах сравнения с учетом пола в пубертатном возрасте представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Характеристика показателей физического развития подростков в группах сравнения с учетом пола в пубертатном возрасте

Показатели	Мальчики (13–16 лет)			Девочки (12–15 лет)		
	Группа 1 (n = 14)	Группа 2 (n = 19)	p	Группа 1 (n = 17)	Группа 2 (n = 18)	p
Вес, кг	50 [46,7; 53,7]	63,5 [52; 70]	0,01	44,5 [38; 50,7]	49,5 [45,8; 56]	–
Рост, см	166 [158,5; 172]	177 [174; 180]	0,002	150 [148,5; 154,5]	165 [155,8; 167]	<0,0001
Z-score роста	–0,14 [–0,45; 1,3]	0,91 [0,82; 1,4]	0,04	–0,87 [–1,34; –0,09]	0,64 [–0,14; 0,93]	<0,0001
ИМТ	19,1 [17,2; 20,6]	19,08 [17,3; 20,6]	–	18,9 [16,9; 22,3]	18,9 [17,5; 20]	–
Z-score ИМТ	–0,3 [–1,05; 0,8]	–0,43 [–0,94; 0,4]	–	0,16 [–1,15; 1,16]	–0,33 [–0,9; 0,01]	–
ОТ, см	65 [62; 73,8]	66 [64; 73]	–	60 [55; 66,5]	64 [62,6; 66]	–
ОБ, см	87 [81; 90]	88 [85; 90]	–	80 [73,5; 81,5]	88,5 [85,3; 91,8]	0,001
ОТ/ОБ	0,8 [0,7; 0,8]	0,77 [0,72; 0,79]	–	0,79 [0,74; 0,81]	0,71 [0,7; 0,73]	0,007

Примечание –  $p < 0,05$  статистически значимая разница между группами, Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ) медиана, интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ОТ/ОБ – отношение окружностей талии и бедер.

В препубертатном возрасте, родившиеся преждевременно, имели более низкий рост, более высокие вес и объемы талии и бедер, по сравнению со сверстниками, родившимися в срок. В пубертатном периоде лишь рост преждевременно рожденных сохранился значимо ниже по сравнению со сверстниками, рожденными в срок.

При сравнении показателей ФР внутри групп у мальчиков и у девочек, статистически значимые различия выявлены только в пубертатном возрасте в обеих группах. Мальчики, родившиеся недоношенными, выше (для роста  $p < 0,0001$ , для Z- score роста  $p = 0,04$ ) своих преждевременно рожденных сверстниц, и имели больший ОБ ( $p = 0,03$ ). Подобная ситуация регистрировалась и в группе сравнения, мальчики из этой группы имели выше показатели веса ( $p = 0,001$ ), роста ( $p < 0,0001$ ), Z- score роста ( $p = 0,01$ ), ОТ/ОБ ( $p = 0,004$ ) по сравнению с их здоровыми сверстницами. В препубертатном возрасте никаких отличий между мальчиками и девочками внутри групп не выявлено.

Таким образом, недоношенные подростки с высокой степенью статистической значимости ниже своих доношенных сверстников, независимо от пола и возраста.

Показатели ИМТ и Z-score ИМТ выше у преждевременно родившихся мальчиков и девочек, по сравнению с их сверстниками, родившимися в срок, только в периоде препубертата, и не имеют отличий в пубертатном периоде у обоих полов.

Показатели ОТ/ОБ статистически значимо выше у преждевременно рожденных девочек всех возрастов по сравнению с их сверстницами, родившимися в срок, и не отличались у мальчиков всех возрастов в группах сравнения.

**Характеристика полового развития в группах.** Не выявлено статистически значимых отличий в половом развитии между группами так медиана стадии по Таннер составила 2 (2; 2) для основной группы и 2 (1; 3) для группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Соотношение подростков препубертатного и пубертатного возрастов также не имело статистически значимой разницы: подростков препубертатного возраста (стадия I по Таннер) из основной группы 27 из 58 (46,5 %) и 28 из 65 (43 %) из группы сравнения. Исследуемых пубертатного возраста большинство в обеих группах: 31 из 58 (53,5 %) в основной группе и 37 из 65 (57 %) из группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

Среди мальчиков медиана стадии полового развития составила 2 (1; 3) для обеих групп, среди девочек 2 (2; 2) для основной группы и 2 (1; 3) для группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

Случаев задержки полового развития, так и случаев преждевременного полового развития в обеих группах выявлено не было.

### 3.2.2.2 Сравнительная характеристика показателей артериального давления у подростков в группах исследования

При исследовании показателей АД у подростков обеих групп в зависимости от пола не отмечалось статистически значимой разницы в показателях САД и ДАД, таблица 18. Однако исследуемые группы статистически значимо отличались между собой в значениях процентилей АД. Так, мальчики и девочки имели значимые различия в величинах процентилей САД: в основной группе мальчиков показатель перцентиль САД составил 80 (50; 95) и 50 (50; 50) – в группе сравнения ( $p = 0,004$ ). Среди девочек: 70 (50; 90,8) и 50 (50; 60) – в основной группе и группе сравнения, соответственно ( $p = 0,007$ ).

Таблица 18 – Характеристика уровней артериального давления и пульса в абсолютных значениях в группах с учетом пола, Me (Q1; Q3)

Показатели	Мальчики		Девочки	
	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 35)	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 30)
САД, мм. рт. ст.	120 [103,8; 122,5]	110 [103; 118]	110 [110; 120]	110 [103; 118,5]
Перцентиль САД	80 [50; 95]*	50 [50; 50]*	70 [50; 90,8]**	50 [50; 60]**
ДАД, мм. рт. ст.	70 [60; 72,3]	68 [61; 72]	70 [65; 75]	67 [62; 70]
Перцентиль ДАД	50 [50; 55]***	50 [50; 50]***	50 [50; 90]	50 [50; 52,5]
Значение пульса, уд/мин	80 [74; 84]	74 [68; 80]	77,5 [70,7; 80]	74 [69; 80]

Примечания – \* – значения перцентиль САД статистически значимо отличается у мальчиков в группах сравнения по Критерий Колмогорова-Смирнова  $p = 0,004$ , \*\* – значения перцентиль САД статистически значимо отличается у девочек в группах сравнения по Критерий Колмогорова-Смирнова  $p = 0,007$ , \*\*\* - значения перцентиль ДАД статистически значимо отличается у мальчиков в группах сравнения по Критерий Колмогорова-Смирнова  $p = 0,005$ .

Если учитывать возрастные особенности, то показано, что среди мальчиков препубертатного и пубертатного возрастов в обеих группах сохраняется тенденция (независимо от возраста) к статистически значимым различиям в значениях перцентелей САД и ДАД. В препубертатном возрасте у мальчиков основной группы уровень перцентелей САД составил 90 (50; 95), ДАД 50 (50; 80), в то время как в группе сравнения САД 50 (50; 50), ДАД 50 (50; 50), ( $p = 0,03$  и  $p = 0,005$  соответственно). В пубертатном возрасте у мальчиков основной группы уровень перцентелей САД составил 70 (50; 95), ДАД 50 (50; 50), в то время как в группе сравнения САД 50 (50; 50), ДАД 50 (50; 50), ( $p = 0,004$  и  $p = 0,04$  соответственно). Дополнительно отмечена статистически значимая разница в абсолютных показателях ДАД у мальчиков препубертатного возраста в группах сравнения, ДАД основной группы 70 (67,5; 75), ДАД в группе сравнения 61 (60; 67,8), ( $p = 0,005$ ). Так же в препубертатном возрасте у мальчиков групп сравнения имели место статистически значимые различия в значениях пульса: в основной группе 80 (78; 84), в группе сравнения 71 (68; 76), ( $p = 0,001$ ).

Что касается девочек, то в препубертатном периоде отсутствовали какие-либо статистически значимые различия в показателях перцентилей АД. Но в пубертатном возрасте у них проявлялись те же тенденции к более высоким значениям перцентилей САД в основной группе 90 (60; 93), в группе сравнения 50 (50; 60), ( $p = 0,004$ ) и ДАД 70 (50; 93) – в основной, 50 (50; 60) – в группе сравнения ( $p = 0,04$ ), которые характерны для общей выборки девочек в целом. Таким образом, девочки, рожденные недоношенными, имеют более высокие величины перцентилей АД по сравнению с их сверстниками, родившимися в срок.

По уровню АД пациенты распределились следующим образом. Нормальное АД имели 51,7 % (30 из 58) человек из основной группы, в группе сравнения эта цифра составила 89,2 % (58 из 65) ( $\chi^2 = 21,18$ ;  $p < 0,0001$ ). Частота высокого нормального АД находилась на уровне 13,8 % (8 из 58) у подростков, родившихся недоношенными 9,2 % (6 из 65) – в группе сравнения и достоверно не отличалась в группах. Отмечен высокий процент АГ среди подростков, родившихся недоношенными – 34,5 % (20 из 58), в группе здоровых сверстников – всего 1,5 % (1 из 65), ( $\chi^2 = 23,5$ ;  $p < 0,0001$ ). АГ регистрировалась в 23 раза чаще в основной группе. Ни в одной из групп значения перцентилей АД не превышало 99 перцентиль, поэтому АГ 2 степени (тяжелая) не диагностировалась среди подростков. Причем, о факте несоответствующего норме уровня АД были осведомлены лишь 28,5 % (8 из 28) исследуемых основной группы (находились на диспансерном учете у кардиолога по поводу вегетососудистой дистонии (ВСД) по гипертоническому типу), для остальных сообщение о повышенном АД звучало впервые.

Таким образом, очевидно, что подростки, родившиеся раньше срока, достоверно чаще страдают АГ, а соответственно формируют группу риска по сердечно-сосудистой патологии и ранней смертности от сердечно-сосудистых катастроф, таблица 19.

Таблица 19 – Характеристика уровня артериального давления в группах исследования

Уровни артериального давления в перцентилях		Группа 1 (n = 58)	Группа 2 (n = 65)	$\chi^2$	p
Нормальное (<90 перцентиль)	Абс. число	30*	58	21,18	<0,0001
	%	51,7	89,3	–	–
Высокое нормальное ( $\geq 90$ , но <95 перцентиль)	Абс. число	8	6	–	–
	%	13,8	9,2	–	–
Артериальная гипертензия ( $\geq 95$ перцентиль)	Абс. число	20*	1	23,5	<0,0001
	%	34,5	1,5	–	–

Примечания – \* –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия между группами.

При исследовании уровня АД у подростков обеих групп с точки зрения формирования МС согласно критериям IDF (2007) – уровень САД  $\geq 130$  мм. рт.ст. и/или уровень ДАД  $\geq 85$  мм. рт.ст. – то по количеству человек, реализовавших данный компонент статистически значимой разницы не получено в группах сравнения, 5 человек в основной

группе и 2 в группе сравнения. Однако имеется тенденция к увеличению такого компонента МС в группе, родившихся раньше срока. Но уровень САД и/или ДАД >90 перцентиля (IDF), регистрировались в 37,9 % (22 человека из 58, среди них 14 мальчиков и 8 девочек) в основной группе, в то время в группе сравнения лишь в 1,5 % (1 мальчик из 65 человек) ( $\chi^2 = 26,702$ ;  $p < 0,0001$ ). И, следовательно, данная когорта исследуемых представляет собой группу риска по формированию АГ как компонента МС. Средний возраст мальчиков и девочек, имеющих уровень АД >90 перцентиля, из основной группы составил  $12 \pm 1,4$  лет и  $12 \pm 1,3$  лет, соответственно. Как известно, это возраст вступления в пубертатный период, то есть – данный период является критическим для формирования АГ в дальнейшей жизни.

Если анализировать уровни АД в зависимости от пола и возраста, то становится очевидным, что статистически значимые различия между группами реализуются за счет мальчиков, преимущественно препубертатного возраста, так среди мальчиков, родившихся раньше срока в препубертатном возрасте, статистически значимо реже регистрировалось нормальное АД и чаще отмечалось наличие АГ и уровень САД/ДАД >90 перцентиля по сравнению с их доношенными сверстниками. Уровни САД/ДАД, превышающие 90 перцентиль, сохранялись статистически значимо высокими у преждевременно рожденных, мальчиков и в периоде пубертата. Подобных различий не отмечалось среди девочек обеих групп не зависимо от возраста, таблица 20.

Таблица 20 – Характеристика уровней артериального давления в группах с учетом пола, возраста и стадии пубертата

Параметры	Препубертатный возраст						Пубертатный возраст					
	Мальчики		$\chi^2$	p	Девочки		Мальчик и		$\chi^2$	p	Девочки	
Группы	1	2	–	–	1	2	1	2	–	–	1	2
Нормальное АД	10*	15*	8,8	0,003	7	11	6	17	–	–	7	15
Высокое нормальное АД	2	1	–	–	1	1	1	1	–	–	5	3
АГ	9*	0*	9	0,003	3	0	3	1	–	–	5	0
САД/ДАД >90 перцентиля	10*	0*	10	0,001	2	0	4*	1*	6,4	0,01	6	0
САД >130 мм. рт. ст.	2	0	–	–	0	0	0	1	–	–	2	0
ДАД >85 мм. рт. ст.	0	0	–	–	0	0	1	0	–	–	0	1

Примечания – \*  $p < 0,05$  – статистически значимые различия между мальчиками групп сравнения.

Внутри групп не отмечалось значимых отличий в уровнях АД между мальчиками и девочками с учетом возраста.

Выявлено, что при отягощенности анамнеза по АГ по материнской линии (мать, бабушка по линии матери), риск развития АГ статистически значимо выше у подростков, родившихся недоношенными, по сравнению с их доношенными сверстниками ( $ОШ \pm СКО = 33,7 \pm 1,05$ ; 95 % ДИ (4,3–261,2)). Подобный же риск статистически значимо выше у подростков,

родившихся недоношенными, по сравнению с их сверстниками, родившимися в срок, при отягощенности анамнеза по АГ со стороны бабушки ( $ОШ \pm СКО = 7,4 \pm 0,41$ ; 95 % ДИ (3,3–16,5)) и деда по линии матери ( $ОШ \pm СКО = 2,6 \pm 0,4$ ; 95 % ДИ (1,1–6)), а также бабушки по линии отца ( $ОШ \pm СКО = 2,07 \pm 0,41$ ; 95 % ДИ (0,9–4,6)) и деда по линии отца ( $ОШ \pm СКО = 6 \pm 0,5$ ; 95 % ДИ (2,2–16,2)). Таким образом, при отягощенности семейного анамнеза по АГ у родственников первой и второй степеней родства по материнской и отцовской линиям, риск развития ее выше у подростков, родившихся раньше срока, по сравнению с их сверстниками, рожденными в срок. Кроме того, особенно высок этот риск при наличии АГ у матери и у бабушки по линии матери. Причем наличие АГ у отца не влияло на реализацию риска АГ у подростков независимо от срока гестации. Данное обстоятельство может свидетельствовать о том, что не только наследственность, но и сам факт преждевременного рождения ассоциирован с развитием повышенного АД и ГБ.

### 3.2.2.3 Сравнительная характеристика показателей жирового и углеводного обменов у подростков в группах исследования

Значения показателей глюкозы крови натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, ОХ, ТАГ, ЛПВП, ЛПНП, индексы НОМА-IR, Tug, подчинялись закону нормального распределения при проверке на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, поэтому описаны в виде среднего плюс или минус среднеквадратическое отклонение ( $СКО$ ) ( $M \pm \sigma$ ), сравнены с помощью параметрического критерия для независимых выборок- t-критерия Стьюдента. Значения ИА и индекса Саго – не соответствовали гауссовому распределению, поэтому описаны в виде медианы и квартилей ( $Me (Q1;Q3)$ ), сравнены с помощью непараметрического критерия для независимых выборок – U-критерия Манна-Уитни.

**Характеристика липидного обмена в группах сравнения.** В группах сравнения за пределы нормальных значений выходили: уровень ОХ крови 17 % (7 из 41) в основной группе, в 6,3 % (2 из 32) в группе сравнения; уровень ТАГ крови 7,3 % (3 из 41) в основной группе, 7,1 % (2 из 28) в группе сравнения; уровень ЛПВП крови в основной группе у мальчиков 4,3 % (1 из 23), у девочек 5,6 % (1 из 18), в группе сравнения у мальчиков 11,8 % (2 из 17), у девочек 9 % (1 из 11); уровень ЛПНП крови 14,6 % (6 из 41) в основной группе, 3,5 % (1 из 28) в группе сравнения; уровень ИА крови 7,3 % (3 из 41) в основной группе, 10,7 % (3 из 28) в группе сравнения, без достоверной разницы между группами. Таким образом, дислипидемия в основной группе регистрировалась у 27 % (11 из 41), в группе сравнения у 21 % (6 из 28), без статистически значимых различий между группами.

При сравнении средних значений показателей липидограммы (ОХ, ТАГ, ЛПВП, ЛПНП, ИА) между мальчиками и девочками обеих групп также не обнаружено статистически значимых различий.

У мальчиков основной группы среднее значение ОХ составило  $4,2 \pm 1$  ммоль/л, что выше, чем у мальчиков в группе сравнения (без статистически значимой разницы между группами) и не имеет достоверных отличий с показателями ОХ девочек, родившихся недоношенными ( $4,7 \pm 0,7$  ммоль/л). Однако, мальчики препубертатного возраста имели различия в показателях ЛПВП, основная группа ( $n = 15$ ) –  $2,1 \pm 0,4$  ммоль/л, группа сравнения ( $n = 4$ ) –  $1,8 \pm 0,2$  ммоль/л ( $t = 2,352$ ;  $p = 0,04$ ). Девочки же пубертатного возраста имели различия в показателях ЛПНП: основная группа ( $n = 7$ ) –  $2,9 \pm 0,8$  ммоль/л, группа сравнения ( $n = 8$ ) –  $2 \pm 0,7$  ммоль/л, ( $t = 2,324$ ;  $p = 0,04$ ) и в показателях ИА: основная группа – 2,1 (1,4; 2,6) ммоль/л, группа сравнения – 1,2 (0,8; 1,7) ммоль/л,  $p = 0,03$  по U-критерию. Уровень ЛПНП и, соответственно, ИА были выше у девочек, родившихся преждевременно в периоде пубертата, по сравнению с их доношенными сверстницами.

**Характеристика углеводного обмена в группах сравнения.** Средний уровень глюкозы плазмы натощак достоверно не отличался в группах сравнения независимо от пола. Среди мальчиков основной группы ( $n = 23$ ) данный показатель составил  $4,8 \pm 0,5$  ммоль/л, против группы сравнения ( $n = 17$ )  $4,7 \pm 0,3$  ммоль/л. Уровень глюкозы плазмы натощак у девочек основной группы ( $n = 18$ ) составил  $4,7 \pm 0,6$  ммоль/л, в группе сравнения ( $n = 11$ )  $4,6 \pm 0,6$  ммоль/л. Средний уровень глюкозы крови на 120-й минуте ПГТТ не имел статистически значимых отличий в группах сравнения у обоих полов, в основной группе: мальчики –  $4,6 \pm 0,9$  ммоль/л, девочки –  $5,5 \pm 1$  ммоль/л, в группе сравнения: мальчики –  $5,0 \pm 0,7$  ммоль/л, девочки –  $5,2 \pm 1,3$  ммоль/л. Уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л регистрировался у 4 человек из основной группы и у 2 человек из группы сравнения. Уровень глюкозы крови натощак в плазме  $> 6,1$  ммоль/л не регистрировался ни в одной группе.

Уровень глюкозы крови в плазме  $> 7,8$  ммоль/л через 2 часа после глюкозной нагрузки так же не регистрировался ни в одной группе. Уровень инсулина более 10 мкМЕд/мл регистрировался у 51 % (21 из 41) в основной группе и у 69 % (18 из 26) в группе сравнения, без статистически значимых отличий между группами, как у мальчиков, так и у девочек.

При сравнении средних показателей уровней инсулина выявлена статистически значимая разница у девочек, причем выше уровень инсулина регистрировался среди девочек группы сравнения по сравнению с девочками из основной группы ( $t = -2,3$ ;  $p = 0,03$ ). Необходимо отметить, что разница по уровням данного показателя осуществлялась за счет девочек пубертатного возраста, так в группе сравнения средний уровень инсулина составил  $19,05 \pm 5,5$  мкМЕд/мл, против  $9,4 \pm 6,05$  мкМЕд/мл в основной группе ( $t = -3,1$ ;  $p = 0,009$ ).



Подобные различия не регистрировались у девочек препубертатного возраста в группах сравнения.

При сравнении средних показателей индекса Туг не выявлено статистически значимой разницы между группами в зависимости от степени доношенности, пола и возраста. С умеренно повышенным индексом (от 8,55 до 9,05), встречалось 12,2 % (5/41) в основной группе и 7,4 % (2/27) в группе сравнения, без статистически значимой разницы между группами, со значительно повышенным индексом Туг (>9,1) не регистрировалось пациентов ни в одной из групп в таблице 21.

Таблица 21 – Характеристика уровней индекса Туг в группах сравнения с учетом пола и возраста

	Группа 1 (n = 41)				Группа 2 (n = 26)			
	Мальчики (n = 23)		Девочки (n = 18)		Мальчики (n = 15)		Девочки (n = 11)	
	Препубертаг (n = 15)	Пубертаг (n = 8)	Препубертаг (n = 11)	Пубертаг (n = 7)	Препубертаг (n = 3)	Пубертаг (n = 12)	Препубертаг (n = 3)	Пубертаг (n = 8)
Индекс Туг, мг/дк, M ± σ	8,05 ± 0,5	8,04 ± 0,6	8 ± 0,3	8,1 ± 0,6	8,2 ± 0,3	8 ± 0,5	8 ± 0,3	8 ± 0,4
	8,04 ± 0,5		8,04 ± 0,4		8,07 ± 0,5		8,02 ± 0,3	
	8,04 ± 0,5				8,05 ± 0,4			
	8,05 ± 0,5							

При сравнении средних значений индекса НОМА-IR не выявлено статистически значимой разницы между группами в зависимости от степени доношенности, пола и возраста, таблица 20. Индекс НОМА-IR >3,2 в основной группе регистрировался у 34 % (14 из 41), в группе сравнения у 36 % (9 из 25), без статистически значимой разницы между группами.

При сравнении значений медиан индекса Саго не выявлено статистически значимой разницы между группами в зависимости от степени доношенности, пола и возраста, таблица 20. Индекс Саго <0,3 в основной группе отмечался у 32 % (13 из 41), в группе сравнения у 40 % (10 из 25). Таким образом, ИР установлена у 95 % (39 из 41) – в основной группе, и у 92 % (23 из 25) – в группе сравнения.

Характеристика показателей липидного и углеводного обменов у подростков в группах сравнения с учетом пола представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Характеристика липидного и углеводного обменов у подростков в группах сравнения в зависимости от пола

Показатели	Мальчики		Девочки	
	Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 19)	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 13)
ОХ, ммоль/л (M ± σ)	4,2 ± 1	3,8 ± 0,6	4,7 ± 0,7	4,5 ± 0,7
ТАГ, ммоль/л (M ± σ)	0,9 ± 0,5	1,0 ± 0,5	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,3
ЛПВП, ммоль/л (M ± σ)	1,8 ± 0,5	1,6 ± 0,5	2,0 ± 0,4	2,1 ± 1,0
ЛПНП, ммоль/л (M ± σ)	2,0 ± 0,8	1,8 ± 0,5	2,3 ± 0,7	1,9 ± 0,8
ИА, ммоль/л (Ме (Q1; Q3))	1,4 [1;2,1]	1,4 [1;2]	1,3 [1; 2]	1,2 [0,8; 1,8]
Глюкоза натощак, ммоль/л (M ± σ)	4,8 ± 0,5	4,7 ± 0,3	4,7 ± 0,6	4,6 ± 0,6
Глюкоза на 120 мин ПГТТ, ммоль/л (M ± σ)	4,6 ± 0,9	5,0 ± 0,7	5,5 ± 1,0	5,2 ± 1,3
Инсулин, мкМЕд/мл (M ± σ)	12,0 ± 7	13,0 ± 7,0	12,0 ± 6,0*	18,0 ± 6,0
Индекс Туг (M ± σ)	8,04 ± 0,5	8,07 ± 0,5	8,04 ± 0,4	8,02 ± 0,3
Индекс НОМА-IR (M ± σ)	2,6 ± 1,6	2,6 ± 1,3	2,5 ± 1,3	3,3 ± 1,5
Индекс Саго (Ме (Q1; Q3))	0,4 [0,3; 0,7]	0,4 [0,3; 0,7]	0,4 [0,3; 0,8]	0,2 [0,2; 0,6]

Примечания – \* p < 0,05 – статистически значимые различия между группами, ОХ – общий холестерол, ТАГ – триацилглицериды, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ИА-индекс атерогенности.

При анализе биохимических показателей крови подростков групп сравнения с точки зрения диагностики МС, выявлено следующее. В основной группе уровень глюкозы крови превышал пороговое значение в 9,8 % (4 из 41), в группе сравнения лишь в 6,6 % (2 из 30), Уровень ТАГ находился на отметке  $\geq 1,7$  ммоль/л, примерно, с одинаковой частотой в обеих группах: у 7,3 % (3 из 41) исследуемых в основной и у 7,1 % (2 из 28) в группе сравнения. А уровень ЛПВП составил меньше 1,03 ммоль/л у 2,4 % (1 из 41) исследуемых в основной группе и у 10,7 % (3 из 28) в группе сравнения ( $\chi^2 = 2,09$ ; p = 0,015). Уровень всех показателей не имел статистически значимой разницы в группах сравнения, однако очевидна тенденция к увеличению частоты превышения уровня глюкозы в крови натощак в группе исследуемых, родившихся раньше срока, таблица 23.

Таблица 23 – Характеристика биохимических показателей крови подростков групп сравнения как компонентов метаболического синдрома

Показатели	Группа 1 (n = 41)		Группа 2 (n = 30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Уровень глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л	4	9,8	2	6,6
Уровень ТАГ $\geq 1,7$ ммоль/л	3	7,3	2	7,1
Уровень ЛПВП < 1,03 ммоль/л	1	2,4	3	10,7

Примечания – ТАГ – триацилглицериды, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Подводя итог описанному выше, очевидно, что углеводный и липидный обмены в настоящем возрасте еще не имели существенных отклонений от нормы, однако отмечена тенденция к увеличению частоты превышения уровня глюкозы крови натощак в группе исследуемых, родившихся раньше срока, а у девочек, родившихся раньше срока, в периоде

пубертата, уже присутствовало статистически значимое повышение уровня ЛПНП в крови, по сравнению со сверстницами, рожденными в срок.

### 3.3 Компоненты метаболического синдрома у подростков в группах исследования

Подводя итог проведенному исследованию, очевидно, что подростки, родившиеся преждевременно представляют собой группу риска по реализации развития компонентов МС, таблица 24.

Таблица 24 – Частота регистрации компонентов метаболического синдрома у подростков, родившихся раньше срока

Компоненты метаболического синдрома в группах			Параметры, ведущие к развитию компонентов метаболического синдрома в группах		
Подростки, родившиеся раньше срока	Подростки, рожденные в срок	ОШ ± СООШ, 95 % ДИ	Подростки, родившиеся раньше срока	Подростки, рожденные в срок	ОШ ± СООШ, 95 % ДИ
Абдоминальный тип жировоголожения (ОТ >90 перцентиля)			Отягощенность семейного анамнеза по недоношенности (10 % против 0)*, ожирению (22,4 % против 5,7%)*, сахарному диабету 2 типа (7 % против 1 %)*, артериальной гипертензии (35,6 % против 14 %)*, ИБС (11 % против 4 %)*		
3 (5,2 %)	0	–	Высокая*	Ниже*	–
Уровень триацилглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л			Избыточная масса тела и ожирение		
3 (5,25)	2 (3 %)	<b>1,7 ± 0,9</b> [0,3–10,7]	21 (36 %)*	6 (9 %)*	<b>5,6 ± 0,5</b> [2,1–15,1]
Уровень липопротеидов высокой плотности <1,03 ммоль/л			ОТ/ОБ >0,8 (жировоеложение по абдоминальному типу)		
2 (3,4 %)	3 (4,6 %)	<1	21 (36 %)*	4 (6,2 %)*	<b>8,7 ± 0,6</b> [2,8–27,2]
Повышение артериального давления $\geq 130/85$ мм. рт.ст			Повышение артериального давления > 90 перцентиля		
5 (8,6 %)	2 (3 %)	<b>3 ± 0,9</b> [0,6–15,9]	22 (38 %)*	1 (1,5 %)*	<b>39,1 ± 1,04</b> [5,1–302,4]
Повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л			Артериальная гипертензия 1 степени		
4 (7 %)	2 (3 %)	<b>2,3 ± 0,9</b> [0,4–13,2]	20 (34,5 %)*	1 (1,5 %)*	<b>33,7 ± 1,04</b> [4,3–261,2]

Примечания – \*  $p < 0,05$  – статистически значимые различия между группами.

Помимо факта семейной предрасположенности к рождению недоношенного ребенка по женской линии, показано, что у подростков, родившихся недоношенными, семейный анамнез значительно отягощен по компонентам МС, в частности, АГ, ожирению, дислипидемии. Эта отягощенность осуществлялась по женской линии, а именно существенный вклад в нее вносит наследственность матери и бабушки по линии матери.

Ключевой компонент МС – абдоминальный тип жировоголожения (ОТ/ОБ > 0,8) с высокой частотой регистрировался у подростков, рожденных раньше срока, однако, на сегодняшний день, ОТ, превышающий 90 перцентиль регистрировался у них не столь часто. Подростки с избыточной массой тела чаще встречаются именно в когорте, родившихся недоношенными.

Неблагоприятным является тот факт, что данная категория пациентов имеет более высокие показатели ИМТ, которые в сочетании с высокой частотой абдоминального типа жировоголожения и недоношенностью, безусловно, являются фактором риска нарастания массы тела в дальнейшем и увеличения ОТ.

Среди данной категории пациентов отмечена высокая реализация риска развития АГ. Около 40% подростков, родившихся недоношенными, имеют АД >90 перцентилей (критерий МС для взрослых людей, с 16 лет, по критериям IDF, 2007 [257; 260]), и немногим меньше регистрировали АГ I степени (АД  $\geq$ 95 перцентилей, по критериям ВНОК, 2009 [16; 17]). Причем осведомленность о диагнозе присутствовала лишь у трети пациентов.

Что касается биохимических показателей крови, то пока в данном возрасте, показатели углеводного и жирового обменов не имеют существенных отклонений от нормы, и мало отличаются от таковых у сверстников, родившихся в срок, и это обстоятельство необходимо учитывать – своевременно корректировать вес и образ жизни подростков, рожденных преждевременно, до манифестации дислипидемии и нарушений углеводного обмена. К сожалению, показано увеличение уровня ЛПНП у преждевременно рожденных девочек в пубертатном возрасте. Нельзя исключить, что уже в пре- и пубертатном возрастах подростки, родившиеся недоношенными, имели сформированный дефицит секреции инсулина, что отразилось в отсутствии скачка ИР в периоде пубертата, в отличии от сверстниц, родившихся в срок. Клинический пример представлен в приложении В.

#### 4 ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

##### 4.1 Сравнительная характеристика частоты, структуры и выраженности нарушений пищевого поведения у подростков в группах исследования

**Частота и структура нарушений пищевого поведения у подростков в общей выборке.** Нарушения ПП диагностированы у 62,6 % (77 из 123) подростков, среди них 55,8 % (43) мальчиков и 44,2 % (34) девочек. В целом, ограничительный тип встречался у 23,4 % (18 из 77), эмоциогенный у 55,8 % (43 из 77), экстернальный у 72,7 % (56 из 77). Изолированно только ограничительный тип нарушения ПП отмечался у 7,8 % (6 из 77) – только эмоциогенный тип – 3,9 % (3 из 77), изолированный экстернальный тип у 10,4 % (8 из 77). При этом чаще других выявлялась комбинация экстернального и эмоциогенного типов 32,5 % (25 из 77). Комбинация ограничительного и эмоциогенного типов нарушения ПП встречалась у 3,9 % (3 из 77), и в 1,3 % (1 из 77) имело место сочетание ограничительного с экстернальным типом нарушения ПП. Сочетание всех трех типов регистрировалось у 7,8 % (6 из 77).

У девочек, чаще чем у мальчиков регистрировался ограничительный тип ПП 30,2 % (13 из 43), против 17,6 % (6 из 34), соответственно ( $\chi^2 = 4,08$ ;  $p = 0,04$ ), а у мальчиков, чаще, чем у девочек регистрировалось сочетание эмоциогенного типа с экстернальным, 44,2 % (19 из 43), против 17,6 % (6 из 34), соответственно ( $\chi^2 = 6,8$ ;  $p = 0,009$ ). Таким образом, нарушения ПП регистрировались более, чем у половины респондентов. Лидирующее место по частоте встречаемости занимал экстернальный тип нарушения ПП, затем эмоциогенный и их сочетание.

**Частота, структура и выраженность нарушений пищевого поведения у подростков в группах сравнения.** При анализе типов нарушения ПП, встречающихся у подростков в зависимости от срока гестации, получены следующие результаты: в группе исследуемых, родившихся раньше срока, нарушения ПП имелись у 55,2 % (32 из 58), в том числе, ограничительный тип – 18,8 % (6), эмоциогенный тип – 62,5 % (20), экстернальный – 62,5 % (20), сочетание эмоциогенного и экстернального типов – 37,5 % (12), сочетание всех трех типов – 3,1 % (1). Сочетания ограничительного с эмоциогенным и ограничительного с экстернальным типом нарушения ПП не регистрировались в группе, родившихся недоношенными, рисунок 5.

В группе сравнения, где подростки родились в срок, нарушения ПП имелись у 69,2 % (45 из 65) исследуемых, а именно, ограничительный тип – 28,9 % (13), эмоциогенный тип – 51,1 % (23), экстернальный – 80 % (36), сочетание ограничительного и эмоциогенного – 6,7 % (3)

человека, сочетание ограничительного и экстернального типов – 2,2 % (1), сочетание эмоциогенного и экстернального типов – 28,9 % (13), сочетание всех трех типов – 11,1 % (5), рисунок 5.

Обнаружена статистически значимая разница в частоте регистрации экстернального типа нарушения ПП в группах сравнения. У подростков, родившихся в срок, данный тип регистрировался, примерно, в 2 раза чаще, чем у лиц, родившихся недоношенными ( $\chi^2 = 5,4$ ;  $p = 0,02$ ). А также изолированно эмоциогенный тип встречался у родившихся в срок, чаще, чем у родившихся преждевременно, 3 и 0, соответственно ( $\chi^2 = 5$ ;  $p = 0,03$ ). Изолированно ограничительный встречался у 5 преждевременно рожденных подростков, и 1 рожденного в срок, только экстернальный у 6 и 2, соответственно, рисунок 6.

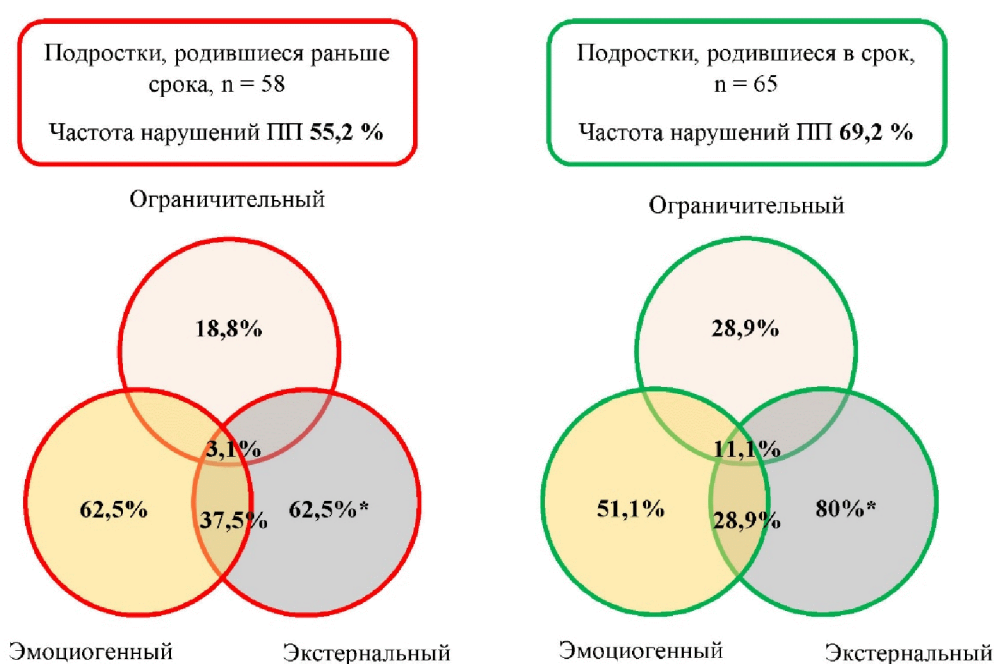


Рисунок 6 – Сравнительная характеристика частоты и структуры нарушений пищевого поведения у подростков в группах сравнения (% высчитаны об общего количества (n) участников группы, – \_\_\_\_\_ – основная группа, \_\_\_\_\_ – группа сравнения, \* – ( $p < 0,05$ ) статистически значимые различия между группами)

При сравнении количества баллов у всех исследуемых, независимо от регистрации у них того или иного типа нарушения ПП, обнаружена статистически значимая разница в выраженности ограничительного типа нарушения ПП в группах. Так, у подростков, родившихся недоношенными, значения баллов по данной шкале были выше и составили 1,9 (1,5; 2,2) против 1,4 (1,2; 2,2) в группе, родившихся доношенными ( $p = 0,005$ ). По шкале экстернального типа баллы выше в группе сравнения и составили – 2,8 (2,3; 3,3) против 2,4 (2,3; 3,05) в основной группе ( $p = 0,03$ ), таблица 25.

Таблица 25 – Выраженность нарушений пищевого поведения в баллах у подростков в группах сравнения, не зависимо от регистрации того, или иного типа нарушения пищевого поведения, Me (Q1; Q3)

Показатели	Группа 1, n = 58	Группа 2, n = 65	p
Ограничительный*	1,9 [1,5; 2,2]*	1,4 [1,2; 2,2]*	0,005
Эмоциогенный	1,6 [1,3; 2,3]	1,5 [1,2; 2,2]	>0,05
Экстернальный*	2,4 [2,3; 3,05]	2,8 [2,3; 3,3]	0,03

Примечания – \* $p < 0,05$  – статистически значимые различия между группами, p – по z-критерию Колмогорова-Смирнова

Однако, при сравнении количества баллов в группах по шкалам у тех, у кого были зарегистрированы какие-либо нарушения, различий не получено, таблица 26.

Таблица 26 – Выраженность нарушений пищевого поведения в баллах у подростков в группах сравнения, имеющих нарушения пищевого поведения, Me (Q1; Q3)

Показатели	Группа 1 (n = 32)	Группа 2 (n = 45)
Ограничительный	2,7 [2,5; 4]	2,9 [2,6; 3,5]
Эмоциогенный	2,3 [2,2; 2,6]	2,3 [2,4; 2,4]
Экстернальный	3 [2,9; 3,2]	3,2 [3; 3,9]

Примечания – p – по критерию Колмогорова-Смирнова,  $p > 0,05$  – отсутствовали статистически значимые различия в группах сравнения, учитывались лица только с зарегистрированными нарушениями ПП (т.е., пороговые значения баллов превышали допустимые значения).

Таким образом, у исследуемых, родившихся в срок, чаще и выраженнее, чем у сверстников, родившихся преждевременно, выявлялся экстернальный тип нарушения ПП и изолированно эмоциогенный тип. У подростков, родившихся недоношенными, ограничительный тип статистически значимо более выражен.

**Частота, структура и выраженность нарушений пищевого поведения у подростков в группах сравнения с учетом пола.** При анализе нарушений ПП, встречающихся у подростков в группах в зависимости от пола выявлено, что частота встречаемости различных типов нарушения ПП и их сочетаний у мальчиков групп сравнения не имела достоверных отличий. Так в группе преждевременно рожденных мальчиков 73,3 % (22) имели какие-либо нарушения и 26,7 % (8) нет. Ограничительный тип – 13,3 % (4), эмоциогенный тип – 53,3 % (16), экстернальный – 50 % (15), сочетание эмоциогенного и экстернального типов – 36,7 % (11) человек, сочетание всех трех типов – 3,3 % (1), сочетание ограничительного с эмоциогенным и сочетание ограничительного с экстернальным типов не встречалось. В группе сравнения 60 % (21) имели нарушения, 40 % (14) не имели. Ограничительный тип – 5,7 % (2), эмоциогенный тип – 31,4 % (11), экстернальный – 57,1 % (20), сочетание эмоциогенного и экстернального типов – 22,9 % (8) человек, сочетание всех трех типов – 5,7 % (2), сочетание ограничительного с эмоциогенным и сочетание ограничительного с экстернальным типов, также, как и в первой группе, не встречалось, рисунок 7.



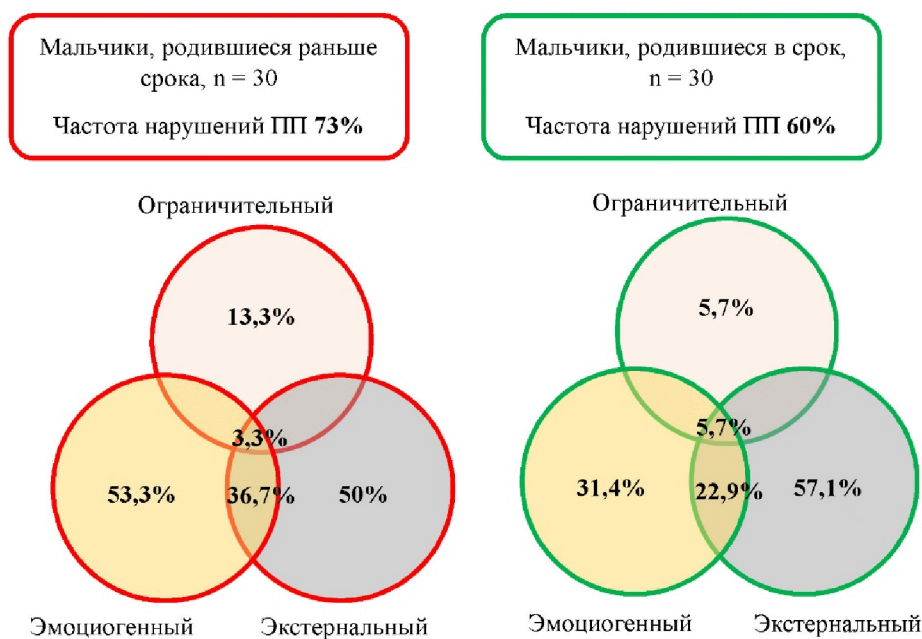


Рисунок 7 – Сравнительная характеристика частоты и структуры нарушений пищевого поведения у мальчиков в группах (проценты высчитаны об общего количества (n) участников группы, – \_\_\_\_\_ – основная группа, \_\_\_\_\_ – группа сравнения,  $p > 0,05$  статистически значимые различия между группами отсутствовали)

Что касается девочек, то среди них обнаружена статистически значимая разница по частоте встречаемости всех типов нарушений ПП. Причем, все три типа нарушения ПП с большей частотой встречались у девочек из группы сравнения. Так, в основной группе опрошено 28 человек ( $n = 28$ ) из них у 35,7 % (10) выявлены нарушения у 64,3 % (18) нет, в группе сравнения – ( $n = 30$ ) из них нарушения ПП у 80 % (24), у 20 % (6) не выявлены. Ограничительный тип – 7,1 % (2) в основной группе против 36,7 % (11) из группы сравнения, ( $\chi^2 = 7,26$ ;  $p = 0,007$ ). Эмоциогенный тип – 14,3 % (4) в основной группе против 40 % (12) из группы сравнения, ( $\chi^2 = 4,79$ ;  $p = 0,03$ ). Экстернальный – 17,9 % (5) в основной группе против 53,3 % (16) из группы сравнения, ( $\chi^2 = 7,89$ ;  $p = 0,005$ ). В группе сравнения сочетания ограничительного с эмоциогенным – 10 % (3), ограничительного с экстернальным – 3,3 % (1), сочетание всех трех типов – 10 % (3). В группе сравнения сочетание эмоциогенного и экстернального типов – 16,7 % (5) человек, в основной группе – 3,6 % (1). Сочетания других типов не встречались у девочек, родившихся раньше срока. Таким образом, девочки, рожденные в срок, гораздо чаще имели различные нарушения ПП, а также более многообразное их сочетание, по сравнению с девочками, рожденными раньше срока, рисунок 8.

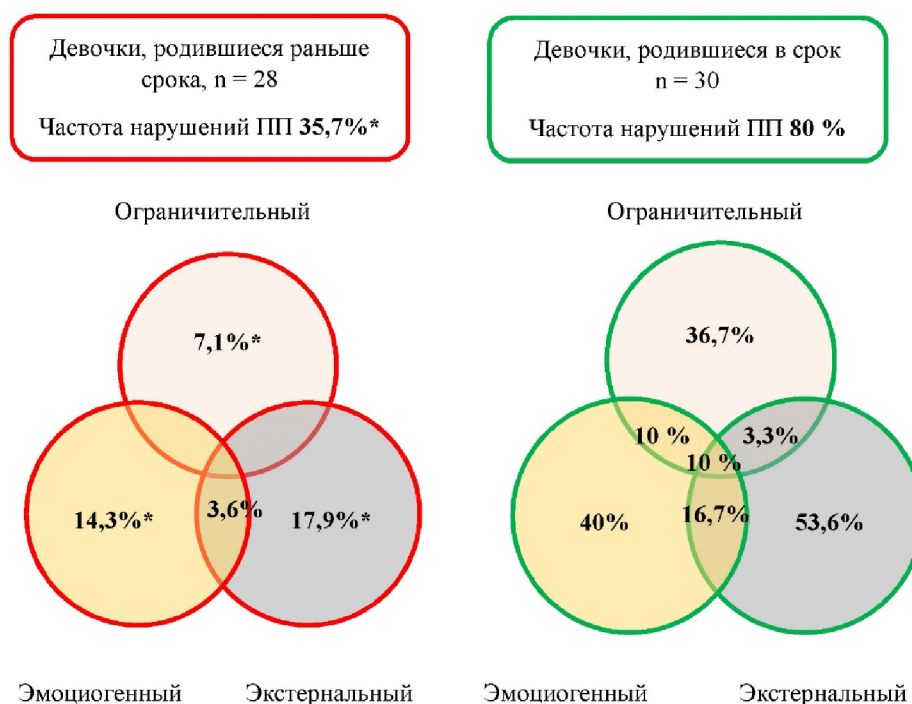


Рисунок 8 – Сравнительная характеристика частоты и структуры нарушений пищевого поведения у девочек в группах сравнения (проценты высчитаны об общего количества (n) участников группы, — — основная группа, — — группа сравнения, \* – ( $p < 0,05$ ) статистически значимые различия между группами).

При сравнении баллов у всех мальчиков, независимо от регистрации у них того или иного типа нарушения ПП, показано, что у мальчиков, родившихся раньше срока, имеется тенденция к более выраженным проявлениям нарушениям ПП по эмоциональному типу, по сравнению с их сверстниками, родившимися в срок, 2,2 (1,6; 3,3) и 1,5 (1; 2), соответственно, в группах, ( $p = 0,003$ ), таблица 27. Кроме того, у мальчиков, родившихся раньше срока показано значимо более выраженные проявления нарушений по ограничительному типу, по сравнению с группой сравнения, 2,05 (1,5; 2,4) и 1,3 (1; 1,4), в группах, соответственно, ( $p < 0,0001$ ). А у девочек, родившихся в срок – выраженнее ограничительный и эстернальный типы, чем у преждевременно рожденных девочек.

Таблица 27 – Выраженность нарушений пищевого поведения в баллах у подростков в группах сравнения с учетом пола, не зависимо от регистрации того, или иного типа нарушения ПП, Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

Показатели	Мальчики (n = 65)			Девочки (n = 58)		
	Группа 1, (n = 30)	Группа 2 (n = 35)	p	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 30)	p
Ограничительный	2,05 [1,5; 2,4]	1,3 [1; 1,4]	<0,0001	1,9 [1,6; 1,9]	2 [1,4; 2,9]	0,01
Эмоциогенный	2,2 [1,6; 3,3]	1,5 [1; 2]	0,003	1,3 [1,2; 1,5]	1,4 [1,2; 2,3]	>0,05
Экстернальный	2,7 [2,3; 4]	3 [2,1; 3,5]	>0,05	2,3 [2,2; 2,6]	2,8 [2,5; 3,2]	0,002

Примечания – \*  $p > 0,05$  – по критерию Колмогорова-Смирнова, статистически значимые различия между группами.

При сравнении количества баллов по шкалам нарушения ПП у мальчиков, имеющих нарушения ПП, обнаружена статистически значимая разница в количестве баллов по шкале

эмоциогенного типа нарушения ПП у мальчиков основной группы и группы сравнения 3,3 (2,5; 3,3) и 2,2 (2; 2,3), в группах, соответственно, ( $p = 0,002$ ), таблица 28. Не смотря на отсутствие разницы в частоте регистрации эмоциогенного типа нарушения ПП, показано, что выраженность данного типа нарушения у недоношенных мальчиков выше, по сравнению с доношенными сверстниками.

Таблица 28 – Выраженность нарушений пищевого поведения в баллах у подростков в группах сравнения с учетом пола, имеющих нарушения пищевого поведения, Me (Q1; Q3)

Показатели	Мальчики (n = 65)			Девочки (n = 58)		
	Группа 1 (n = 22)	Группа 2 (n = 21)	p	Группа 1 (n = 10)	Группа 2 (n = 24)	p
Ограничительный	2,6 [2,5; 2,9]	2,8 [2,9; 2,9]	>0,05	4 [4; 4]	3 [2,8; 3,4]	>0,05
Эмоциогенный	3,3 [2,5; 3,3]	2,2 [2,2; 3]	0,003	2,2 [2,0,5; 2,2]	2,6 [2,2; 3]	>0,05
Экстернальный	3,9 [3,2; 5,5]	3,4 [3; 4,1]	>0,05	3 [2,9; 3,2]	3,2 [3; 3,3]	>0,05

Примечания – \*  $p > 0,05$  – по критерию Колмогорова-Смирнова, статистически значимые различия между группами.

На следующем этапе сравнили частоту встречаемости и количество баллов по шкалам нарушений ПП у мальчиков и девочек внутри групп. Показано, что преждевременно рожденные мальчики статистически значимо чаще регистрируют нарушения ПП – 73,3 % против 35,7 %, соответственно у девочек, родившихся преждевременно ( $p < 0,05$ ; ОШ±СКО = 4,4±0,7; 95% ДИ (1,5–13,2)).

Так в группе подростков, родившихся недоношенными, имелись следующие различия: у мальчиков эмоциогенный тип нарушения ПП встречался, примерно, в 5 раза чаще, чем у девочек, 53,3 % (16), и 14,3 % (4) соответственно, ( $\chi^2 = 9,77$ ;  $p = 0,002$ ), рисунок 9. Кроме того, выраженность эмоциогенного типа нарушения ПП у мальчиков, рожденных преждевременно (у всех исследуемых, независимо от регистрации у них того или иного типа нарушения ПП), была выше по сравнению с девочками, родившимися раньше срока, при сравнении количества баллов по данной шкале 2,2 (1,6; 3,3) и 1,3 (1,2; 1,5), соответственно, ( $p < 0,0001$ ), таблица 29.

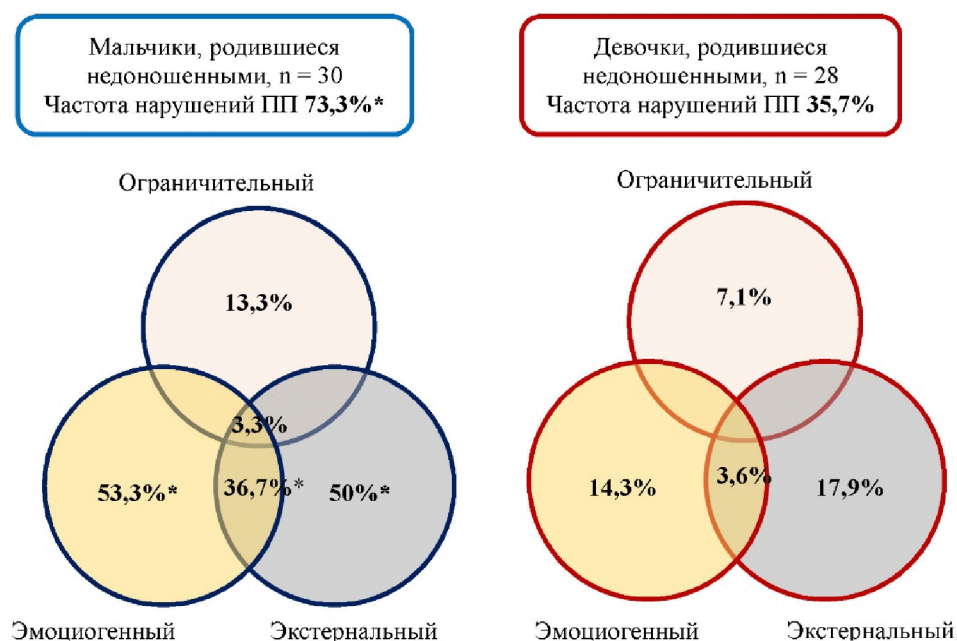


Рисунок 9 – Сравнительная характеристика частоты и структуры нарушений пищевого поведения у мальчиков и девочек в основной группе (проценты высчитаны об общего количества (n) участников группы, — — девочки из основной группы, — мальчики из основной группы, \* – ( $p < 0,05$ ) статистически значимые различия между мальчиками и девочками из основной группы).

Подобные различия отмечались и в частоте экстернального типа нарушения ПП, у мальчиков, родившимися недоношенными, он регистрировался, примерно, в 3 раза чаще, чем у девочек из этой же группы, 50 % (15) и 17,9 % (5), соответственно, ( $\chi^2 = 5,12$ ;  $p = 0,02$ ). Сочетание эмоциогенного и экстернального типов так же чаще в 10 раз выявлялось у мальчиков основной группы, чем у девочек из этой же группы, 36,7 % (11) и 3,6 % (1), соответственно ( $\chi^2 = 6,62$ ;  $p = 0,01$ ). По остальным типам и их сочетаниям достоверной разницы не получено, рисунок 10. Очевидно, что в группе, родившихся раньше срока, нарушения ПП и их выраженность полярным образом распределились между мальчиками и девочками.

Таблица 29 – Выраженность нарушений пищевого поведения в баллах у мальчиков и девочек в основной группе, не зависимо от регистрации у них того или иного типа нарушения пищевого поведения, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатели	Мальчики, (n = 30)	Девочки, (n = 30)	p
Ограничительный	2,05 [1,5; 2,4]	1,9 [1,6; 1,9]	>0,05
Эмоциогенный*	2,2 [1,6; 3,3]*	1,3 [1,2; 1,5]*	<0,0001
Экстернальный	2,7 [2,3; 4]	2,3 [2,2; 2,6]	>0,05

Примечания – \*  $p < 0,05$  статистически значимые различия между мальчиками и девочками из основной группы по критерию Колмогорова-Смирнова.

В группе сравнения у мальчиков и девочек отмечена разница, лишь по частоте встречаемости ограничительно типа нарушения ПП, так у девочек он регистрировался в 7 раз чаще, 36,7 % (11), чем у мальчиков 5,2 % (2), ( $\chi^2 = 9,67$ ;  $p = 0,002$ ). Соответственно и

выраженность нарушений по данной шкале, была выше у девочек, по сравнению с мальчиками ( $p = 0,001$ ), таблица 29.

**Частота, структура и выраженность нарушений пищевого поведения у подростков в группах сравнения с учетом пола и возраста.** Охарактеризованы частота, структура, выраженность нарушения ПП у подростков групп сравнения с учетом пола и возраста. Исследовалось ПП в подгруппах препубертатного возраста и пубертатного возраста

Мальчики препубертатного возраста в группах сравнения не имели достоверных отличий по частоте регистрации тех или иных типов нарушений ПП и их сочетаний. В основной группе: ограничительный тип у 14%, эмоциогенный тип у 43%, экстернальный тип у 52%, сочетание эмоциогенного с экстернальным у 33%, сочетание всех трех типов у 4,8%, другие сочетания не регистрировались. В группе сравнения: ограничительный тип у 6,3%, эмоциогенный тип у 50%, экстернальный тип у 69%, сочетание эмоциогенного с экстернальным у 37,5%, сочетание всех трех типов у 6,3%, другие сочетания не регистрировались. Количество баллов по шкале ограничительного типа выше в основной группе мальчиков, в препубертатном возрасте, по сравнению с группой сравнения, 2 (1,5; 2,3) и 1,2 (1; 1,4), соответственно, ( $p = 0,002$ ), таблица 30. Несмотря на отсутствие разницы по частоте регистрации данного типа нарушения ПП между группами, выраженность его проявлений оказалась выше в группе мальчиков, родившихся преждевременно.

Таблица 30 – Выраженность нарушений пищевого поведения в баллах у мальчиков препубертатного возраста в группах сравнения, не зависимо от регистрации того, или иного типа нарушения ПП, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатели	Группа 1, n = 16	Группа 2, n = 16	p
Ограничительный*	2 [1,5; 2,3]*	1,2 [1; 1,4]*	0,002
Эмоциогенный	1,8 [2,3; 3,3]	1,7 [1,1; 2,2]	>0,05
Экстернальный	2,8 [2,3; 4,6]	3 [2,1; 4]	>0,05

Примечания – \*  $p > 0,05$  – по критерию Колмогорова-Смирнова, статистически значимые различия между группами.

В периоде пубертата у мальчиков, родившихся раньше срока нарушения ПП регистрировались статистически значимо чаще, чем у сверстников, родившихся в срок 88% против 47 %, соответственно в группах ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у них более чем в 2 раза чаще регистрировался эмоциогенный тип нарушения ПП, чем у их сверстников, родившихся в срок, 7 (77%) и 3 (15,7%) человека, соответственно ( $\chi^2 = 10,22$ ;  $p = 0,001$ ), а также сочетание эмоциогенного с экстернальным типов 44% и 10,5%, соответственно в группах ( $p$  меньше 0,05). В основной группе ограничительный тип встречался в 11%, экстернальный – в 44%, в группе сравнения – ограничительный у 5,2%, экстернальный - 47%. Других сочетаний в группах не выявлено.

Выраженность данного типа нарушения была так же выше в основной группе мальчиков пубертатного возраста, по сравнению с группой сравнения, баллы составили 1,8 (2,3; 3,3) и 1,7 (1,1; 2,2), соответственно ( $p = 0,003$ ), таблица 31. Так же, несколько чаще, чем в группе сравнения, в основной группе мальчиков в подростковом возрасте регистрировалось сочетание эмоциогенного и экстернального типов нарушения ПП, 4 и 2, соответственно в группах, ( $\chi^2 = 4,2$ ;  $p = 0,04$ ).

Таблица 31 – Выраженность нарушений пищевого поведения в баллах у мальчиков пубертатного возраста в группах сравнения, не зависимо от регистрации того, или иного типа нарушения ПП, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатели	Группа 1, (n = 14)	Группа 2, (n = 19)	p
Ограничительный	2,2 [1,2; 2,4]	1,3 [1; 1,7]	>0,05
Эмоциогенный*	2,5 [1,9; 3,7]*	1,5 [1; 1,5]*	0,003
Экстернальный	2,6 [2; 3,9]	2,7 [1,9; 3,3]	>0,05

Примечания – \*  $p > 0,05$  – по критерию Колмогорова-Смирнова, статистически значимые различия между группами

Среди девочек препубертатного возраста в группе сравнения нарушения ПП регистрировались чаще, чем в основной группе: 42% против 27%, соответственно в группах ( $p$  меньше 0,05). Так же, отмечено 4 человека (33%) с ограничительным типом нарушения ПП, против отсутствие таковых в основной группе, ( $\chi^2 = 4,44$ ;  $p = 0,04$ ). В основной группе эмоциогенный тип у 27%, экстернальный также у 27%, сочетание этих типов у 9%. В группе сравнения: эмоциогенный у 33%, экстернальный у 58%, сочетание эмоциогенного с экстернальным- 17%, а сочетание эмоциогенного с ограничительным – 9%. Выраженность в баллах нарушений ПП у девочек препубертатного возраста представлена в таблице 32.

Таблица 32 – Выраженность нарушений пищевого поведения в баллах у девочек препубертатного возраста в группах сравнения, не зависимо от регистрации того, или иного типа нарушения ПП, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатели	Группа 1 (n = 11)	Группа 2 (n = 12)	p
Ограничительный	1,6 [1,3; 2,1]	1,8 [1,2; 2,9]	>0,05
Эмоциогенный	1,2 [1; 2]	1,4 [1,2; 2,5]	>0,05
Экстернальный	2,4 [2,2; 2,8]	3,1 [2,5; 3,2]	>0,05

Примечания – \*  $p > 0,05$  – по критерию Колмогорова-Смирнова, статистически значимые различия между группами.

В подростковом периоде у девочек из группы сравнения чаще регистрировались различные нарушения ПП: 33 % против 18 % в основной группе ( $p < 0,05$ ), в том числе, эмоциогенный и экстернальный типы нарушения ПП регистрировались в группе сравнения чаще по сравнению, с группой подростков-девочек, рожденными преждевременно, 8(6%) и 1(44%), ( $\chi^2 = 6,8$ ;  $p = 0,0009$ ) для эмоциогенного типа, и 9 (12%) и 2 (50%) ( $\chi^2 = 5,9$ ;  $p = 0,02$ ) для экстернального в группах, соответственно. В основной группе ограничительный тип регистрировался у 12%, сочетанных нарушений не выявлено. В группе сравнения:

ограничительный тип у 39%, сочетание ограничительного с эмоциогенным у 17% и сочетание эмоциогенного с экстернальным у 17%, все три типа имели место у 5%. Выраженность ограничительного и экстернального типов нарушения ПП была выше так же в группе сравнения, по сравнению с основной группой девочек-подростков, 2,1 (1,7; 2,9) и 1,9 (1,9; 1,9), соответственно, для ограничительного ( $p = 0,01$ ) и 2,8 (2,5; 3,1) и 2,3 (2,3; 2,4), соответственно, для экстернального ( $p = 0,004$ ), таблица 33.

Таблица 33 – Выраженность нарушений пищевого поведения в баллах у девочек пубертатного возраста в группах сравнения, не зависимо от регистрации того, или иного типа нарушения ПП, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатели	Группа 1, n = 17	Группа 2, n = 18	p
Ограничительный	1,9 [1,9; 1,9]*	2,1 [1,7; 2,9]*	0,001
Эмоциогенный	1,3 [1,3; 1,4]	1,4 [1,3; 2,3]	>0,05
Экстернальный	2,3 [2,3; 2,4]**	2,8 [2,5; 3,1]**	0,004

Примечания – \*, \*\*  $p > 0,05$  – по критерию Колмогорова-Смирнова, статистически значимые различия между группами.

Таким образом, количество баллов по шкале ограничительного типа выше у мальчиков, препубертатного возраста, родившихся недоношенными, по сравнению с группой сравнения. А в периоде пубертата, у мальчиков-подростков, родившихся преждевременно, чаще и выраженнее регистрировался эмоциогенный тип нарушения ПП и сочетание его с экстернальным по сравнению с их сверстниками, родившимися в срок. Среди девочек пубертатного периода, наоборот, эмоциогенный тип нарушения ПП регистрировался чаще у девочек-подростков, родившихся в срок, по сравнению с их преждевременно рожденными сверстницами. Так же у них чаще регистрировался и экстернальный тип нарушения ПП, и имелись более выраженные проявления ограничительного и экстернального типов нарушения ПП. То есть, мальчики, родившиеся преждевременно, в пубертатном возрасте имеют схожую частоту, структуру и выраженность нарушений ПП с таковыми у девочек, родившимися в срок, в пубертатном периоде. А девочки, родившиеся преждевременно, не склонны проявлять нарушения ПП в целом.

**Частота, структура и выраженность нарушения пищевого поведения в зависимости от пола и возраста, внутри групп.** В препубертатном возрасте отличий по частоте, структуре и выраженности нарушения ПП между мальчиками и девочками внутри групп не выявлено. В группе, родившихся недоношенными, у мальчиков-подростков чаще и более выраженнее регистрировался эмоциогенный тип нарушения ПП по сравнению с девочками-подростками из этой же группы, 7 и 1 соответственно ( $\chi^2 = 14,3$ ;  $p < 0,0001$ ), в баллах – 2,5 (1,9; 3,7) и 1,3 (1,3; 1,4), соответственно ( $p = 0,002$ ). А в группе, родившихся в срок, в периоде пубертата ограничительный тип чаще регистрировался у девочек, чем у мальчиков из этой же группы, 7 и 1 соответственно ( $\chi^2 = 6,2$ ;  $p = 0,13$ ), и выраженность его была выше так же у девочек по сравнению с мальчиками 2,1 (1,7; 2,9) и 1,3 (1; 1,7), ( $p = 0,005$ ).

Отсутствовала статистически значимая разница по частоте, структуре и выраженности нарушения ПП в группе, родившихся недоношенным, между мальчиками пре- и пубертатного возраста, так же, как и между девочками пре- и пубертатного возраста. В группе, родившихся в срок, отсутствовала статистически значимая разница по частоте, структуре и выраженности нарушения ПП между девочками пре- и пубертатного возраста. Лишь мальчики препубертатного возраста из группы сравнения чаще проявляли эмоциогенный тип нарушения ПП по сравнению с мальчиками пубертата из этой же группы, 8 и 3, соответственно, ( $\chi^2 = 4,72$ ;  $p = 0,03$ ).

**Частота, структура и выраженность нарушений ПП у подростков в группах сравнения с учетом массы тела.** Подростки обеих групп распределены на три подгруппы в зависимости от массы тела:

- 1) с нормальной массой тела: 27 родившихся недоношенными и 50 родившихся доношенными;
- 2) с дефицитом массы тела: 10 родившихся недоношенными, 9 родившихся доношенными;
- 3) с избытком массы тела и ожирением 1–2 степени: 21 родившихся недоношенными и 6 родившихся доношенными.

Необходимо отметить, что отсутствовала разница в частоте, структуре и выраженности различных нарушений ПП и их сочетаний в общей выборке между исследуемыми с избыточной массой тела/ожирением и нормальной массой тела, а также между исследуемыми с нормальной массой тела и дефицитом массы тела; и между исследуемыми с избыточной массой тела/ожирением и дефицитом массы тела, таблица 34. Выявлено, что в подгруппе с нормальной массой тела у подростков, родившихся в срок, чаще, чем у их преждевременно рожденных сверстников регистрировался экстернальный тип нарушения ПП, 29 против 9, ( $\chi^2 = 4,27$ ;  $p = 0,04$ ). Отсутствовала разница в частоте регистрации и выраженности оставшихся типов нарушений ПП и их сочетаний в группах сравнения в зависимости от массы тела.

Таблица 34 – Частота и структура нарушений пищевого поведения у подростков в группах сравнения с учетом массы тела

Параметры	Группа 1 (n=58)			Группа 2 (n=65)		
	Нормальная масса тела (n = 27)	Избыточная масса тела и ожирение 1-2 степени (n = 21)	Дефицит массы тела легкой степени (n = 10)	Нормальная масса тела (n = 50)	Избыточная масса тела (n = 6)	Дефицит массы тела легкой степени (n = 9)
ограничительное	3 (11 %)	1 (5 %)	2 (20 %)	10 (20 %)	2 (33 %)	1 (11 %)
эмоциогенное	9 (33 %)	9 (43 %)	2 (20 %)	18 (36 %)	3 (50 %)	2 (22 %)
экстернальное	9 (33 %)*	9 (43 %)	0	29 (58 %)*	2 (33 %)	5 (56 %)
ограничительное и	0	0	0	2 (4 %)	1 (17 %)	0



эмоциогенное						
Ограничительное и экстернальное	0	0	0	1 (2 %)	0	0
Эмоциогенное и экстернальное	4 (15 %)	7 (33 %)	1 (10 %)	11 (22 %)	1 (17 %)	1 (11 %)
Все три типа	1 (4 %)	0	0	4 (8 %)	1 (17 %)	0

Примечание – \*  $p < 0,05$  статистически значимая разница в частоте встречаемости экстернального типа нарушения ПП у подростков с нормальной массой тела в группах сравнения  $\chi^2 = 4,27$ ;  $p = 0,04$ .

Несмотря на это, очевидно, что нарушения ПП в группе подростков, родившихся раньше срока, примерно, в равных соотношениях присутствуют в подгруппах с нормальной массой тела и с избыточной массой тела, в то время как в группе сравнения - преимущественное большинство нарушений сосредоточены в подгруппе с нормальной массой тела. Если рассматривать подгруппу с избыточным весом, то очевидно, что подростки, рожденные раньше срока, имеют тенденцию к более частым нарушениям ПП по эмоциогенному и экстернальному типам, а также их сочетанием. Возможно, при увеличении выборки, данная разница станет более очевидной и статистически значимой. В обеих группах отмечена низкая частота регистрации нарушений ПП у подростков с дефицитом массы тела, таблица 34.

Что касается выраженности нарушений ПП, то и здесь различия выявлены в подгруппе исследуемых с нормальной массой тела, так количество баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП выше у подростков, родившихся недоношенными, с нормальной массой тела, выше, чем у их сверстников, рожденных в срок: 1,9 (1,4; 2,2) и 1,4 (1,1; 2,1) в группах, соответственно ( $p = 0,04$ ), таблица 35.

Таблица 35 – Выраженность нарушений ПП в баллах у подростков групп сравнения с учетом массы тела, Ме (Q1; Q3)

Параметр	Нормальная масса тела		Избыточная масса тела и ожирение 1 и 2 степени		Дефицит массы тела	
	Группа 1 (n = 27)	Группа 2 (n = 50)	Группа 1 (n = 21)	Группа 2 (n = 6)	Группа 1 (n = 10)	Группа 2 (n = 9)
Ограничительный	1,9 [1,4; 2,2]*	1,4 [1,1; 2,1]*	2 [1,8; 2,2]	1,7 [1,4; 3]	1,9 [1,4; 2,05]	1,7 [1,2; 2,2]
Эмоциогенный	1,3 [1,1; 2,3]	1,5 [1,2; 2,1]	1,8 [1,4; 3,3]	1,8 [1,4; 2,2]	1,3 [1,3; 1,9]	1,3 [1,2; 2]
Экстернальный	2,4 [2,2; 3]	3 [2,3; 3,5]	2,5 [2,3; 4,7]	2,6 [2; 3]	2,3 [2,2; 2,8]	2,8 [2,2; 3,1]

Примечания – \* $p < 0,05$  статистически значимые различия между группами, по критерию Колмогорова-Смирнова.

По результатам настоящего исследования, с использованием классического варианта голландского вопросника DEBQ, подтвердившим свою валидность в многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях в данной когорте, показано, что подростки,

родившиеся преждевременно в возрасте от 10 до 16 лет в 55,2 % имеют различные нарушения ПП и их разнообразные сочетания. Лидирующее место по частоте встречаемости у них в равных долях занимают эмоциогенный и экстернальный типы – по 62,5 %, а также их сочетание 37,5 %. В то время, как среди подростков, родившихся в срок, статистически значимо чаще регистрировался экстернальный тип – 80 %. Причем, весомый вклад в сложившуюся ситуацию в отношении нарушений ПП у подростков, родившихся недоношенными, имели именно мальчики. Частота регистрации у них нарушений ПП составила 73,3 %. Так, у них статистически значимо чаще регистрировались выше описанные типы нарушения ПП и их сочетание, чем у девочек из этой же группы. Необходимо отметить, что мальчики, рожденные раньше срока, хотя и не отличались по частоте регистрации тех или иных нарушений ПП и их сочетаний от своих сверстников, рожденных в срок, однако имели более выраженные проявления эмоциогенного и ограничительного типов по сравнению с ними.

Что касается девочек, родившихся преждевременно, то нарушения ПП регистрировались у них лишь в 35,7 %. Причем все типы нарушения ПП выявлялись у них статистически значимо реже, чем у их сверстниц, родившихся в срок. В дополнении к этому показано, что у девочек, родившихся недоношенными менее выражено проявляются нарушения ПП по ограничительному и экстернальному типам, по сравнению с их доношенными сверстницами.

Таким образом, очевидно, что нарушения ПП полярным образом распределились у девочек и мальчиков, родившимися недоношенными. Нарушения ПП у мальчиков, рожденных раньше срока, сходны с таковыми у девочек, родившимися доношенными. А девочки, рожденные раньше срока не склонны проявлять какие-либо нарушения ПП. Кроме того, выше описанные различия в большей степени, приходится на пубертатный период.

#### 4.2 Частота, структура и выраженность нарушений пищевого поведения у матерей в группах исследования

**Частота и структура, и выраженность нарушений пищевого поведения у матерей в общей выборке.** Нарушения ПП диагностированы у 81 % (85 из 105) матерей. В целом, ограничительный тип встречался у 55,3 % (47 из 85), эмоциогенный у 37,6 % (32 из 85), экстернальный у 63,5 % (54 из 85). Изолированно только ограничительный тип нарушения ПП отмечался у 29,4 % (25 из 85), только эмоциогенный у 5,9 % (5 из 85) и изолированный экстернальный у 16,5 % (14 из 85). При этом, чаще других регистрировалось сочетание эмоциогенного и экстернального типов нарушения ПП 21,2 % (18 из 85). Комбинация ограничительного и эмоциогенного типов нарушения ПП встречалась у 2,4 % (2 из 85), у 16,5 % (14 из 85) имело место сочетание ограничительного с экстернальным типов нарушения ПП. Сочетание всех трех типов регистрировалось у 7,1 % (6 из 85).

Таким образом, очевидно, что с возрастом процент выявления различных нарушений ПП и их сочетаний растет, так нарушения ПП регистрировались у подавляющего большинства матерей, и при этом, примерно, в 1,5 раза чаще, чем у их детей. Лидирующее место по частоте встречаемости у матерей занимает экстернальный тип нарушения ПП, затем ограничительный, и затем сочетание экстернального и эмоциогенного типов, подобно тому, как это наблюдалось у их детей. У матерей, чаще, чем у их детей выявлялись ограничительный тип и сочетание ограничительного типа с экстернальным.

**Частота, структура и выраженность нарушений пищевого поведения у матерей в группах сравнения.** При анализе нарушений ПП, встречающихся у матерей, родивших преждевременно и в срок, получены следующие результаты: в группе исследуемых, родивших раньше срока нарушения ПП имелись у 79 % (46 из 58), в том числе, ограничительный тип – 56,5 % (26), эмоциогенный тип – 23,9 % (11), экстернальный – 69,6 % (32), сочетание эмоциогенного и экстернального типов – 13 % (6), сочетание ограничительного и эмоциогенного у 2,2 % (1), сочетание ограничительного и экстернального у 26 % (12), сочетание всех трех типов – 4,3 % (2). В группе сравнения, где подростки родились в срок, нарушения ПП у их матерей имелись в 83 % (39 из 47) исследуемых, а именно, ограничительный тип – 53,8 % (21), эмоциогенный тип – 53,8 % (21), экстернальный – 53,8 % (21), то есть в равных долях каждый тип, сочетание ограничительного и эмоциогенного – 2,6 % (1), сочетание ограничительного и экстернального типов – 5,1 % (2), сочетание эмоциогенного и экстернального типов – 33,3 % (13), сочетание всех трех типов – 10,3 % (4). У матерей группы сравнения достоверно чаще регистрировался эмоциогенный тип нарушения ПП, ( $\chi^2 = 8,1$ ;

$p = 0,004$ ), и сочетание эмоциогенного с экстермальным ( $\chi^2 = 5,3$ ;  $p = 0,02$ ), по сравнению с матерями основной группы. А сочетание ограничительного с экстермальными типами, напротив, чаще регистрировались у матерей основной группы по сравнению с группой сравнения ( $\chi^2 = 6,07$ ;  $p = 0,01$ ), рисунок 10.

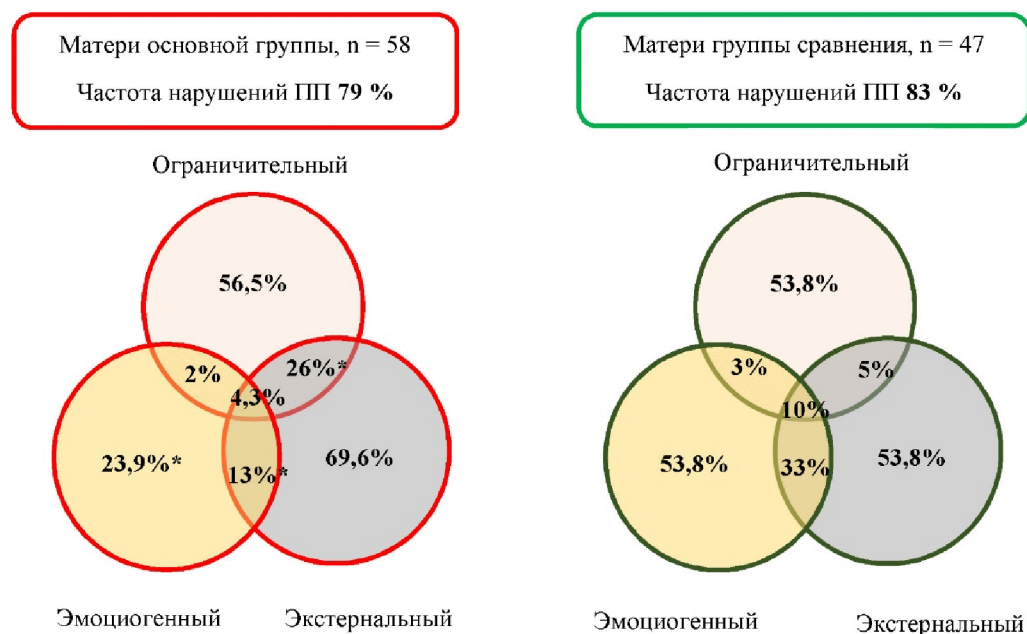


Рисунок 10 – Сравнительная характеристика частоты и структуры нарушений пищевого поведения у девочек пубертатного возраста в группах сравнения (проценты высчитаны от общего количества (n) участников группы, —            — основная группа,            — группа сравнения, \*  $p < 0,05$  – статистически значимые различия между группами).

При сравнении количества баллов по шкале экстерального типа у всех матерей, заполнявших опросник, выявлено, что выше баллы у матерей из основной группы по сравнению с матерями из группы сравнения 2,9 (2,2; 3,2) и 2,3 (2,2; 3,6), ( $p = 0,01$ ). Количество баллов по шкале ограничительного типа у всех матерей в целом, выше у матерей из основной группы по сравнению с матерями из группы сравнения 2,4 (1,7; 3,2) и 2,2 (2; 3), ( $p < 0,0001$ ), таблица 36.

Таблица 36 – Выраженность нарушений пищевого поведения в баллах у матерей групп сравнения, не зависимо от регистрации у них того или иного типа нарушения пищевого поведения, Me (Q1; Q3)

Параметры	Группа 1 (n = 58)	Группа 2 (n = 47)	p
Ограничительный	2,4 [1,7; 3,2]*	2,2 [2; 3]*	<0,0001
Эмоциогенный	1,6 [1,3; 1,7]	1,5 [1,3; 2,4]	>0,05
Экстеральный	2,9 [2,2; 3,2]**	2,3 [2,2; 3,6]**	0,01

Примечания – \*,\*\*  $p > 0,05$  – по критерию Колмогорова-Смирнова, статистически значимые различия между группами.

Однако, сравнивая баллы матерей по шкалам ПП, у которых зарегистрированы нарушения ПП выраженность проявлений эмоциогенного типа была выше у матерей из группы родившихся преждевременно, по сравнению с матерями, родившими в срок, значения

составили 3 (2,5; 3) и 2,4 (2,4; 2,4) в группах соответственно ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, количество баллов по шкале ограничительного типа с зарегистрированным нарушением по данному типу ПП выше у матерей из основной группы по сравнению с матерями из группы сравнения, 3,2 (2,9; 3,2) и 3 (3; 3), ( $p = 0,005$ ). А вот количество баллов по шкале экстернального типа с зарегистрированным нарушением по данному типу ПП, было выше у матерей из группы сравнения, по сравнению с матерями основной группы, 3,6 (3,6; 3,6) и 3,2 (3,03; 3,3), ( $p < 0,0001$ ). При сравнении количества баллов у матерей групп сравнения по шкале эмоциогенного типа с зарегистрированными нарушениями по данному типу ПП разницы не получено, таблица 37.

Таблица 37 – Выраженность нарушений пищевого поведения в баллах у матерей групп сравнения, имеющих нарушения пищевого поведения, Me (Q1; Q3)

Параметры	Группа 1, n = 46	Группа 2, n = 37	p
Ограничительный	3,2 [2,9; 3,2]	3 [3; 3]	0,005
Эмоциогенный	3 [2,5; 3]	2,4 [2,4; 2,4]	<0,0001
Экстернальный	3,2 [3,03; 3,3]	3,6 [3,6; 3,6]	<0,0001

Таким образом, различные и многообразные нарушения ПП в подавляющем большинстве случаев, регистрировались у матерей в обеих группах исследования. Матери, родившие преждевременно, чаще имели экстернальный и ограничительный типы нарушения ПП, и сочетания ограничительного и экстернального типа, чаще чем матери, родившие в срок, более выраженные проявления всех типов нарушения ПП, чем у матерей, родивших в срок. Матери, родившие в срок, с одинаковой частотой проявляли все типы нарушения ПП, но чаще имели эмоциогенный тип и сочетание эмоциогенного с экстернальными типами нарушения ПП по сравнению с матерями основной группы. Необходимо отметить, что недоношенные мальчики демонстрировали типы нарушения ПП, сходные с таковыми у их матерей (экстернальный, более выраженный ограничительный, а в следующей главе будут описаны высоко-ассоциативные связи между этими типами нарушения ПП у недоношенных мальчиков и их матерей (ограничительный недоношенных мальчиков с ограничительным и экстернальным у их матерей).

#### 4.3 Частота регистрации компонентов метаболического синдрома у подростков в зависимости от срока гестации и наличия нарушений пищевого поведения

Для того, чтобы исключить первичное влияние на выявленные изменения в метаболическом статусе самих нарушений ПП у преждевременно рожденных подростков, была

выдвинута альтернативная научная гипотеза - «Нарушение ПП является фактором, ведущим к формированию метаболических нарушений (избыточной массы тела и абдоминального ожирения) у подростков, независимо от срока гестации». Для проверки данной гипотезы все подростки (независимо от срока гестации) разделены на 2 подгруппы — с наличием нарушений ПП и без нарушений ПП. Участники подгрупп были сопоставимы по количеству, полу и возрасту ( $p>0,05$ ). Анализ полученных данных показал отсутствие различий в частоте регистрации компонентов МС в подгруппах, таблица 38.

Таблица 38 – Частота регистрации компонентов МС у подростков в зависимости от срока гестации и наличия нарушений ПП

Нарушения ПП присутствуют, n=75	Нарушения ПП отсутствуют, n=48
Избыточная масса тела	
15 (20%)	12 (25%)
$\chi^2=0,4$ ; $p=0,5$ ; ОШ±СКО = $0,8\pm0,4$ ; 95% ДИ (0,3-1,8)	
Абдоминальное ожирение (ОТ>90 перцентиля)	
3 (4%)	0
$\chi^2=2$ ; $p=0,2$	
Абдоминальный тип жировоголожения (ОТ/ОБ>0,8)	
16 (21%)	9 (19%)
$\chi^2=0,1$ ; $p=0,7$ ; ОШ±СКО = $1,2\pm0,5$ ; 95% ДИ (0,5-2,9)	
Уровень триацилглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л	
5 (7%)	0
$\chi^2=3,3$ ; $p=0,07$	
Уровень липопротеидов высокой плотности $< 1,03$ ммоль/л	
5 (7%)	0
$\chi^2=2,1$ ; $p=0,1$	
Повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л	
3 (4%)	3 (6%)
$\chi^2=0,3$ ; $p=0,6$ ; ОШ±СКО = $0,6\pm0,8$ ; 95% ДИ (0,1-3,2)	
Повышение артериального давления $\geq 130/85$ мм.рт.ст	
6 (8%)	1 (2%)
$\chi^2=0,6$ ; $p=0,2$ ; ОШ±СКО = $4\pm 1$ ; 95% ДИ (0,5-35)	
Артериальная гипертензия 1 степени (ВНОК)	
14 (19%)	7 (15%)
$\chi^2=0,3$ ; $p=0,6$ ; ОШ±СКО = $1,3\pm0,5$ ; 95% ДИ (0,5-3,6)	
Повышение артериального давления $> 90$ перцентиля (ВНОК)	
8 (11%)	6 (6%)

$$\chi^2=0,1; p=0,8; \text{ОШ}\pm\text{СКО} = 0,8\pm 0,6; 95\% \text{ ДИ} (0,3-2,6)$$

В абсолютных значениях ИМТ, z-score ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, САД, ДАД, уровней ТАГ, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы крови натощак - так же не имелось значимых различий между подгруппами подростков с нарушениями ПП и без таковых ( $p>0,05$ ).

В каждой подгруппе описана частота регистрации компонентов МС у подростков в зависимости от срока гестации. Показано, что в подгруппе с нарушениями ПП у подростков, родившихся недоношенными ( $n=32$ ), значимо чаще регистрировалась избыточная масса тела (у 12 человек (37,5%)) по сравнению со сверстниками, родившимися в срок ( $n=43$ ), (у 3 человек (7%)), ( $\chi^2=10,7; p=0,001; \text{ОШ}\pm\text{СКО} = 8\pm 0,7; 95\% \text{ ДИ} (2-31,6)$ ). В подгруппе подростков без нарушений ПП, подобных различий по частоте регистрации избыточной массы тела в зависимости от срока гестации, не обнаружено.

Показано, что ожирение регистрировалось только в подгруппе подростков с нарушениями ПП и только среди преждевременно родившихся.

В обеих подгруппах, подростки, родившиеся раньше срока, значимо реже имели нормальную массу тела по сравнению с подростками, родившимися в срок (подгруппа 1:  $\chi^2=7,1; p=0,0008$ , подгруппа 2:  $\chi^2=4,8; p=0,03$ ).

В обеих подгруппах, подростки, родившиеся раньше срока, значимо чаще имели абдоминальный тип жировоголожения по сравнению с подростками, родившимися в срок (подгруппа 1:  $\chi^2=12,4; p$  меньше 0,0001, подгруппа 2:  $\chi^2=5,4; p=0,03$ ).

Показано, что в подгруппе с нарушениями ПП у подростков, родившихся недоношенными чаще регистрировался показатель  $\text{ОТ}>90$  перцентиля (3 человека (9%)) по сравнению со сверстниками, родившимися в срок (0), ( $\chi^2=4,2, p=0,04$ ). В подгруппе подростков без нарушений ПП, подобных различий по частоте регистрации показателя  $\text{ОТ}>90$  перцентиля в зависимости от срока гестации, не обнаружено.

В обеих подгруппах, подростки, родившиеся раньше срока, значимо чаще имели АГ (ВНОК, 2009), по сравнению со сверстниками, родившимися в срок (подгруппа 1:  $\chi^2=19,7; p$  меньше 0,0001, подгруппа 2:  $\chi^2=4,8; p=0,004$ ).

Отсутствовали различия в частоте регистрации остальных компонентов МС (уровень триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л; уровень липопротеидов высокой плотности  $<1,03$  ммоль/л; повышение артериального давления  $\geq 130/85$  мм рт. ст.; повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л), а также в абсолютных величинах выше указанных показателей в подгруппах в зависимости от срока гестации.

Выявлены положительные ассоциации у подростков, родившихся в срок, с нарушениями пищевого поведения, между эмоциогенным нарушением ПП и уровнями ТАГ и индекса Туг,

$r=0,5$ ;  $p=0,03$ ), в то время как в данной группе подростков без нарушения ПП подобные ассоциации были отрицательными,  $r= - 0,8$ ;  $p=0,03$ . В группе преждевременно родившихся подростков с нарушениями ПП не обнаружено никаких ассоциаций между баллами по шкалам нарушений ПП и метаболическими показателями, однако в группе подростков, родившихся преждевременно, не имеющих нарушения ПП, выявлены положительные ассоциации между баллами по ограничительному ПП и показателями ТАГ и индекса Туг,  $r=0,7$ ;  $p=0,005$ , таблица 39.

Таблица 39 – Частота регистрации компонентов МС у подростков в зависимости от срока гестации и наличия нарушений ПП

Нарушения ПП присутствуют, n = 75		Нарушений ПП нет, n=48	
Недоношенные n=32	доношенные n=43	Недоношенные n=26	доношенные n=22
<b>Избыточная масса тела</b>			
12 (37,5%)*	3(7%)	9 (35%)	3(14%)
$\chi^2=10,7$ ; $p=0,001$ ; ОШ±СКО = $8\pm 0,7$ ; 95% ДИ (2-31,6)		$\chi^2=2,8$ ; $p=0,09$	
<b>Абдоминальное ожирение (ОТ&gt; 90 перцентиля)</b>			
3 (9%)*	0	0	0
$\chi^2=4,2$ ; $p=0,04$		-	
<b>ОТ/ОБ &gt;0,8 (жироотложение по абдоминальному типу)</b>			
13 (40%)*	3 (7%)	8 (30%)*	1(5%)
$\chi^2 = 12,4$ ; $p<0,0001$ ; ОШ = $9,1 \pm 0,7$ ; 95% ДИ (2,3-35,7)		$\chi^2=5,4$ ; $p=0,02$ ; ОШ = $9 \pm 1,1$ ; 95% ДИ (1-82)	
<b>Уровень триацилглицеридов <math>\geq 1,7</math> ммоль/л</b>			
3 (9%)	1(2%)	0	0
$\chi^2 = 1,8$ ; $p=0,2$		-	
<b>Уровень липопротеидов высокой плотности &lt;1,03 ммоль/л</b>			
1(3%)	2(5%)	0	0
$\chi^2 = 1,7$ ; $p=0,2$		-	
<b>Повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак <math>\geq 5,6</math> ммоль/л</b>			
1(3%)	2(5%)	3(12%)	0



$\chi^2 = 0,1; p=0,7$		$\chi^2 = 2,7; p=0,1$	
<b>Повышение артериального давления <math>\geq 130/85</math> мм.рт.ст</b>			
4(12,5%)	2(5%)	1(4%)	0
$\chi^2 = 0,8; p=0,4$		$\chi^2 = 0,9; p=0,4$	
<b>Артериальная гипертензия 1 степени (ВНОК)</b>			
13 (40%)*	1 (2%)	7 (27%)*	0
$\chi^2 = 19,7; p<0,0001;$ ОШ = $28 \pm 1; 95\%$ ДИ (3-235,8)		$\chi^2 = 8,1; p=0,004$	
<b>Повышение артериального давления <math>&gt; 90</math> перцентиля (ВНОК)</b>			
14(44%)*	1(2%)	8(30%)*	0
$\chi^2 = 19,8; p<0,0001;$ ОШ = $32 \pm 1; 95\%$ ДИ (4-267,5)		$\chi^2 = 8,6; p=0,004$	

Таким образом, избыточная масса тела, абдоминальное ожирение значимо чаще регистрируются в подгруппе лиц с нарушениями ПП, но именно среди родившихся преждевременно. А такие компоненты МС, как абдоминальный тип жировотложения и АГ, значимо чаще регистрируются среди подростков, родившихся недоношенными, по сравнению с родившимися в срок, независимо от наличия или отсутствия у них нарушений ПП.

Данный факт не исключает возможность предполагать, что не только нарушения ПП, но и сама по себе недоношенность вносят вклад в формирование метаболических нарушений.

## 5 ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ, ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

### 5.1 Взаимосвязи показателей физического развития, артериального давления, углеводного и липидного обменов у подростков в группах исследования

**Корреляции показателей физического развития и артериального давления у подростков в группах с учетом пола и возраста.** При анализе взаимосвязей показателей ФР и показателей САД/ДАД, выявлено, что наиболее многочисленны ассоциации этих показателей

среди мальчиков, родившихся недоношенными, в препубертатном возрасте ( $n = 16$ ). Так, уровень САД ассоциирован у них с показателями ОТ и ИМТ,  $r = 0,5$ ;  $p = 0,02$ , и  $r = 0,6$ ;  $p = 0,03$ , соответственно. Уровень ДАД так же ассоциирован с показателями ОТ и ИМТ,  $r = 0,6$ ;  $p = 0,0007$ , и  $r = 0,6$ ;  $p = 0,005$ , соответственно. Кроме того, показатель ДАД взаимосвязан у них с показателем веса  $r = 0,6$ ;  $p = 0,005$ , и z-score ИМТ,  $r = 0,6$ ;  $p = 0,004$ , соответственно. Подобных и каких-либо других ассоциаций не обнаружено у мальчиков, родившихся преждевременно – в пубертатном возрасте, у девочек, родившихся недоношенными – в препубертатном возрасте, у мальчиков и девочек, родившихся в срок - в пубертатном возрасте.

Девочки, родившиеся недоношенными – в пубертатном возрасте ( $n = 17$ ), а также все рожденные в срок, мальчики и девочки имели взаимосвязь показателей САД/ДАД и ОБ. Для девочек основной группы в пубертатном возрасте ( $n = 17$ ), связь САД и ОБ,  $r = 0,7$ ;  $p = 0,001$ . Для мальчиков группы сравнения препубертатного возраста ( $n = 16$ ) связь ДАД и ОБ,  $r = 0,7$  и  $p = 0,001$ . Для мальчиков группы сравнения – пубертатного возраста ( $n = 19$ ) связь ДАД и ОБ,  $r = 0,7$  и  $p = 0,02$ . Для девочек группы сравнения – препубертатного возраста ( $n = 12$ ) связь САД и ОБ,  $r = 0,6$  и  $p = 0,04$ .

**Корреляции показателей физического развития, жирового и углеводного обменов у подростков в группах с учетом пола и возраста.** У мальчиков основной группы в периоде препубертата показатель ОТ/ОБ положительно коррелировал с показателями ТАГ и индексом Туг в сыворотке крови ( $n = 15$ ),  $r = 0,6$ ;  $p = 0,02$  и  $r = 0,6$ ;  $p = 0,02$ , соответственно, для показателя ТАГ и индекса Туг. Кроме того, у них отмечена отрицательная корреляция между показателем ОБ и уровнем глюкозы крови, ( $n = 15$ ),  $r = -0,5$ ,  $p = 0,04$ . В периоде пубертата эти мальчики имели ассоциацию между значениями ИМТ и уровнем глюкозы крови ( $n = 8$ ),  $r = 0,8$ ;  $p = 0,02$ . Рост всех мальчиков из основной группы отрицательно взаимосвязан с уровнем ЛПВП ( $n = 23$ ),  $r = -0,5$ ;  $p = 0,01$ . Показатель веса у мальчиков, родившихся раньше срока, ( $n = 23$ ) ассоциирован с уровнем инсулина  $r = 0,4$ ;  $p = 0,04$ .

У мальчиков из группы сравнения большинство показателей ФР имели отрицательную корреляцию с уровнем ЛПВП. Вес, ИМТ z-score ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ ( $n = 17$ ),  $r = -0,5$ ;  $p = 0,04$ ;  $r = -0,6$ ;  $p = 0,005$ ;  $r = -0,6$ ;  $p = 0,02$ ;  $r = -0,6$ ;  $p = 0,02$ ;  $r = -0,5$ ;  $p = 0,03$ , соответственно для данных показателей. Так же у них показатель ОТ/ОБ положительно коррелировал с индексом Туг в сыворотке крови ( $n = 15$ ),  $r = 0,6$ ;  $p = 0,03$ . А показатель ИМТ с индексом Туг были связаны у них в периоде пубертата ( $n = 15$ ),  $r = 0,7$ ;  $p = 0,02$ .

У девочек основной группы, не зависимо от возрастного периода наблюдались многочисленные взаимосвязи показателей ФР и биохимических показателей крови. Показатели веса, роста, ИМТ, ОТ, ОБ были ассоциированы со значениями индекса Туг, ( $n = 18$ ),  $r = 0,8$ ;  $p < 0,0001$ ;  $r = 0,6$ ;  $p = 0,004$ ;  $r = 0,5$ ;  $p = 0,02$ ;  $r = 0,7$ ;  $p = 0,002$ ;  $r = 0,8$ ;  $p < 0,0001$ ,

соответственно, для данных показателей. Так же выше описанные показатели ФР коррелировали с уровнем ТАГ ( $n = 18$ ),  $r = 0,7$ ;  $p = 0,001$ ;  $r = 0,5$ ;  $p = 0,02$ ;  $r = 0,6$ ;  $p = 0,02$ ;  $r = 0,7$ ;  $p = 0,001$ ;  $r = 0,7$ ;  $p = 0,001$ , соответственно, для веса, роста, ИМТ, ОТ, ОБ. Показатель роста как и у их преждевременно рожденных, сверстников был отрицательно связан с уровнем ЛПВП,  $r = -0,7$ ;  $p < 0,0001$ . В периоде пубертата у девочек, родившихся недоношенными ( $n = 7$ ) так же имелась отрицательная связь ОТ/ОБ с уровнем ЛПВП,  $r = -0,8$ ;  $p = 0,03$  и положительная связь между значением z-score ИМТ и уровнем глюкозы крови  $r = 0,8$ ;  $p = 0,04$ . В препубертатном возрасте у этих девочек имелась отрицательная связь ОБ с уровнем ЛПВП,  $r = -0,6$ ;  $p = 0,04$ , а также z-score ИМТ и ОТ/ОБ отрицательно коррелировали с уровнем ЛПНП  $r = -0,7$ ;  $p = 0,01$ ;  $r = 0,6$ ;  $p = 0,04$ .

У преждевременно рожденных девочек ( $n = 18$ ) показатели z-score ИМТ и ОТ были ассоциированы с уровнем инсулина  $r = 0,5$ ;  $p = 0,03$ . Так же имелась обратная связь ОТ/ОБ с индексом Саго  $r = -0,7$ ;  $p = 0,009$ . В подростковом возрасте у недоношенных девочек ( $n = 7$ ) отмечалась ассоциация веса с уровнем инсулина и со значением индексов НОМА-IR  $r = 0,9$ ;  $p = 0,003$ , Саго,  $r = -0,8$ ;  $p = 0,04$  роста с уровнем инсулина и со значением индексов НОМА-IR  $r = 0,8$ ;  $p = 0,003$  Саго,  $r = 0,8$ ;  $p = 0,04$ . Так же показатели ОТ, ОБ положительно коррелировал с уровнем инсулина и со значением индекса НОМА-IR  $r = 0,9$ ;  $p = 0,01$ .

У девочек группы сравнения отсутствовали корреляции между ФР и биохимическими показателями крови. В подростковом возрасте у них отмечалась отрицательная корреляция показателя ИМТ с уровнем инсулина,  $r = -0,8$ ,  $p = 0,02$ .

Таким образом, очевидна высокая ассоциация показателей веса, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ (основных показателей ФР, участвующих в формировании ключевого компонента МС-абдоминального типа жировоголожения) с уровнем ТАГ в сыворотке, а также, с показателем инсулинорезистентности - индексом Туг у всех мальчиков и, преимущественно, у девочек, родившихся преждевременно, в возрасте 10–15 лет. Кроме того, в пубертате мы наблюдаем связь показателя z-score ИМТ и уровнем глюкозы крови у обоих полов, родившихся преждевременно. Показано, что у исследуемых, родившихся преждевременно в подростковом возрасте, как у мальчиков, так и у девочек имелись сильные ассоциативные связи между показателями веса и уровнем инсулина, а также с величинами индексов инсулинорезистентности. В то время, как в группе сверстников, родившихся в срок, подобные ассоциации не регистрировались.

**Корреляции показателей артериального давления, жирового и углеводного обменов у подростков в группах с учетом пола и возраста.** При анализе взаимосвязей между уровнем АД и показателями биохимии крови подростков групп сравнения, лишь у девочек, родившихся раньше срока были обнаружены следующие корреляции: уровень САД у них высоко

положительно коррелировал с показателем индекса Туг: ( $n = 18$ ),  $r = 0,6$ ;  $p = 0,004$ . А уровень ДАД имел высоко положительные корреляции с уровнем ТАГ и так же с Туг-индексом, ( $n = 18$ ),  $r = 0,7$ ;  $p = 0,002$  и  $r = 0,7$ ;  $p = 0,002$ , соответственно. Подобных корреляций не обнаружено ни у мальчиков основной группы, ни в группе сравнения у обоих полов.

В нашем исследовании показано, что чем выше цифры АД, у девочек, рожденных преждевременно, тем выше у них уровень ТАГ и Туг-индекс, что при отсутствии коррекции в сочетании с высокой отягощенностью семейного анамнеза по ГБ и АГ по женской линии у них, является неблагоприятным прогностическим фактором для развития сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте.

## 5.2 Взаимосвязи показателей физического развития, артериального давления, углеводного и липидного обменов с выраженность нарушений пищевого поведения у подростков в группах исследования

**Корреляции баллов по шкалам нарушения пищевого поведения у подростков в группах.** Для анализа корреляций показателей с количеством баллов по шкалам нарушения ПП были взяты все наблюдения, независимо от наличия или отсутствия установленного факта нарушения какого-либо типа ПП и их сочетаний у подростков.

Итак, в основной группе мальчиков, показана высокая корреляция количества баллов по шкалам эмоциогенного и экстернального типов нарушения ПП, ( $n = 30$ ),  $r = 0,5$ ;  $p = 0,006$ . Причем, данная корреляция имела место за счет мальчиков в препубертатном возрасте ( $n = 16$ )  $r = 0,6$ ;  $p = 0,008$ , и отсутствовала у них в периоде пубертата ( $n = 14$ ).

В группе сравнения у мальчиков так же отмечена подобная корреляция количества баллов по шкалам эмоциогенного и экстернального типов нарушения ПП, ( $n = 35$ ),  $r = 0,6$ ;  $p < 0,0001$ . Причем, данная корреляция имела место за счет мальчиков, наоборот, в пубертатном возрасте ( $n = 16$ ),  $r = 0,8$ ;  $p < 0,0001$ ) и отсутствовала у них в периоде препубертата ( $n = 19$ ). Так же в группе сравнения у мальчиков имело место обратная связь между баллами ограничительного и экстернального типов ( $n = 35$ ),  $r = -0,4$ ;  $p = 0,03$  сильнее она была в препубертате ( $n = 19$ ),  $r = -0,6$ ;  $p = 0,007$  и исчезала в пубертате ( $n = 16$ ).

У девочек обеих групп подобных и каких-либо других ассоциаций типов ПП не выявлено.

**Корреляции показателей физического развития с количеством баллов по шкалам нарушения пищевого поведения у подростков в группах исследования.** Итак, в основной группе мальчиков ( $n = 30$ ), установлено: показатели ОТ и ОТ/ОБ положительно коррелировали

с количеством баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП у мальчиков, родившихся недоношенными в препубертатном возрасте, ( $n = 16$ ),  $r = 0,5$ ;  $p = 0,03$  и  $r = 0,7$ ;  $p < 0,0001$  соответственно. Показатель z-score роста и веса мальчиков периода пубертата положительно взаимосвязаны с количеством баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП ( $n = 14$ ),  $r = 0,7$ ;  $p = 0,02$  и  $r = 0,8$ ;  $p = 0,006$  соответственно. Кроме того, выраженность эмоциогенного и экстернального типов ПП у мальчиков, рожденных преждевременно, имели сильную взаимосвязь между собой ( $n = 30$ ),  $r = 0,561$ ;  $p = 0,001$ .

Мальчики, рожденные в срок лишь в препубертатном возрасте ( $n = 16$ ), имели положительную корреляцию между показателем ОТ/ОБ и количеством баллов по шкале эмоциогенного типа нарушения ПП,  $r = 0,5$ ;  $p = 0,04$ .

Что касается девочек, то преждевременно рожденные девочки только в пубертатном возрасте ( $n = 17$ ), имели отрицательную взаимосвязь между показателем z-score роста и количеством баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП,  $r = -0,5$ ;  $p = 0,02$ .

А у девочек из группы сравнения в целом ( $n = 30$ ), обнаружена положительная взаимосвязь между показателем z-score роста и количеством баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП,  $r = 0,8$ ;  $p = 0,007$ . Кроме того, ИМТ и z-score ИМТ отрицательно коррелировали у них с количеством баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП  $r = -0,4$ ;  $p = 0,04$  и  $r = -0,4$ ;  $p = 0,03$  соответственно. Показатель ОТ у них имел положительная взаимосвязь с количеством баллов по шкале ограничительного типа,  $r = 0,4$ ;  $p = 0,04$ . Если анализировать рожденных в срок, девочек препубертата, то у них имела место отрицательная взаимосвязь между показателями веса и количеством баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП, ( $n = 12$ ),  $r = -0,6$ ,  $p = 0,04$ . А у девочек в подростковом возрасте показатель ОТ был отрицательно взаимосвязан с количеством баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП, ( $n = 18$ ),  $r = -0,5$ ,  $p = 0,02$ .

Таким образом, очевидно, что пока в данной выборке подростков, наличие самого частого типа нарушения ПП у них – экстернального, не достаточно сильно влияет на показатели ФР. Но у мальчиков, родившихся преждевременно, в периоде пубертата отмечалась самая неблагоприятная высокая степень положительной ассоциации количества баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП с показателями веса, ( $n = 14$ ),  $r = 0,9$ ;  $p = 0,006$ . Кроме того, показано, что высокие показатели ФР у мальчиков, родившихся недоношенными, (в частности ОТ, и ОТ/ОБ – ключевые показатели для формирования абдоминального типа жировоголожения) были взаимосвязаны с нарушением ПП по ограничительному типу, которое характерно для людей со сформированным избытком массы тела и ожирением) [41; 47; 64]. Так же, показано, что мальчики обеих групп имели высоко положительную взаимосвязь между эмоциогенным и экстернальным типами нарушения ПП у них, что в сочетании с

недоношенностью еще больше усугубляет прогноз в отношении прогрессирования экстернального типа нарушения ПП и нарастания массы тела.

**Корреляции показателей липидного и углеводного обменов с выраженностью нарушений пищевого поведения у подростков в группах.** В основной группе мальчиков обнаружено, что уровень ТАГ в сыворотке крови ассоциирован с количеством баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП, ( $n = 23$ ),  $r = 0,4$ ;  $p = 0,04$ .

У мальчиков из группы сравнения обнаружено, что уровень ТАГ в сыворотке крови ассоциированы с количеством баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП и эмоциогенного, ( $n = 17$ ),  $r = 0,7$ ;  $p = 0,02$  и  $r = 0,5$ ;  $p = 0,04$  соответственно. А уровень ИА – положительно – с количеством баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП, ( $n = 17$ ),  $r = 0,6$ ;  $p = 0,02$  эмоциогенного типа нарушения ПП,  $r = 0,5$ ;  $p = 0,03$ .

У девочек обеих групп никаких корреляций показателей биохимии крови с количеством баллов по шкалам нарушения ПП не обнаружено.

Подобные ассоциации показателей биохимии крови с количеством баллов по шкалам нарушения ПП весьма логичны, но, к сожалению, при отсутствии своевременной коррекции, а еще и наряду с недоношенностью, они в конечном итоге влекут за собой дисрегуляцию липидного обмена.

Взаимосвязи уровня инсулина, показателей индексов инсулинорезистентности НОМА-IR, Caro с количеством баллов по шкалам нарушения ПП наблюдались только у мальчиков, родившихся преждевременно. Причем все эти показатели были ассоциированы с количеством баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП, для связи с инсулином – ( $n = 23$ )  $r = 0,4$ ;  $p = 0,04$ ; для НОМА-IR – ( $n = 23$ ),  $r = 0,9$ ;  $p = 0,003$ ; для Caro – ( $n = 23$ ),  $r = -0,7$ ;  $p = 0,04$ .

### 5.3 Корреляции показателей физического развития и выраженности нарушений пищевого поведения у подростков с выраженностью нарушений пищевого поведения у их матерей

**Корреляции выраженности нарушений пищевого поведения в парах пробанд-мать в группах сравнения.** В основной группе у мальчиков количество баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП положительно коррелировало с количеством баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП у их матерей, ( $n = 30$ ),  $r = 0,5$ ;  $p = 0,005$  и по шкале экстернального типа у их матерей  $r = 0,51$ ;  $p = 0,004$  причем эти связи имелись только у мальчиков препубертатного возраста и отсутствовали в пубертате у них.

У девочек из основной группы только в периоде пубертата отмечалась обратная связь их ограничительного типа ПП с эмоциогенным типом их матерей ( $n = 11$ ),  $r = -0,5$ ;  $p = 0,04$ .

У мальчиков основной группы, всех возрастов отсутствовали связи их ПП с ПП их матерей.

А у девочек из группы сравнения, имелась взаимосвязь выраженности экстернального типа нарушения ПП с экстернальным типом нарушений ПП у их матерей, ( $n = 8$ ),  $r = 0,8$ ;  $p = 0,02$ .

**Корреляции показателей физического развития подростков и выраженности нарушений пищевого поведения у их матерей.** Преимущественное большинство ассоциаций ФР мальчиков из основной группы с ПП их матерей приходится на препубертатный возраст. Так показатели веса, ИМТ, z-score ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ данной категории исследуемых, положительно взаимосвязаны с количеством баллов по шкале эмоциогенного типа нарушения ПП у их матерей, ( $n = 16$ ),  $r = 0,8$ ;  $p = 0,03$ ;  $r = 0,7$ ;  $p = 0,01$ ;  $r = 0,7$ ;  $p < 0,0001$ ;  $r = 0,5$ ;  $p = 0,04$ ;  $r = 0,8$ ;  $p = 0,007$  соответственно. Показатель веса у них так же положительно взаимосвязан с количеством баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП у их матерей, ( $n = 16$ ),  $r = 0,5$ ;  $p = 0,02$ . В периоде пубертата у мальчиков, родившихся раньше срока, отмечается связь ОТ и эмоциогенного типа нарушения ПП у их матерей, ( $n = 14$ ),  $r = 0,8$ ;  $p = 0,004$ .

У мальчиков из группы сравнения, лишь в детском возрасте показатель ОТ/ОБ положительно коррелировал с количеством баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП у их матерей, ( $n = 14$ ),  $r = 0,6$ ;  $p = 0,01$ . А показатели ОТ, ОБ у них отрицательно коррелировали с количеством баллов эмоциогенного типа нарушения ПП у их матерей, ( $n = 14$ ),  $r = -0,7$ ;  $p = 0,002$  и  $r = -0,6$ ;  $p = 0,03$ , соответственно.

У девочек основной группы, только в детском возрасте имели место ассоциации ИМТ, z-score ИМТ, ОТ, с количеством баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП у их матерей, ( $n = 11$ ),  $r = 0,7$  и  $p = 0,03$ ;  $r = 0,7$  и  $p = 0,008$ ;  $r = 0,6$  и  $p = 0,04$  соответственно. А

ОТ/ОБ у них был связан с количеством баллов по шкале эмоциогенного типа нарушения ПП у их матерей, ( $n=11$ ),  $r = 0,6$ ;  $p = 0,04$ .

А в группе сравнения у девочек показатель ОТ отрицательно коррелировали с количеством баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП у их матерей, ( $n = 19$ ),  $r = -0,5$ ;  $p = 0,04$ . Причем в детском возрасте у них отмечались отрицательные взаимосвязи между показателями веса, ОБ с количеством баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП у их матерей, ( $n = 8$ ),  $r = -0,8$ ;  $p = 0,01$ ;  $r = -0,9$ ;  $p = 0,002$  соответственно. А в пубертате они имели обратную связь между ОТ и количеством баллов по шкале эмоциогенного типа нарушения ПП у их матерей, ( $n = 11$ ),  $r = -0,7$ ;  $p = 0,008$ .

Таким образом, очевидно, что в детском возрасте у мальчиков, родившихся преждевременно, имелась высокая ассоциативная связь между их ФР и эмоциогенным ПП их матерей. В то время как у их сверстниц ФР было связано с ограничительным типом ПП у их матерей.



## 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На наличие преждевременных родов оказывает влияние наследственный анамнез. Так, если из поколения в поколение у женщин наблюдались недоношенные беременности, то риск рождения ребенка раньше срока возрастает [128; 156; 177; 224; 270; 272]. В результате собственного исследования показано, что семейный анамнез подростков, родившихся раньше срока, значительно отягощен по недоношенности по сравнению с семейным анамнезом сверстников, родившихся в срок. Эта отягощенность высока, по женской линии, а именно существенный вклад в нее вносит наследственность матери и бабушки по линии матери. По данным собственного исследования в семьях подростков, родившихся раньше срока, более чем в 13 раз чаще регистрировались случаи преждевременных родов (44,8 %), против (3,07 %) в семьях, где подростки родились в срок ( $p < 0,0001$ ) (ОШ  $\pm$  СКО  $25,6 \pm 0,8$ ; 95 % ДИ (5,7–114,7)).

Так же показано, что семейный анамнез подростков, родившихся раньше срока, значительно отягощен по компонентам МС, в частности по ожирению, АГ, дислипидемии, СД 2 типа, причем эта отягощенность так же осуществлялась по женской линии (мать и бабушка по линии матери). Кроме того, шансы зарегистрировать родственников первой и второй степеней родства с различными компонентами МС, гораздо выше именно среди преждевременно родившихся подростков. Понятно, что рождение недоношенного ребенка в семье имеет наследственную предрасположенность, причем по линии матери, связано ли это с метаболическим статусом матери и бабушки по линии матери и наоборот, связан ли их метаболический статус с их преждевременными родами? В мировой литературе опубликовано несколько исследований посвященных данной тематике, где показано, что матери, родившие недоношенного ребенка или малых для гестационного возраста, детей имели в анамнезе повышенный риск сердечно-сосудистых событий [90], сахарного диабета второго типа [219], причем риск развития данных заболеваний был тем выше, чем меньше был гестационный возраст.

Кроме того, в настоящем исследовании, в группе подростков, родившихся преждевременно, у некоторых матерей, отмечалось наличие МС при сборе анамнеза, а также встречались диагнозы гестационного сахарного диабета (ГСД) и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Матери, родившие недоношенного ребенка, имели более высокие шансы иметь вышеописанные заболевания, чем матери, родившие в срок. В зарубежных исследованиях показано, что женщины с поликистозом яичников имеют увеличенный риск выкидыша и осложнений беременности, таких как гестационный сахарный диабет (ОШ = 0,87;

95 % ДИ (0,81–0,93)), так же у матерей с гестационным сахарным диабетом и СПКЯ на 7 % чаще регистрировались преждевременные роды [259; 271].

Данные факты могут свидетельствовать об общности генетической природы рождения недоношенного ребенка и метаболических нарушений у матери, недоношенности и ее отдаленных метаболических последствий у подростков и взрослых.

Согласно данным проведенного исследования, показатели ИМТ и z-score ИМТ выше у мальчиков и девочек, родившихся недоношенными по сравнению с их сверстниками, рожденными в срок только в периоде препубертата, и не имеют отличий в пубертатном периоде у обоих полов. Показатели ОТ/ОБ статистически значимо выше у преждевременно родившихся девочек всех возрастов по сравнению с их сверстницами, родившихся в срок, и не отличались у мальчиков всех возрастов в группах сравнения. По данным собственного исследования среди подростков, родившихся преждевременно, отсутствуют гендерные различия в показателях ФР в препубертатном возрасте, а в пубертате имелись различия, характерные для данного возраста в целом, не отличающиеся от таковых среди сверстников, рожденных в срок.

По данным собственного исследования распространенность избыточной массы тела среди подростков, родившихся недоношенными, составила 33 %, что, примерно, в 1,5 раза чаще, чем в общей популяции подростков. Ожирение регистрировалось у них в 6 %, в том числе 37,5 % – это ожирение 1 степени и 62,5 % – ожирение 2 степени, ожирение 3–4 степеней не регистрировалось. В РФ распространенность ИзМТ среди детей 3 – 18 лет составляет 25,8 % и 8,5 % – ожирение, МС у каждого третьего подростка с ожирением [36]. По данным Н.Н. Миняйловой, избыточный вес регистрировался у 20,5 % детей и подростков, а ожирение в 13,8 % [41]. В мировой литературе отсутствуют данные о распространенности избыточной массы тела и ожирения у подростков, родившихся недоношенными, но продемонстрирован более высокий риск реализации у них выше описанных состояний [134; 140].

В отношении отдельных показателей физического развития недоношенных детей и подростков в отдаленном катамнезе, в литературе имеются весьма противоречивые данные. Одни исследователи сообщают о том, что недоношенные дети угрожаемы по реализации дефицита массы тела в будущем [99; 149; 151; 172; 229], но окружность талии все же достоверно выше ( $p < 0,0001$ ) [151], и показано, что в составе тела у них преобладает жировая масса, а мышечная масса развита слабо ( $p < 0,05$ ), чаще регистрировалась дисгликемия, по сравнению с доношенными сверстниками [99].

На сегодняшний день все больше исследований свидетельствуют о связи между недоношенностью и компонентами МС. Многочисленные исследования отмечают риски независимо от пола по более высоким показателям ИМТ, абдоминальному ожирению и МС, и доказывают, что, чем меньше срок гестации и чем меньше масса тела при рождении, тем выше

риск ожирения у таких пациентов с возрастом. Недоношенные дети с НМТ при рождении имеют малые прибавки линейного роста, но одновременно при этом имеют высокую прибавку в весе, которая с одной стороны положительно влияет на общее развитие ребенка, а с другой ведет к риску ожирения, в том числе по абдоминальному типу [82; 90; 99; 134; 136; 196; 252], так же показано, что они имели больше общего и брюшного жира, чем взрослые, которые родились в срочном порядке. Кроме того, они обнаружили более высокое содержание жира в печени и мышечной ткани у взрослых, родившихся преждевременно [67].

Что касается роста, то, многие исследователи из разных стран сходятся в том, что дети и подростки, а также взрослые люди, родившиеся преждевременно, не зависимо от пола, имели более низкий рост по сравнению с их доношенными сверстниками [93; 187]. В настоящем исследовании показано, что рост подростков, рожденных преждевременно, не зависимо от пола и возраста, хотя и не выходит за пределы нормальных значений, но был ниже своих сверстников, родившихся в срок, что отчасти согласуется большинством исследованиями [71]. Некоторые исследования говорят о том, что лишь мальчики, родившиеся раньше срока, во взрослом возрасте сохраняют более низкий показатель роста [139; 147; 257].

Таким образом, часть детей реализует «экономный» фенотип, имея более низкие показатели роста и веса, по сравнению с доношенными сверстниками, а другая - клинически развернуто проявляет признаки инсулинорезистентности с развитием ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов. Столь полярные отсроченные события в отношении ФР недоношенных детей возможно объяснить с точки зрения эпигенетики, пищевого программирования [182], примером, которых могут служить исторические исследования, о голландском голоде 1944 года [162], о блокаде Ленинграда во времена Второй мировой войны [183] и о Великом китайском голоде в начале 1960-х годов [255]. Дети, родившиеся после этих периодов голода, имели более высокие показатели заболеваемости ожирением, ИБС, диабетом, гипертонией и дислипидемией, в основе которых лежит всем известная Гипотеза Баркера [141]. Необходимо так же отметить, что недоношенные дети – это всегда группа риска по искусственному вскармливанию (участники нашего исследования – не исключение). На сегодня доказано, что белок грудного молока – ведущий фактор, программирующий здоровье и защищающий от гипертонии, ожирения и сахарного диабета в будущем [33; 132]. Кроме того, у участников данного исследования, имел место углеводистый перекорм (за счет легкоусвояемых углеводов), что не могло не повлиять на количественную и качественную закладку адипоцитов и увеличение уровня «инсулиногенных» аминокислот в плазме, рост секреции инсулина и ИФР-1, обладающих адипогенным действием и, возможного, их влияния на реализацию предрасполагающих факторов избыточной массы тела [31].

Существуют исследования, где показано, что при равных физических возможностях (отсутствуют физические недуги, например, ДЦП), физическая активность у детей и подростков, рожденных, преждевременно с ЭНМТ достоверно ниже, чем у доношенных с ОНМТ и с НМТ при рождении и у доношенных, а у недоношенных людей с ОНМТ и с НМТ при рождении ниже, чем у доношенных сверстников. Исходя из этого появляются перспективы разработки профилактических мероприятий в отношении отдаленных метаболических сдвигов у родившихся раньше срока [241].

Необходимо отметить, несмотря на сохранение «дефицитного» метаболизма (как патологического защитного механизма), лица, рожденные раньше срока, по данным исследований, описанным выше, все же склонны к реализации жировоголожения по абдоминальному типу (что нашло подтверждение и в настоящем исследовании) и МС в отдаленном анамнезе, что в свою очередь свидетельствует об ограничении компенсаторных возможностей и пластичности организма, подвергнутого антенатальному стрессу.

В настоящем исследовании выявлено, уровень САД и/или ДАД >90 перцентилей регистрировался, примерно, у 40 % подростков, родившихся недоношенными, что подтверждает, что данная категория исследуемых представляет собой группу риска по формированию АГ. Средний возраст мальчиков и девочек, имеющих уровень АД >90 перцентилей, из основной группы составил  $12 \pm 1,4$  лет и  $12 \pm 1,3$  лет, соответственно. Как известно, это возраст вступления в пубертатный период, то есть – данный период может являться критическим для формирования АГ в дальнейшей жизни. Кроме того, отмечен высокий процент регистрации АГ 1 степени среди подростков, родившихся недоношенными, примерно, 35 %, что в 23 раза чаще, чем у их сверстников, родившихся в срок. Полученные данные подтверждаются многими мировыми исследованиями с высокой степенью доказательности [157; 193; 199]. Необходимо отметить, что в нашем исследовании показано, что недоношенные мальчики препубертатного возраста имели высокую ассоциативную связь между показателями САД и ДАД и такими параметрами ФР, как вес, ОТ, ИМТ, z-score ИМТ, в отличие от остальных исследуемых. В мировой литературе исследования об артериальном давлении подростков, родившихся недоношенными весьма ограничены. Продемонстрировано, что девочки-подростки, родившиеся преждевременно, имели более высокое систолическое и диастолическое артериальное давление, чем их доношенные сверстницы, но у них не было никаких различий в их сывороточных уровнях липидов. Однако у несовершеннолетних мальчиков, родившихся преждевременно, были более высокие уровни липидов в сыворотке крови, чем у их доношенных сверстников, но у них не было никаких различий в уровнях давления крови [101]. В исследовании 18 – летних людей, которые родились на сроке <28

недель, обнаружили более высокие показатели диастолического давления артериальной крови у лиц, рожденных преждевременно по сравнению с рожденными в срок [157].

Основная масса исследований обозначенной тематики посвящена взрослым - имеется большое количество исследований, подтверждающих отсроченное развитие АГ у недоношенных во взрослом возрасте от 18 до 50 лет [75; 185; 230; 252].

Факт наследственной предрасположенности к развитию АГ давно доказан [40]. По данным собственного исследования выявлено, что при отягощенности анамнеза по АГ по материнской линии (мать, бабушка по линии матери), риск развития АГ статистически значимо выше у подростков, родившихся недоношенными, по сравнению с их доношенными сверстниками, ( $ОШ \pm СКВ = 33,7 \pm 1,05$ ; 95 % ДИ (4,3–261,2)). Подобный же риск статистически значимо выше у подростков, родившихся недоношенными, по сравнению с их сверстниками, родившимися в срок, при отягощенности анамнеза по АГ со стороны бабушки ( $ОШ \pm СКВ = 7,4 \pm 0,41$ ; 95 % ДИ (3,3–16,5)) и деда по линии матери ( $ОШ \pm СКВ = 2,6 \pm 0,4$ ; 95 % ДИ (1,1–6)), а также бабушки по линии отца ( $ОШ \pm СКВ = 2,07 \pm 0,41$ ; 95 % ДИ (0,9–4,6)) и деда по линии отца ( $ОШ \pm СКВ = 6 \pm 0,5$ ; 95 % ДИ (2,2–16,2)). Таким образом, при отягощенности семейного анамнеза по АГ у родственников первой и второй степеней родства по материнской и отцовской линиям, риск развития ее выше у подростков, родившихся раньше срока, по сравнению с их в срок рожденными сверстниками. Кроме того, особенно высок этот риск при наличии АГ у матери и у бабушки по линии матери. Причем наличие АГ у отца не влияло на реализацию риска АГ у подростков независимо от степени доношенности. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что не только наследственность, но и сам факт недоношенности в анамнезе способствуют развитию повышенного АД и ГБ.

В итоге, очевидно, что подростки, родившиеся раньше срока, значимо чаще страдают АГ, а соответственно формируют группу риска по сердечно-сосудистой патологии и ранней смертности от сердечно-сосудистых катастроф. Примечательно, что в нашем исследовании взят более младший возрастной период данной категории пациентов, и показано, что уже в этом возрасте подростки, родившиеся недоношенными, в большом проценте реализуют риск развития АГ – одного из компонентов МС, и именно поэтому требуют более пристального внимания со стороны здравоохранения.

По результатам проведенного исследования, девочки пубертатного возраста, родившиеся преждевременно, уже в этом возрасте имели более высокие значения ЛПНП в крови, по сравнению со сверстницами, родившимися в срок, что согласуется с данными метаанализа, объединяющим 27 исследований о том, что уровень ЛПНВ выше у лиц, рожденных преждевременно (95 % ДИ (1,2–4,8);  $p = 0,01$ ), особенно у лиц женского пола, родившихся недоношенными по сравнению с мужчинами (95 % ДИ (1,1–4,6);  $p = 0,004$ ) [123; 138; 143; 144;

220]. Согласно другим исследованиям, девочки-подростки, родившиеся преждевременно, не имели никаких различий сывороточных уровнях липидов по сравнению с в срок родившимися сверстницами, однако у несовершеннолетних мальчиков, родившихся преждевременно, были более высокие уровни липидов в сыворотке крови, чем у сверстников, родившихся в срок [101].

Имела место высокая ассоциация показателей веса, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ (основных показателей ФР, участвующих в формировании ключевого компонента МС- абдоминального типа жировотложения) с уровнем ТАГ в сыворотке, а также с показателем инсулинорезистентности – индексом Туг у всех мальчиков и, преимущественно, у девочек, родившихся преждевременно, в возрасте 10–15 лет. Кроме того, в пубертате мы наблюдаем связь показателя z-score ИМТ и уровнем глюкозы крови у обоих полов, родившихся преждевременно. Полученные результаты подтверждаются многочисленными литературными данными, о том, что существует выраженная положительная связь липидограммы (общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ), уровня инсулина и отрицательная связь ЛПВП с показателями веса [155; 220; 239].

Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы по большинству показателей углеводного и жирового обменов, необходимо отметить, что биохимические параметры МС (а именно, уровень глюкозы крови натощак  $>5,6$  ммоль/л, уровень ТАГ  $>1,7$  ммоль/л) имели тенденцию к более частой встречаемости у исследуемых из основной группы.

При анализе взаимосвязей между уровнем АД и показателями биохимии крови у подростков групп сравнения, лишь у девочек, родившихся раньше срока были обнаружены следующие корреляции: уровень САД у них высоко положительно коррелировал с показателем индекса Туг:  $n = 18$ ;  $r = 0,6$ ;  $p = 0,004$ . А уровень ДАД имел высоко положительные корреляции с уровнем ТАГ и так же с Туг-индексом,  $r = 0,7$ ;  $p = 0,002$  и  $r = 0,7$ ;  $p = 0,002$  соответственно. В современном исследовании показано, что повышенный индекс Туг связан с наличием сердечно-сосудистых факторов риска у здоровых детей и подростков с нормальным весом [244]. Другое исследование, проведенное в Китае уже в популяции взрослых людей показало высоко достоверную связь повышенного уровня индекса Туг с развитием гипертонической болезни (ГБ) (ОШ = 2,446; 95 %; ДИ = 1,746–3,426), изолированной систолической АГ (ОШ = 2,621; 95 %; ДИ = 1,627–4,224), кроме того, показано, что риск ГБ и изолированной систолической АГ одновременно с увеличенным индексом Туг, возрастал при наличии семейного анамнеза, отягощенного по АГ, у мужчин (АВ (аддитивное взаимодействие) = 0,433; 95 % ДИ (0,203–0,662); СИ (индексу синергии) = 2,248; 95 % ДИ (1,333–3,791)); у женщин (АВ = 1,744; 95 % ДИ (0,221–3,267)). Авторы делают вывод, о том, что имеется высоко достоверная связь между уровнем индекса Туг и развитием АГ и ГБ во взрослом возрасте [78].

В нашем исследовании показано, что чем выше цифры АД, у девочек, рожденных преждевременно, тем выше у них уровень ТАГ и Туг-индекс, что при отсутствии коррекции в сочетании высокой отягощенностью семейного анамнеза по ГБ и АГ по женской линии у них, является неблагоприятным прогностическим признаком для сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте.

При сравнении средних показателей уровней инсулина показано, что среди девочек группы сравнения уровень инсулина был выше по сравнению с девочками из основной группы ( $t = -2,3$ ;  $p = 0,03$ ). Необходимо отметить, что разница по уровням данного показателя осуществлялась за счет девочек пубертатного возраста. Оценка по индексу НОМА-IR ( $>3,2$ ) [7; 28; 159; 256], показала, что ИР составляет 34 и 36 % в основной группе и в группе сравнения, соответственно, соответственно, а также отсутствие статистически значимых отличий у подростков в зависимости от степени доношенности пола и возраста, кроме того и внутри групп не было отличий по частоте регистрации ИР с учетом пола и возраста. Полученные данные согласуются с мировыми исследованиями [168; 216].

По данным других исследований, показано, что дети и взрослые, родившиеся недоношенными, формируют ИР и гиперинсулинизм в анамнезе, причем имеется положительная ассоциация между сроком гестации и степенью выраженности указанных нарушений [119; 215; 217].

Пубертатный период, с данной точки зрения, практически не описан в отечественной и зарубежной литературе. А в многочисленных исследованиях взрослых людей, родившихся недоношенными, так же показано наличие у них более высоких показателей глюкозы крови, инсулина и проинсулина [148; 226], триглицеридов [166], более частое развитие СД 2 типа [72; 98; 230], по сравнению со сверстниками, родившимися в срок.

Повышение уровня инсулина у девочек, родившихся в срок (согласно данным собственного исследования), можно объяснить проявлением физиологической инсулинорезистентности, характерной для пубертатного периода, но почему данный эффект полового созревания не наблюдается в группе недоношенных у обоих полов?

Сахарный диабет 2 типа развивается, как только у пациента сформированы как резистентность к инсулину, так и сниженная секреция инсулина, по причине снижения массы бета-клеток или другой дисфункции поджелудочной железы. Новорожденные с ЗВРП или глубоко недоношенные, родившиеся с массой тела менее 1,5 кг, имеют сниженную массу бета-клеток или, функциональную недостаточность бета-клеток без их дефицита. Секреция инсулина снижается у таких людей из-за плохой чувствительности к инсулину, по принципу обратной связи (низкий «спрос» тканей – снижение «предложения»). Таким образом, взрослые, которые родились недоношенными и с ЗВРП, не могут выделять необходимое количество инсулина,

необходимое для компенсации резистентности к инсулину [141]. Возможно, именно этот факт объясняет сложившуюся картину в отношении уровней инсулина и инсулинорезистентности у подростков, родившихся недоношенными, в настоящем исследовании. То есть уже в пре и пубертатном возрасте подростки, родившиеся недоношенными, имели сформированный дефицит секреции инсулина, что отразилось в отсутствии скачка ИР в периоде пубертата.

Таким образом, по результатам проведенного исследования, на сегодняшний день нельзя сказать, что подростки, родившиеся раньше срока в возрасте с 10 до 15 лет имели столь выраженные изменения в липидном и углеводном обменах. Можно предположить, что метаболические сдвиги, как последствия антенатального стресса, компенсируются до определенного возраста и до воздействия определенных факторов окружающей среды. Однако, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы, биохимические параметры МС (а именно, уровень глюкозы крови натощак  $>5,6$  ммоль/л, уровень ТАГ  $>1,7$  ммоль/л) имели тенденцию к более частой встречаемости у исследуемых из основной группы. Уровень ЛПНП у преждевременно рожденных девочек статистически значимо повышен в периоде пубертата по сравнению со сверстницами, родившимися в срок. Кроме того, имели место прогностически неблагоприятные ассоциации показателей ФР (веса, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ – основных показателей ФР, участвующих в формировании ключевого компонента МС – абдоминального типа жировоголожения) с уровнем ТАГ в сыворотке, а также, с показателем инсулинорезистентности – индексом  $T_{ug}$ , а также в пубертате мы наблюдаем связь показателя z-score ИМТ и уровнем глюкозы крови у обоих полов, родившихся преждевременно. В дополнении к вышесказанному высоко ассоциированы у преждевременно рожденных девочек в периоде пубертата показатели АД и индекса  $T_{ug}$ , что является прогностически неблагоприятным фактором в отношении развития ГБ. Так же мы наблюдали отсутствие скачка ИР у девочек, родившихся недоношенными в пубертате, что в свою очередь может являться проявлением начинающихся метаболических сдвигов – как срыв компенсаторных возможностей организма, подвергнувшегося антенатальному стрессу.

Согласно данным настоящего исследования в общей выборке среди девочек регистрировался чаще ограничительный тип нарушения ПП (30 %), что вполне является характерным для них [29], а среди мальчиков – сочетание экстернатального и эмоциогенного типов (44,2 %).

Преимущественное большинство исследований ПП у подростков посвящено изучению нарушения ПП в зависимости от массы тела. По данным собственного исследования экстернатальный тип нарушения ПП чаще регистрировался у исследуемых с нормальной массой тела (их абсолютное большинство в группе сравнения настоящего исследования (77 %)). Данный факт подтверждается и в других исследованиях [41; 47; 64].



В мировой литературе существует весьма ограниченное количество исследований, посвященных изучению ПП у людей, родившихся недоношенными, и совсем отсутствуют подобные исследования в отношении подростков.

При анализе типов нарушения ПП, встречающихся у подростков в зависимости от срока рождения, в нашем исследовании были получены следующие результаты: в группе исследуемых, родившихся раньше срока нарушения ПП имелись у 55,2 % причем, эмоциогенный и экстернальный типы занимали по – 62,5 %, а их сочетание – 37,5 %. В группе сравнения, где подростки родились в срок, нарушения ПП имелись у 69,2 %, на первое место среди которых с большим отрывом выходил экстернальный тип – 80 %, что согласуется с исследованиями, описанными выше.

При сравнении количества баллов у всех исследуемых, не зависимо от регистрации у них того или иного вида нарушения ПП, обнаружена статистически значимая разница в выраженности ограничительного типа нарушения ПП в группах. Несмотря на то, что по частоте регистрации данного типа нарушения ПП разницы между группами не обнаружено, у недоношенных, значения баллов по шкале ограничительного ПП были выше по сравнению с группой доношенных. Среди недоношенных чаще регистрировались подростки с избыточной массой тела и ожирением (36 %), возможно в данном возрасте еще не сформирован ограничительный тип ПП, однако уже имеется тенденция к его формированию. В многочисленных и в том числе в выше упомянутых исследованиях коллег показано, что ограничительный тип характерен для детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением, и регистрируется у них чаще [41; 47; 64]. А по данным Ю.Г. Самойловой у детей и подростков с небольшим стажем избыточной массы тела и ожирением (1–3 года) так же чаще регистрировался ограничительный тип 26,5 %, а вот у более длительно болеющих (5 и более лет) – преобладал эмоциогенный тип нарушения ПП 46,3 % [24]. В подтверждение вышесказанному, по результатам настоящего исследования выявлено, что высокие показатели ФР у недоношенных мальчиков (в частности ОТ, и ОТ/ОБ – ключевые показатели для формирования абдоминального типа жировоголожения) были взаимосвязаны с нарушением ПП по ограничительному типу, которое характерно для людей со сформированным избытком массы тела и ожирением).

Необходимо отметить, что весомый вклад в сложившуюся ситуацию в отношении нарушений ПП у недоношенных в анамнезе имели именно мальчики. Частота регистрации у них нарушений ПП составила 73,3 %. Так у них статистически значимо чаще регистрировались выше описанные типы нарушения ПП и их сочетание, чем у девочек. Необходимо отметить, что мальчики, рожденные раньше срока, хотя и не отличались по частоте регистрации тех или иных нарушений ПП и их сочетаний от своих доношенных сверстников, однако имели более

выраженные проявления эмоциогенного и ограничительного типов по сравнению с ними. Кроме того, в нашем исследовании обнаружена высоко положительная корреляция между выраженностью нарушения ПП по экстеральному типу и показателями веса в периоде пубертата у недоношенных мальчиков,  $n = 9$ ;  $r = 0,9$ ;  $p = 0,006$ . Исследование, проведенное в Чили, показало тенденцию увеличения влияния экстерального типа нарушения ПП на формирование избыточного веса с возрастом, авторы предполагают, что влияние экстерального типа ПП на нарастание веса начинается именно с подросткового возраста [241]. В дополнение к выше сказанному, показано, что мальчики обеих групп имели высоко положительную взаимосвязь между эмоциогенным и экстеральными типами нарушения ПП у них. Что в сочетании с недоношенностью еще больше усугубляет прогноз в отношении прогрессирования экстерального типа нарушения ПП и нарастания массы тела, особенно в периоде пубертата [243].

В группе преждевременно рожденных мальчиков ( $n = 23$ ) обнаружено, что уровень ТАГ в сыворотке крови ассоциирован с количеством баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП  $r = 0,4$ ;  $p = 0,04$ . Взаимосвязи уровня инсулина, показателей индексов инсулинорезистентности НОМА-IR, Саго с количеством баллов по шкалам нарушения ПП у подростков наблюдались только у мальчиков, родившихся преждевременно. Причем все эти показатели были ассоциированы с количеством баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП, для связи с инсулином –  $r = 0,4$ ;  $p = 0,04$ ; для НОМА-IR –  $r = 0,9$ ;  $p = 0,003$ ; для Саго –  $r = -0,7$ ;  $p = 0,04$ . В работе наших коллег показано, что влияние экстерального и эмоциогенного типов ПП становится более значимым у исследуемых в пубертатном периоде с избыточной массой тела и ожирением определяя развитие и прогрессирование метаболических нарушений, что подтверждалось у них положительной связью эмоциогенного типа ПП и уровня инсулина натощак, индекса НОМА-IR, а также экстерального типа ПП и инсулина, индекса НОМА-IR [10].

Таким образом, несмотря на более часто регистрирующиеся эмоциогенный и экстеральный и типы нарушения ПП и их сочетания у преждевременно рожденных мальчиков, как неблагоприятных типов нарушений ПП для прогрессирования нарастания массы тела, мы наблюдаем ассоциации между показателями липидного и углеводного обменов с ограничительным типом нарушения ПП, как неэффективного механизма саногенеза в условиях нарастания массы тела.

Что касается девочек, родившихся недоношенными, то нарушения ПП регистрировались у них лишь в 35,7 %. Причем все типы нарушения ПП выявлялись у них статистически значимо реже, чем у их сверстниц, родившихся в срок. В дополнении к этому показано, что у этих девочек, в катамнезе менее выражено проявляются нарушения ПП по ограничительному и

экстернальному типам, по сравнению с их в срок рожденными сверстницами. Наши данные полученные относительно ПП преждевременно рожденных девочек согласуются с одним из зарубежных исследований, опубликованном в 2016 году, где изучено ПП молодых людей (средний возраст 24,1 года) из них 185 родились на сроке <34 недель гестации, 348 – на сроке 34–36 недель, а 637 доношенных сверстников составили контрольную группу. Проведено анкетирование по шкалам нарушения ПП: анорексии, неудовлетворенность своим телом и булимии. В результате показано, что женщины, родившиеся преждевременно, набрали статистически значимо меньше баллов как суммарно, так и по отдельным шкалам расстройств ПП по сравнению с их доношенными сверстницами. Представительницы женского пола, родившиеся недоношенными, значимо реже регистрировали какие-либо нарушения ПП, по сравнению с доношенными сверстницами [92]. Анализ корреляций между ФР, ПП, показателями липидного и углеводного обменов у преждевременно рожденных девочек не показал статистически значимых результатов.

Таким образом, очевидно, что нарушения ПП полярным образом распределились у преждевременно рожденных девочек и преждевременно рожденных мальчиков, причем имеют место гендерные различия в ПП характерны лишь для периода пубертата, таким образом, представляется возможным обсудить данный факт с точки зрения влияния половых гормонов на ПП.

Показано, что недоношенный новорожденный реагирует на неблагоприятную постнатальную среду устойчивым повышением активности гипоталамуса-гипофизарно-надпочечниковой оси, которое имело место внутриутробно, на фоне неблагоприятно протекающей беременности (избыточное поступление кортизола матери к плоду через плацентарный барьер, глюкокортикоидная терапия-как беременность-сохраняющая мера), приведшей к преждевременным родам [207; 249]. Исследования свидетельствуют, что уровень кортизола в сыворотке недоношенных детей статистически значимо выше, чем у новорожденных, родившихся в срок [103]. Показано, что эта избыточная активность упомянутой оси сохраняется за пределами младенчества и во взрослом возрасте [147]. Таким образом, очевидно, что плод как внутриутробно, так и в последующей жизни находится в условиях гиперандрогемии. Внутриутробно это отражается на половой дифференцировке мозга и в частности таламической области, где находятся центры регуляции ПП [176; 235], а после рождения эффекты гиперандрогении дают о себе знать в период полового созревания [151; 200].

Во внутриутробном периоде воздействие избыточного тестостерона, в том числе поступающего от матери (как и продуцирующегося в избытке собственными гонадами в условиях антенатального стресса) у плодов женского пола определяет маскулинизирующую

дифференцировку таламической области, в том числе центров, регулирующих ПП. А у плодов мужского пола, наоборот, избыточное поступление тестостерона матери, подавляет продукцию собственных андрогенов – тем самым приводя к дифференцировке мозга в том числе центров, регулирующих ПП, по женскому типу. Таким образом, тестостерон способствует различиям в пищевом поведении с учетом половой принадлежности. Однако, эффекты перинатального воздействия тестостерона на зоны, отвечающие за регуляцию ПП, часто не проявляются до полового созревания. В одном из исследований на грызунах показано, что самцы и самки, которые внутриутробно подвергались избыточному воздействию тестостерона статистически значимо меньше были склонны к перееданию в периодах полового созревания и полной половозрелости, в отличие от самок, которые внутриутробно развивались при нормальном уровне тестостерона у их матерей [208]. Еще в одном исследовании уже на куринных эмбрионах было показано, что цыплята, появившиеся из эмбрионов, подвергшихся воздействию тестостерона, имеют задержку роста, статистически значимо меньше проявляют интерес к новой пище, не имели вкусовых предпочтений в отличии от контрольной группы цыплят, которые появились из эмбрионов, выращиваемых в стандартных условиях [275].

Доказано, что тестостерон (воздействующий на плод пренатально, а также в пубертатный период) является протекторным фактором в формировании пищевой зависимости (пищевого пьянства), что, по-видимому и защищает мужчин, ведь данный вид пищевой аддикции чаще регистрируется у лиц женского пола [181]. Отдельные исследования показывают, что у мужчин в возрасте 40–75 лет, чаще регистрируется избыточная масса тела и различные нарушения ПП, причем частота их ассоциирована с возрастом, что подтверждает защитную функцию тестостерона у мужчин [71; 73]. А в 2018 году опубликовано исследование, где анализировались пищевые дневники (food frequency questionnaire (FFQ)) и рекомендованные диетические индексы (RDI) (назначалась диета в соответствии с принципами здорового питания и оценивалась степень следования этим принципам) людей в возрасте 24 лет, рожденных раньше 34 недель (n = 182), рожденных с 34 по 36 неделю (352) и рожденных в срок (631). Статистически значимо меньше соблюдались принципы здорового питания у женщин, рожденных на сроке менее 34 недель, по сравнению с доношенными и менее недоношенными сверстниками. А также мужчины, рожденные на сроке менее 34 недель имели в своем рационе меньшее содержание фруктов и ягод. Авторы делают вывод о том, что низкое качество диеты женщин, рожденных преждевременно может способствовать увеличению кардиометаболического риска [137]. В одном зарубежном исследовании изучалось внутриутробное воздействие тестостерона на плод с последующим развитием нервной анорексии и аутизма у них. Показано, что люди с нервной анорексией и аутизмом чаще и выраженнее, чем люди без них имели маскулинные черты. Авторы делают вывод о том, что

избыточное воздействие тестостерона может влиять на формирование ПП и играть роль в развитии данных заболеваний [232; 235].

Помимо прямого воздействия тестостерона на зоны мозга, отвечающие формированию ПП в зависимости от пола, есть еще и опосредованное его действие, связанное с формированием поведенческих особенностей мужского и женского полов. Пищевое поведение тесно связано с поведенческими реакциями человека в целом. В исследовании 2017 года показано, что недоношенные дети в возрасте от 16 месяцев до 6 лет не имеют отличий в проявлениях экстернализирующего поведения от своих доношенных сверстников, однако, что касается интернализации в поведении у недоношенных детей, то его проявления имели тенденцию к более частой регистрации среди преждевременно рожденных детей и их частота увеличивалась с возрастом [265]. В возрасте 11 лет показано, что гораздо чаще, чем доношенные, дети рожденные преждевременно, реализуют интернализирующее поведение [197]. А другом исследовании 2018 года показано, что у взрослых людей родившихся недоношенными, среди женщин имелась склонность к интернализирующему поведению, а среди мужчин, наоборот, к экстернализирующему, по сравнению с их доношенными сверстниками [238].

Кроме того, дефицит мозгового нейротрофического фактора, который, как известно, снижен у недоношенных как в период новорожденности, так и на протяжении всей жизни (см. главу «Обзор литературы») ведет к антигедоническому поведению именно у женского пола (показано в исследовании на мышах) [142]. В литературном обзоре показано, что интернализирующее поведение и низкая эмоциональность являются факторами риска (среди многих других факторов) расстройств ПП, в том числе беспорядочного приема пищи [112]. Выше описанные типы поведения (интернализующий, антигедонический) характерны для девочек, родившихся недоношенными, в нашем исследовании, что отчасти может объяснять отсутствие характерного ПП для женского пола у них. Данный факт требует дальнейшего изучения.

Наиболее охвачены патологическими состояниями в отношении формирования МС с большим вкладом в этот процесс нарушений пищевого поведения, именно мальчики, родившиеся раньше срока начиная с периода препубертата, таблица 40, рисунок 11.

Таблица 40 – Факторы риска развития метаболических нарушений у подростков, родившихся недоношенными с учетом пола и возраста

Параметры	Родившиеся преждевременно			
	мальчики		девочки	
	препубертат	пубертат	препубертат	пубертат
Отягощенный анамнез в отношении компонентов МС (АГ, ожирение,	отягощен	отягощен	отягощен	отягощен

дислипидемия, СД 2 типа)				
			значительно по женской линии	
ФР	ожирение 1-2 степени; избыток массы тела; z-score роста ИМТ; z-score ИМТ ОТ; ОБ; ОТ >90 перцентиля	рост	z-score роста ИМТ; z-score ИМТ; ОТ; ОТ/ОБ	рост ОТ/ОБ
АД	процентили САД и ДАД; САД/ДАД >90 перцентиля ДАД; пульс АГ	процентили САД и ДАД; САД/ДАД >90 перцентиля	–	процентиль САД
Метаболические показатели	–	–	–	ЛПНП
ПП	выраженнее ограничительный тип и чаще, чем в пубертате – эмоциогенный тип	чаще и выраженнее эмоциогенный тип; чаще сочетание эмоциогенного с экстернальным типом	–	–
ПП иПП	–	высоко ассоциированы эмоциогенный и экстернальный типы	–	–
ПП и ПП матери	ассоциация ограничительного типа с ограничительным и экстернальным типами матери	–	–	–
ФР и ПП матери	Ассоциация веса; ИМТ; z-score ИМТ; ОТ; ОТ/ОБ с эмоциогенным типом матери вес ассоциирован с экстернальным типом матери	ОТ ассоциирован с эмоциогенным типом матери	–	–
ФР и АД	САД и ДАД ассоциированы с ИМТ и ОТ; ДАД ассоциирован с весом и z-score ИМТ	–	–	САД/ДАД ассоциированы с ОБ
ФР и метаболические	ассоциация ОТ/ОБ и ТАГ, индекса Туг	ассоциация ИМТ и глюкозы	ассоциация веса, роста, ИМТ, ОТ,	ассоциация веса, роста, ИМТ, ОТ,

показатели	ассоциация веса и инсулина	Ассоциация веса и инсулина	ОБ с ТАГ, индексом Tug; ассоциация веса, z-score ИМТ, ОТ, ОБ с инсулином, индексом НОМА-IR	ОБ с ТАГ, индексом Tug Ассоциация z-score ИМТ с глюкозой Ассоциация веса, z-score ИМТ, ОТ, ОБ с инсулином, индексом НОМА-IR
АД и Метаболические показатели	–	–	САД и ТАГ ДАД и ТАГ, индекс Tug	САД и ТАГ ДАД и ТАГ, индекс Tug
ФР и ПП	ОТ, ОТ/ОБ взаимосвязаны с ограничительным и эмоциогенным типами	Вес и z-score роста взаимосвязаны с экстернальным	–	–
ПП+Метаболические показатели	ТАГ взаимосвязан с ограничительным типом	–	–	–

Мальчики, рожденные раньше срока начиная с препубертатного возраста (10 лет) составляют группу высокого риска по формированию компонентов МС, большой вклад в формирование которой вносят нарушения ПП, и нуждаются в более пристальном внимании со стороны здравоохранения, а именно в план ежегодной диспансеризации должны быть включены осмотры эндокринолога, кардиолога, психолога, с оценкой типов нарушения ПП и своевременной диагностикой и коррекцией нарушений веса, АД, ПП, рисунок 11.

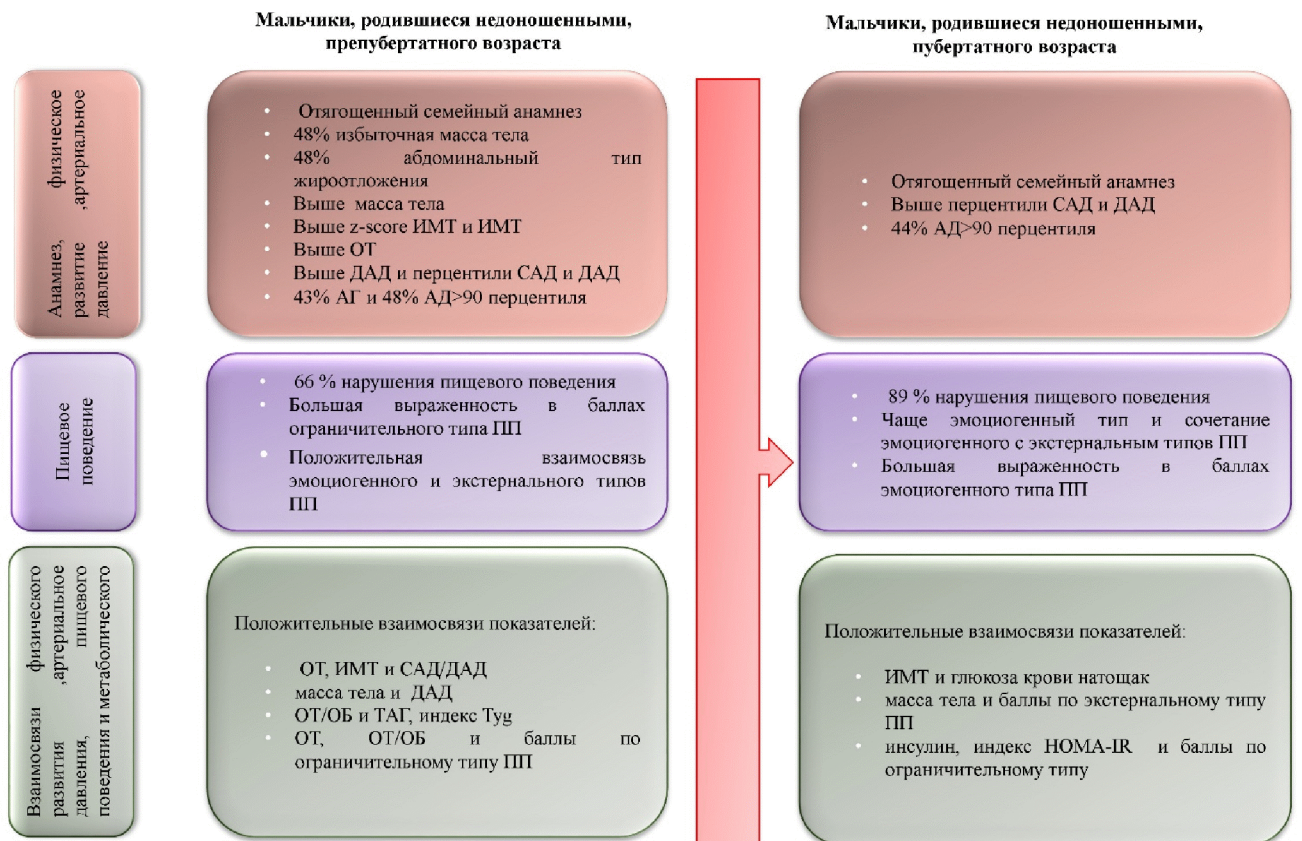


Рисунок 11 – Факторы риска развития метаболических нарушений у мальчиков, родившихся недоношенными

Девочки, рожденные раньше срока начиная с препубертатного возраста нуждаются в более пристальном внимании со стороны здравоохранения, а именно в план ежегодной диспансеризации должны быть включены осмотры эндокринолога, кардиолога со своевременной диагностикой и коррекцией нарушений веса, АД, и метаболических нарушений, при этом вклад нарушений ПП в выше описанные состояния отсутствуют по данным собственного исследования, рисунок 12, таблица 38.



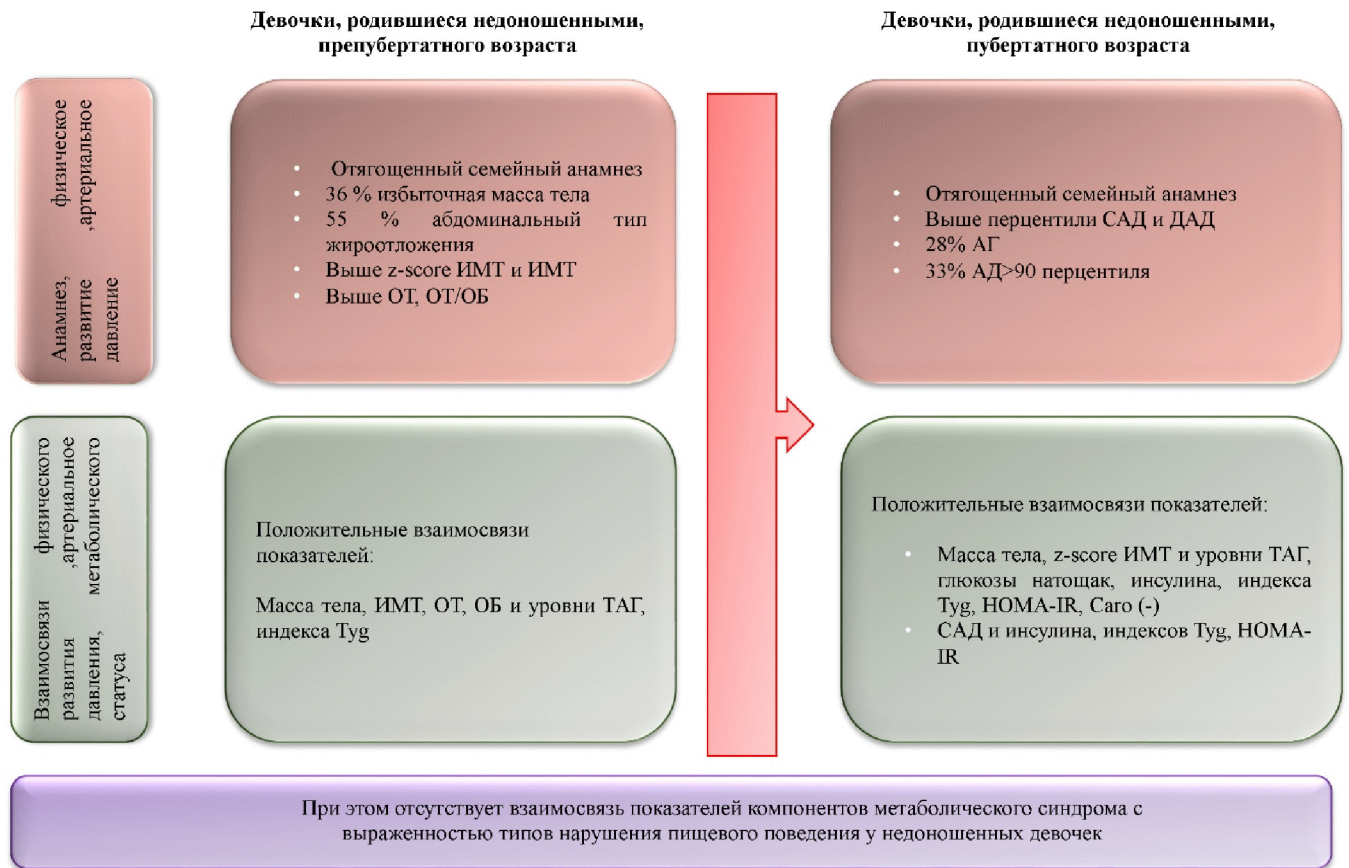


Рисунок 12 – Факторы риска развития метаболических нарушений у девочек, родившихся недоношенными

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенному исследованию, показано, что подростки, родившиеся преждевременно, представляют собой группу риска по реализации развития компонентов МС. Помимо факта семейной предрасположенности к рождению недоношенного ребенка по женской линии, показана высокая отягощенность по компонентам метаболического синдрома, в частности АГ, ОЖ, дислипидемии в большей степени по женской линии. С высокой частотой у них регистрировались предикторы развития МС- абдоминальный тип жировотложения (ОТ/ОБ >0,8), ОТ, превышающий 90 перцентиль, избыточная масса тела. Около 40 % подростков, родившихся недоношенными, имеют АД >90 процентиля, и немногим меньше регистрировали АГ I степени (АД  $\geq$ 95 процентиля).

Что касается биохимических показателей крови, то пока, в данном возрасте, показатели углеводного и жирового обменов не имеют существенных отклонений от нормы, и мало отличаются от таковых у сверстников, рожденных в срок, и это обстоятельство необходимо учитывать - своевременно корректировать вес и образ жизни подростков, рожденных преждевременно, до манифестации дислипидемии и нарушений углеводного обмена. К сожалению, показано увеличение уровня ЛПНП у преждевременно рожденных девочек в пубертатном возрасте. Нельзя исключить, что уже в пре и пубертатном возрасте подростки, родившиеся недоношенными имели сформированный дефицит секреции инсулина, что отразилось в отсутствии скачка ИР в периоде пубертата.

Выявлена высокая ассоциация показателей веса, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ (основных показателей ФР, участвующих в формировании ключевого компонента МС - абдоминального типа жировотложения) с уровнем ТАГ в сыворотке, а также, с показателем инсулинорезистентности – индексом Tug у всех мальчиков и девочек, родившихся преждевременно, в возрасте 10–15 лет. Кроме того, в пубертате мы наблюдаем связь показателя z-score ИМТ и уровнем глюкозы крови, сильные ассоциативные связи между показателями веса и уровнем инсулина, а также с величинами индексов инсулинорезистентности НОМА-IR, у обоих полов, родившихся преждевременно.

В нашем исследовании показано, что чем выше цифры АД, у девочек, рожденных преждевременно, тем выше у них уровень ТАГ и Tug-индекс, что при отсутствии коррекции в сочетании высокой отягощенности семейного анамнеза по ГБ и АГ по женской линии у них, является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте.

В группе исследуемых, родившихся раньше срока, нарушения ПП представлены эмоциогенным и экстернальным типами по – 62,5 %, а их сочетанием – 37,5 %, а в группе сравнения 80 % - это классический экстернальный тип, характерный для подростков. Выраженность же ограничительного типа нарушения ПП статистически значимо выше в группе подростков, родившихся недоношенными.

Необходимо отметить, что весомый вклад в сложившуюся ситуацию в отношении нарушений ПП у подростков, родившихся недоношенными, имели именно мальчики. Частота регистрации у них нарушений ПП составила 73,3 %. Так у них статистически значимо чаще регистрировались выше описанные типы нарушения ПП и их сочетание, чем у преждевременно рожденных девочек. Необходимо отметить, что мальчики, рожденные раньше срока, хотя и не отличались по частоте регистрации тех или иных нарушений ПП и их сочетаний от своих сверстников, родившихся в срок, однако имели более выраженные проявления эмоциогенного и ограничительного типов по сравнению с ними.

Что касается преждевременно рожденных девочек, то нарушения ПП регистрировались у них лишь в 35,7 %. Причем все типы нарушения ПП выявлялись у них статистически значимо реже, чем у их сверстниц, рожденных в срок. В дополнении к этому показано, что у девочек, родившихся раньше срока, в анамнезе менее выражено проявляются нарушения ПП по ограничительному и экстернальному типам, по сравнению с их сверстницами, родившимися в срок. Таким образом, очевидно, что нарушения ПП у мальчиков и девочек, родившихся недоношенными, разнятся весьма полярным образом, поэтому нельзя исключить влияние неблагоприятно протекающей беременности, закончившейся преждевременно - внутриутробное и постнатальное влияние тестостерона, на формирование гендерных отличий, которые диаметрально противоположно отличаются у доношенных и недоношенных подростков в анамнезе.

Показано, что мальчики, родившиеся преждевременно, имели высоко положительную взаимосвязь между эмоциогенным и экстернальным типами нарушения ПП у них, что в сочетании с недоношенностью еще больше усугубляет прогноз в отношении прогрессирования экстернального типа нарушения ПП и нарастания массы тела.

У мальчиков, родившихся недоношенными, в периоде пубертата отмечалась самая неблагоприятная высокая степень положительной ассоциации количества баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП с показателями веса. Кроме того, показано, что высокие показатели ФР у преждевременно рожденных мальчиков (в частности ОТ, и ОТ/ОБ – ключевые показатели для формирования абдоминального типа жировоголожения) были взаимосвязаны с нарушением ПП по ограничительному типу, которое характерно для людей со сформированным избытком массы тела и ожирением), так же в группе преждевременно

рожденных, мальчиков уровень ТАГ в сыворотке крови ассоциирован с количеством баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП, а уровни инсулина, показатели индексов инсулинорезистентности НОМА-IR, Саго ассоциированы с количеством баллов по шкале так же именно ограничительного типа нарушения ПП, что указывает на функционирование механизмов неэффективного саногенеза именно у преждевременно рожденных мальчиков-формирование ограничительного типа ПП. Необходимо отметить, что взаимосвязи нарушений ПП и отдельных компонентов МС продемонстрированы только среди мальчиков, родившихся преждевременно, и не показаны для девочек, родившихся раньше срока. То есть, мальчики, родившиеся недоношенными, составляют группу риска по реализации компонентов МС, большой вклад в формирование которого вносят нарушения ПП. Подростки, родившиеся недоношенными, имеют огромный риск реализации, как отдельных компонентов МС, так и МС в целом. Данное обстоятельство не должно оставаться без внимания медицинского сообщества.

### ВЫВОДЫ

1. У подростков, родившихся недоношенными, чаще регистрируется избыточная масса тела (31% против 9%, ОШ±СКО =  $4,0 \pm 0,3$ ; 95% ДИ (2,9-7,7);  $\chi^2 = 9,28$ ;  $p = 0,002$ ) и жиротложение по абдоминальному типу - 36% из основной группы, против 6% из группы сравнения (ОШ±СКО =  $8,6 \pm 0,5$ ; 95% ДИ (2,8-27,2);  $\chi^2 = 17,1$ ,  $p < 0,0001$ ). Подростки, родившиеся недоношенными, имеют ниже рост, более высокий ИМТ, z-score ИМТ, ОТ, чем сверстники, рожденные в срок.
2. Среди подростков, родившихся раньше срока, чаще регистрируется артериальная гипертензия 1 степени — в 34,5% основной и в 1,5% в группе сравнения (ОШ 33,7; 95% ДИ (4,3-261,2),  $p < 0,05$ ).
3. Подростки, рожденные раньше срока, имеют высокую отягощенность семейного анамнеза по преждевременным родам и компонентам МС, в частности: по преждевременным родам (10% против 0%; ОШ ± СКО =  $25,6 \pm 0,8$ ; 95 % ДИ (5,7–114,7),  $p < 0,05$ ), ожирению (34% против 9%; ОШ ± СКО =  $4,1 \pm 0,5$ ; 95 % ДИ (1,5–11,2),  $p < 0,05$ ), СД 2 типа (7% против 0,5%; ОШ ± СКО =  $5,6 \pm 0,8$ ; 95% ДИ (1,2–26,9),  $p < 0,05$ ), артериальной гипертензии (24% против 9%, ОШ ± СКО =  $7,9 \pm 0,7$ ; 95 % ДИ (2,2–28,7),  $p < 0,05$ ), реализуемую в большей степени по женской линии.
4. Подростки, родившиеся недоношенными, отличаются осложненным течением неонатального периода, высокой частотой хронических заболеваний, большей частотой искусственного вскармливания, меньшей продолжительностью периода грудного вскармливания по сравнению с родившимися в срок.
5. Нарушения ПП у недоношенных и доношенных детей в катамнезе регистрируются с одинаковой частотой, но отличаются по структуре и выраженности. Среди рожденных в

срок, сравнительно чаще и выраженнее регистрируется экстернальный тип ПП ( $p < 0,05$ ), а у преждевременно рожденных подростков - развивается более выраженный ограничительный тип нарушения ПП ( $p < 0,05$ ).

6. Нарушения ПП у преждевременно рожденных подростков имеют гендерные отличия: мальчики чаще реализуют нарушения ПП (73%), чем девочки (36%,  $OШ \pm СКО = 4,4 \pm 0,7$ ; 95% ДИ (1,5–13,2),  $p < 0,05$ ). Нарушения ПП у мальчиков, рожденных раньше срока, представлены эмоциогенным и экстернальным типами, а также их сочетанием. Ассоциация ПП подростков с ПП их матерей имела место только среди подростков, родившихся раньше срока и чаще среди мальчиков. Большинство отклонений в пищевом поведении у подростков, родившихся недоношенными, приходится на пубертатный период, однако большая выраженность ограничительного типа нарушения пищевого поведения мальчиков регистрировалась уже в препубертатном возрасте.
7. Преждевременно родившиеся девочки имеют многочисленные ассоциации параметров физического развития (масса тела, индекс массы тела), параметров, характеризующих абдоминальный тип жировоголожения (окружность талии), показателей артериального давления с показателями углеводного и липидного обменов (триацилглицериды, глюкоза крови натощак, индексом  $T_{ug}$ , инсулин, индексов НОМА-IR). При этом отсутствуют взаимосвязи вышеперечисленных компонентов метаболического синдрома с типом и выраженностью нарушений пищевого поведения у девочек, родившихся недоношенными.
8. Преждевременно родившиеся мальчики, наряду с имеющимися ассоциациями параметров физического развития (масса тела, индекс массы тела), параметров, характеризующих абдоминальный тип жировоголожения (окружность талии, соотношение окружностей талии и бедер), показателей артериального давления с показателями углеводного и липидного обменов (триацилглицериды, глюкоза крови натощак, индексом  $T_{ug}$ , инсулин, индексов НОМА-IR), так же имеют ассоциации вышеперечисленных компонентов метаболического синдрома с типом и выраженностью нарушений пищевого поведения: с экстернальным типом в препубертатном возрасте и с экстернальным, и ограничительным типами в препубертатном периоде. Мальчики, родившиеся недоношенными, формируют группу риска развития метаболического синдрома, ассоциированного с нарушениями пищевого поведения, и требуют дополнительного диспансерного наблюдения.

**Концепция работы.** Заболеваемость ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа среди детей и подростков неуклонно растет [20; 36; 52; 56; 253]. Показано, что

подростки, родившиеся недоношенными, угрожаемые по развитию выше упомянутых заболеваний [32; 135; 140]

На сегодняшний день ведется активный поиск механизмов, связывающих два феномена: феномен недоношенности и феномен отсроченных метаболических нарушений у людей, родившихся недоношенными, для своевременной профилактики/коррекции возникающих ; 125; 141]. В работе показано, что нарушения пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными, мужского пола являются одним из механизмов, участвующем в формировании метаболических последствий в виде увеличения окружности талии, соотношения окружности талии и окружности бедер, формирующихся нарушений липидного и углеводного обменов. Кроме того, показано, что девочки, рожденные раньше срока, также как и мальчики, реализуют метаболические нарушения, но без участия нарушений пищевого поведения. Таким образом, учитывая полученные в диссертационном исследовании данные, становится актуальным вопрос о дополнительных к имеющимся стандартам диспансеризации консультациях узких врачей специалистов, лабораторно-инструментальных исследованиях подгруппы недоношенных (отдельная группа риска) с исследованием у них нарушений пищевого поведения (с помощью педиатра) и дополнительным обследованием у эндокринолога (с 10 до 18 лет ежегодно).

#### **Практические рекомендации:**

1. Учитывая высокую частоту нарушений пищевого поведения среди подростков, рекомендовано исследовать данные нарушения у всех подростков, начиная с 10 лет, с помощью специальных вопросников (DEBQ), в рамках образовательных учреждений на доврачебном этапе ежегодных профилактических осмотров, с целью своевременного выявления и коррекции нарушений пищевого поведения, как составляющей комплексного персонифицированного подхода к профилактике и коррекции метаболических нарушений, с последующей консультацией эндокринолога;
2. Рекомендовано выделение подростков, родившихся преждевременно, в отдельную группу риска с прицельным исследованием у них артериального давления с десятилетнего возраста (в рамках образовательных учреждений согласно Федеральным рекомендациям НЗД МЗ РФ «Алгоритм медико-педагогического сопровождения обучающихся в период адаптации к новым условиям образовательной организации», 2016 года), как наиболее раннего маркера метаболических нарушений, с последующей консультацией кардиолога.

#### **Перспективы дальнейшей разработки темы исследования:**

1. Проведение когортного исследования в популяции лиц, родившихся недоношенными, на предмет риска реализации у них, заболеваний, составляющих группу ХНИЗ, по итогам

которого спланировать разработку конкретных алгоритмов наблюдения, обследования, коррекции нарушений в отношении дополнительно выделенной диспансерной группы – «Подростки, родившиеся недоношенными».

2. Изучение взаимосвязей лептина, висфатина, адипонектина, грелина и гастроинтестинальных гормонов (ГИП, ГПП-1, ГПП-2) как возможных предикторов развития отсроченных метаболических нарушений у недоношенных, с нарушениями физического развития, компонентами метаболического синдрома, типами нарушений пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными.
3. Изучение взаимосвязей BDNF (нейротропный фактор мозга; англ. brain-derived neurotrophic factor) с нарушениями физического развития, компонентами метаболического синдрома, типами нарушений пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными.
4. Изучение взаимосвязей половых гормонов с типами нарушений пищевого поведения у подростков, родившихся недоношенными.
5. Разработка модели прогнозирования риска развития метаболического синдрома и ХНИЗ у подростков, родившихся недоношенным с учетом полученных данных.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АДМА – диметиларгинин
- АГ – артериальная гипертензия
- БГВ (BGA) – большие для данного гестационного возраста (big for gestational age)
- ВУИ – внутриутробная инфекция
- ГВ – гестационный возраст
- ГД – гестационная доминанта
- ГМ – грудное молоко
- ГПП – глюкогоноподобный пептид
- ГИП – глюкозозависимый инсулиноподобный пептид
- ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
- ГЭП – гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система
- ДИ – доверительный интервал
- ЖКТ – желудочно-кишечного тракта
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФР – инсулиноподобный фактор роста
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
- МГВ (SGA) – малые для гестационного возраста (small for gestational age)
- МС – метаболический синдром
- НБ – невынашивание беременности
- НП – нутритивная поддержка
- НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
- НГН – нарушение гликемии натощак
- НЭЖ – некротизирующий энтероколит
- ОЖ – ожирение
- ОНМТ – очень низкая масса тела
- ОШ – отношение шансов
- ОТ/ОБ – объем талии/объем бедер



ПКВ – постконцептуальный возраст  
ПКГД – психологический компонент гестационной доминанты  
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
ПП – парентеральное питание  
ПП – пищевое поведение  
СГВ – соответствующие гестационному возрасту  
СД – сахарный диабет  
СКН – синдром кишечной недостаточности  
СПКЯ – синдром поликистозных яичников  
СЦТ – среднепочечные триглицериды  
ТАГ – триглицериды  
ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания  
ХС – холестерин  
ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭЗП – энтеральное зондовое питание  
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела  
ЭП – энтеральное питание  
BUN – blood urea nitro

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм медико-педагогического сопровождения обучающихся в период адаптации к новым условиям образовательной организации: федеральные рекомендации по оказанию медицинской помощи обучающимся. Утвержден на XIX Конгрессе педиатров России. – Москва, 2016. – 19с.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова. – 9-е изд. – Москва, 2017. – 211 с.
3. Аметов, А.С. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в патогенезе экзогенно-конституционального ожирения / А.С. Аметов, Ю.Ю. Власова // Клиническая медицина. – 2010. – № 4. – С. 48–52.
4. Антропометрические показатели недоношенных новорожденных детей с очень низкой и низкой массой тела при рождении на различных видах вскармливания / Т.В. Овчинникова, Т.Е. Таранушенко, А.Б. Салмина, О.Л. Лопатина // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 1. – С. 58–69.
5. Балаболкин, М.И. Профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Новости науки и техники. Серия: Медицина. Клиническая эндокринология. – 2008. – № 2. – С. 25.
6. Бокова, Т.А. Метаболический синдром у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза (обзор литературы) / Т.А. Бокова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 1. – С. 68–73.
7. Витебская, А.В. Диагностика инсулинорезистентности у детей и подростков / А.В. Витебская, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2006. – № 6. – С. 39–41.
8. Вознесенская, Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция / Т.Г. Вознесенская // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 2. – С. 2–6.
9. Воронцов, И.М. К обоснованию некоторых методологических и частных подходов для формирования валеологических концепций в педиатрии и педологии / И.М. Воронцов // Методология и социология педиатрии: сборник научных трудов / Санкт-Петербургский педиатрический медицинский институт. – Санкт-Петербург, 1991. – С. 8–27.
10. Гирш, Я.В. Сравнительная характеристика типов пищевого поведения у подростков с различной массой тела / Я.В. Гирш, Т.А. Юдицкая // Вестник СурГУ. Медицина. – 2013. – № 16. – С. 35–39.
11. Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2004. – Режим доступа: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/ru>.

12. Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид – новое звено в развитии ожирения / Е.А. Шестакова, А.В. Ильин, М.В. Шестакова, И.И. Дедов // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 16–19.
13. Демографическая ситуация в январе-августе 2019 года в Томской области [Электронный ресурс] / Территориальный орган федеральной службы государственной статистики по Томской области. – 2019. – 22 окт. – Режим доступа: <https://tmsk.gks.ru/folder/32175>.
14. Демографические показатели здоровья населения России: методическое пособие / Росстат. – Москва, 2006. – 64 с.
15. Демографический ежегодник России. 2017: статистический сборник / Росстат. – Москва, 2017. – 263 с.
16. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации экспертов ВНОК, АДКР и РМОАГ (II пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8, Прил. 1. – 32 с.
17. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков: рекомендации: II пересмотр / ред. А.А. Александров // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 4, Прил. 1. – С. 253–288.
18. Дочкина, Е.С. Анализ перинатального периода и поражения ЦНС у детей с ДЦП / Е.С. Дочкина, А.В. Устинова, Т.Е. Таранушенко // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 5. – С. 41–47.].
19. Жунисова, М.Б. Типы пищевого поведения и абдоминальное ожирение / М.Б. Жунисова, Ж.С. Шалхарова, Ж.Н. Шалхарова // MEDICINE – 2015. – № 4. – С. 92–95.
20. Загоруйко, М.В. Ожирение у детей и подростков / М.В. Загоруйко, Т.П. Бардымова, В. Рычкова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 16–19.
21. Захарова, Л.Н. Содержание нейротрофического фактора головного мозга у недоношенных новорожденных с гипоксическим повреждением центральной нервной системы при рождении / Л.Н. Захарова, В.В. Ковалев, И.А. Газиева // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 11. – С. 24.
22. Здравоохранение в России. 2017: статистический сборник / Росстат. – Москва, 2017. – 170 с.
23. Изотова, Л.Д. Современный взгляд на проблему оценки физического развития детей и подростков / Л.Д. Изотова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 6. – С. 1015–1021.

24. Клинико-психологические особенности и уровень качества жизни детей и подростков, страдающих экзогенно-конституциональным ожирением / Ю.Г. Самойлова, Е.Б. Кравец, В.Я. Семке, М.Ф. Белокрылова // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2006. – № 3. – С. 20–25.
25. Крапивина, Н.А. Влияние некоторых гормонов на репродуктивную функцию и пищевое поведение у женщин с ожирением / Н.А. Крапивина, Н.В. Артымук, О.А. Тачкова // *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 19–22.
26. Леонтьева, И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема / И.В. Леонтьева // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2008. – № 3. – С. 4–16.
27. Малкина-Пых, И.Г. *Терапия пищевого поведения* / И.Г. Малкина-Пых. – Москва: Эксмо, 2007. – 1040 с.
28. Малявская, С.И. Педиатрический метаболический синдром: состояние высокого риска / С.И. Малявская // *Педиатрия*. – 2010. – № 4. – С. 119–121.
29. Матусевич, М.С. Особенности формирования пищевых нарушений у подростков / М.С. Матусевич // *Молодой ученый*. – 2013. – № 12. – С. 814–817.
30. Мищенко, Т.В. Коррекция пищевого поведения в лечении пациентов с абдоминальным ожирением / Т.В. Мищенко, Л.А. Звенигородская, Е.В. Ткаченко // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. – 2012. – № 2. – С. 14–20.
31. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Утверждена на XVI Съезде педиатров России. – Москва, 2011. – 68 с.
32. Недоношенность и ее отдаленные метаболические последствия у детей и подростков / Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна, Е.В. Лошкова, Е.В. Михалев // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 132–142.
33. Нетребенко, О.К. Программирование питанием (метаболическое программирование) на ранних этапах развития / О.К. Нетребенко // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2013. – Т. 92, № 1. – С. 84–93.
34. *Нутритивная поддержка при дефицитных состояниях у детей : пособие для врачей* / Н.А. Барабаш, С.С. Станкевич, Е.В. Михалев, Е.В. Лошкова. – Томск, 2015. – 66 с.
35. Обновленные клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом", 9-й выпуск. На что обратить внимание // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 9–13.
36. *Ожирение и избыточный вес: информационный бюллетень [Электронный ресурс]* / Всемирная организация здравоохранения. – 2018. – 16 февр. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

37. Ожирение этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Москва : МИА, 2004. – 456 с.
38. Определение приоритетных направлений работы в области популяционной профилактики детского ожирения: методические разработки [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2013. – Режим доступа: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/tools/ru>.
39. Ориентационная программа «Здоровье подростков» для Медицинских работников [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2006. – Режим доступа: [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/pdfs/924459126x\\_op\\_guidelines\\_ru.pdf?ua=1](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/pdfs/924459126x_op_guidelines_ru.pdf?ua=1)
40. Особенности здоровья детей с отягощенной по артериальной гипертензии наследственностью / О.Д. Сарыглар, Е.И. Прахин, М.М. Петрова, Л.С. Эверт // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 76, № 4. – С. 50–53.
41. Особенности и формы нарушения ПП у подростков с избыточным жиротложением / Н.А. Миняйлова, Ю.И. Ровда, Ю.Н. Шишкова, И.В. Селантьева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – № 2. – С. 8–13.
42. Очерки детской психиатрии: учебное пособие / ред. С. Табачников, В. Фримонт. – Киев: НейроNEWS, 2012. – 300 с.
43. Павловская, Е.В. Ожирение у детей и подростков-современный взгляд на проблему / Е.В. Павловская, А.Г. Сурков, Б.С. Каганов // Вопросы детской диетологии. – 2008. – № 4. – С. 27–36.
44. Пашкова, М.В. Клинико-психологическое исследование эмоционально-личностных особенностей и специфики нарушений пищевого поведения у больных алиментарным ожирением / М.В. Пашкова, Ю.П. Шорин, М.А. Кромм // Вестник НГУ. Психология. – 2009. – № 2. – С. 123–127.
45. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.11.2017 № 15-2/10/2-8090 «О направлении методических рекомендаций “Оценка физического развития детей и подростков”» // Нормативно-методические и справочные материалы. – 2018. – № 1. – С. 3–4.
46. Пищевое поведение у пациентов с ожирением / Г.Е. Волкова, Т.И. Романцова, Т.Г. Вознесенская, О.В. Роик // Ожирение и метаболизм. – 2007. – № 2. – С. 17–21.
47. Погодаева, М.М. Пищевое поведение у подростков г. Якутска [Электронный ресурс] / М.М. Погодаева // Творческий потенциал молодежи в развитие медицинской науки : материалы национального молодежного медицинского форума. – Якутск, 2016. – Режим доступа: <http://oberon.s-vfu.ru/nymf/viewreport.php?id=215>.

48. Показатели углеводного обмена и продукция инкретинов у больных морбидным ожирением, в том числе перенесших билиопанкреатическое шунтирование / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина и др. // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 1. – С. 24–31.
49. Приказ от 10 августа 2017 г. N 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Зарегистрировано в Минюсте России 18 августа 2017 г. N 47855 – Москва, 2017. -31с.
50. Программа ВОЗ Anthro для персональных компьютеров: руководство / М. Blössner, A. Siyam, E. Borghi и др. – Женева, 2009. – 76 с.
51. Прогресс в борьбе с инфекционными заболеваниями: Информационный бюллетень [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения // Социальные аспекты здоровья населения. – 2017. – № 3. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/842/30/lang,ru>.
52. Розанов, В.Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства : автореф. дис. ... дра мед. наук / В.Б. Розанов. – Москва, 2007. – 42 с.
53. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома / Т.В. Мищенко, Л.А. Звенигородская, Г.Г. Варванина и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 7. – С. 12–19.
54. Романцова, Т.И. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена / Т.И. Романцова, Г.Е. Волкова // Ожирение и метаболизм. – 2005. – № 2. – С. 2–9.
55. Самсонова, Т.В. Продукция нейротрофического фактора головного мозга у детей с перинатальными поражениями ЦНС и их отдаленными последствиями / Т.В. Самсонова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 516.
56. Сахарный диабет у детей и подростков по данным федерального регистра РФ: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, В.А. Петеркова и др. // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 392–402.
57. Соловьева, А.В. Факторы риска формирования нарушений пищевого поведения у лиц с избыточной массой тела и ожирением / А.В. Соловьева // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 30, № 6. – С. 178–780.
58. Состав тела и пищевое поведение студентов / Е.Г. Блинова, Е.С. Акимова, О.С. Богунова, Е.В. Демакова // Гигиена и санитария. – 2015. – № 8. – С. 45–47.
59. Справочник педиатра по детской эндокринологии: методическое пособие / В.А. Петеркова, А.В. Витебская, Н.А. Геппе и др. – Москва : Верди, 2016. – 140 с.

60. Уровень лептина у детей с хроническими гастроуденитами с разными типами пищевого поведения / А.В. Шестопапов, О.В. Трофименко, И.В. Панова и др. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 5. – С. 65.
61. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – Москва: Практика, 2014. – 442 с.
62. Чухутова, Г.Л. Недоношенность как фактор нарушенного развития ребенка / Г.Л. Чухутова // *Современная зарубежная психология*. – 2014. – Т. 3, № 1. – С. 72–86.
63. Шестакова ЕА. Изучение факторов, влияющих на секрецию инкретинов, у лиц с различными нарушениями углеводного обмена: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Шестакова. – Москва, 2014. – 24 с.
64. Юдицкая, Т.А. Комплексная характеристика типов пищевого поведения у подростков / Т.А. Юдицкая, Я.В. Гирш // *Медицина и образование в Сибири*. – 2015. – № 6. – С. 25.
65. Ялочкина, Т.О. Гиперфагия и ожирение / Т.О. Ялочкина, Е.А. Пигарова // *Ожирение и метаболизм*. – 2013. – № 1. – С. 14–17.
66. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay / G.S. Yeo, C.C. Connie Hung, J. Rochford et al. // *Nat. Neurosci.* – 2004. – Vol. 7. – P. 1187–1189.
67. Aberrant adiposity and ectopic lipid deposition characterize the adult phenotype of the preterm infant / E.L. Thomas, J.R. Parkinson, M.J. Hyde et al. // *Pediatr. Res.* – 2011. – Vol. 70, N 5. – P. 507–512.
68. Abitbol, C.L. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity / C.L. Abitbol, M.M. Rodriguez // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2012. – Vol. 8, N 5. – P. 265–274.
69. Adiponectin and visfatin levels in extremely low birth weight infants; they are also at risk for insulin resistance / F. Cekmez, F.E. Canpolat, O. Pirgon et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17, N 4. – P. 501–506.
70. Adiponectin levels are reduced while markers of systemic inflammation and aortic remodelling are increased in intrauterine growth restricted mother-child couple [Electronic resource] / S. Visentin, A. Lapolla, A.P. Londero et al. // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC25045669>.
71. Adult height of preterm infants: a longitudinal cohort study / E.C. Ferguson, N.P. Wright, A.T. Gibson et al. // *Arch. Dis. Child.* – 2017. – Vol. 102, N 6. – P. 503–508.

72. Age before stage: insulin resistance rises before the onset of puberty: a 9-year longitudinal study (EarlyBird 26) / A.N. Jeffery, B.S. Metcalf, J. Hosking et al. // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, N 3. – P. 536–541.
73. Aging male symptomatology and eating behavior / K.K. Kummer, H.G. Pope, J.I. Hudson et al. // *Aging. Male*. – 2019. – Vol. 22, N 1. – P. 55–61.
74. Ahima, R.S. Brain regulation of appetite and satiety / R.S. Ahima, D.A. Antwi // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2008. – Vol. 37, N 4. – P. 811–823.
75. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm / M. Sipola-Leppänen, R. Karvonen, M. Tikanmäki et al. // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65, N 3. – P. 615–621.
76. Are extremes of consumption in eating disorders related to an altered balance between reward and inhibition / C.E. Wierenga, A. Ely, A. Bischoff-Grethe et al. // *Front Behav. Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 410.
77. Assessment of the diet components of pregnant women as predictors of risk of preterm birth and born baby with low birth weight / R. Bobiński, M. Mikulska, H. Mojska et al. // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, N 4. – P. 292–299.
78. Association and interaction between triglyceride-glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults / S. Jian, N. Su-Mei, C. Xue et al. // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2017. – Vol. 39, N 8. – P. 732–739.
79. Association between eating behavior scores and obesity in Chilean children / J.L. Santos, J.A. Ho-Urriola, A. González et al. // *Nutr. J.* – 2011. – Vol. 10. – P. 108.
80. Association between feeding difficulties and language delay in preterm infants using Bayley Scales of Infant Development-Third Edition / I. Adams-Chapman, C.M. Bann, Y.E. Vaucher, B.J. Stoll // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 163. – P. 680–685.
81. Association between hyperglycemia in middle and late pregnancy and maternal-fetal outcomes: a retrospective study / J. Gui, A. Li, X. Su, L. Feng // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2014. – Vol. 14. – P. 34.
82. Association of perinatal factors and obesity in 6- to 8-year-old Chilean children / F. Mardones, L. Villarroel, L. Karzulovic et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 37, N 4. – P. 902–910.
83. Associations between Parental Feeding Styles and Childhood Eating Habits: A Survey of Hong Kong Pre-School Children [Electronic resource] / K. Lo, C. Cheung, A. Lee et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, N 4. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4416018>.
84. Atkinson, T.J. Central and peripheral neuroendocrine peptides and signaling in appetite regulation: considerations for obesity pharmacotherapy / T.J. Atkinson // *Obes. Rev.* – 2008. – Vol. 9, N 2. – P. 108–120.



85. Barrada, J.R. Internal Structure and Measurement Invariance of the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) in a (Nearly) Representative Dutch Community Sample / J.R. Barrada, T. van Strien, A. Cebolla // *Eur. Eat. Disorders Rev.* – 2016. – Vol. 24, N 6. – P. 503–509.
86. Berends, L.M. Early determinants of type-2 diabetes / L.M. Berends, S.E. Ozanne // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 26, N 5. – P. 569–580.
87. Berthoud, H.R. The neurobiology of food intake in an obesogenic environment / H.R. Berthoud // *Proc. Nutr. Soc.* – 2012. – Vol. 71, N 4. – P. 478–487.
88. Biologically Inactive Leptin and Early-Onset Extreme Obesity / M. Wabitsch, J.B. Funcke, B. Lennerz et al. // *New Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, N 1. – P. 48–54.
89. Birch, L.L. Influences on the Development of Children's Eating Behaviours: From Infancy to Adolescence / L.L. Birch, J.S. Savage, A. Ventura // *Can. J. Diet. Pract. Res.* – 2007. – Vol. 68, N 1. – P. 1–56.
90. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth / A.K. Bonamy, N.I. Parikh, S. Cnattingius et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, N 25. – P. 2839–2846.
91. Bloomgarden, Z.T. Diet and Diabetes / Z.T. Bloomgarden // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 2755–2760.
92. Body image and eating behavior in young adults born preterm / H.M. Matinoli, S. Männistö, M. Sipola-Leppänen et al. // *Int. J. Eat. Disord.* – 2016. – Vol. 49, N 6. – P. 572–580.
93. Boguszewski, M.C. Management of endocrine disease: Growth and growth hormone therapy in short children born preterm / M.C. Boguszewski, A.A. Cardoso-Demartini // *Eur. J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 176, N 3. – P. R111–R122.
94. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth [Electronic resource] / World Health Organization. – Geneva, 2012. – URL: [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/born\\_too\\_soon/ru](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/ru).
95. Braet, C. Assessment of emotional, externally induced and restrained eating behaviour in nine to twelve-year old obese and non-obese children / C. Braet, T. Van Strien // *Behav. Res. Ther.* – 1997. – Vol. 35, N 9. – P. 863–873.
96. Briana, D.D. Developmental origins of adult health and disease: The metabolic role of BDNF from early life to adulthood / D.D. Briana, A. Malamitsi-Puchner // *Metabolism.* – 2018. – Vol. 81. – P. 45–51.
97. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial / D. Ornish, S.E. Brown, L.W. Scherwitz et al. // *Lancet.* – 1990. – Vol. 336, N 8708. – P. 129–133.

98. Cardiometabolic Health in Adults Born Premature With Extremely Low Birth Weight [Electronic resource] / K.M. Morrison, L. Ramsingh, E. Gunn et al. // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 138, N 4. – URL: <https://pediatrics.aappublications.org/content/138/4/e20160515.long>.
99. Cardio-metabolic risk factors in young adults who were born preterm / M. Sipola-Leppanen, M. Vaarasmaki, M. Tikanmaki et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 181, N 11. – P. 861–873.
100. Cardiovascular risk factors at age 30 following preterm birth / S. Dalziel, V. Parag, A. Rodgers, J. Harding // *Int. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 36. – P. 907–915.
101. Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm / M. Sipola-Leppanen, M. Vaarasmaki, M. Tikanmaki et al. // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134, N 4. – P. e1072–e1081.
102. Carnell, S. Appetitive traits from infancy to adolescence: using behavioral and neural measures to investigate obesity risk / S. Carnell, L. Benson, K. Pryor // *Physiol. Behav.* – 2013. – Vol. 121. – P. 79–88.
103. Changes in concentrations of cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate and progesterone in fetal and maternal serum during pregnancy / A. Donaldson, U. Nicolini, E.K. Symes et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1991. – Vol. 35. – P. 447–451.
104. Changes in Metabolic Health Status Over Time and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study / S.H. Lee, H.K. Yang, H.S. Ha et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, N 40. – P. e1705.
105. Childhood Obesity for Pediatric Gastroenterologists / J.S. Huang, S.E. Barlow, R.E. Quiros-Tejeira et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 56, N 1. – P. 99–109.
106. Children with Prader-Willi syndrome exhibit more evident meal-induced responses in plasma ghrelin and peptide YY levels than obese and lean children / C. Bizzarri, A.E. Rigamonti, A. Luce et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162. – P. 499–505.
107. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes / R. Robertson, H. Zhou, T. Zhang, J.S. Harmon // *Cell. Biochem. Biophys.* – 2007. – Vol. 48. – P. 139–146.
108. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients / D. Zhang, L. Zhang, Y. Zheng et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 106, N 2. – P. 312–318.
109. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance [Electronic resource] / J.M. Moreno-Navarrete, M. Sabater, F. Ortega et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 5 – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356365>.

110. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance / T. Du, G. Yuan, M. Zhang et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2014. – Vol. 13. – P. 146.
111. Cord blood adiponectin and infant growth at one year / S. Mazaki-Tovi, H. Kanety, C. Pariente et al. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 24, N 7–8. – P. 411–418.
112. Culbert, K.M. Research Review: What we have learned about the causes of eating disorders – a synthesis of sociocultural, psychological, and biological research / K.M. Culbert, S.E. Racine, K.L. Klump // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 56, N 11. – P. 1141–1164.
113. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour [Electronic resource] / H.E. Reinebrant, C. Pileggi-Castro, C.L. Romero et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – N 6. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001992.pub3/full>.
114. Development and preliminary validation of Chinese preschoolers' eating behavior questionnaire [Electronic resource] / X. Jiang, X. Yang, Y. Zhang et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N 2. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3919741>.
115. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents / M. de Onis, A.W. Onyango, E. Borghi et al. // *Bull. World Health Organ.* – 2007. – Vol. 85, N 9. – P. 660–667.
116. Developmental perspectives on nutrition and obesity from gestation to adolescence / L. Esposito, J.O. Fisher, J.A. Mennella et al. // *Prev. Chronic. Dis.* – 2009. – Vol. 6, N 3. – P. A94.
117. Developmental programming of hypothalamic neuronal circuits: impact on energy balance control / T. Ramamoorthy, G. Begum, E. Harno et al. // *Front. Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 126.
118. Differences in eating style between overweight and normal-weight youngsters / C. Braet, L. Claus, L. Goossens et al. // *J. Health Psychol.* – 2008. – Vol. 13, N 6. – P. 733–743.
119. Differences in insulin resistance markers between children born small for gestational age or born preterm appropriate for gestational age / A. Kistner, A. Rakow, L. Legnevall et al. // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101, N 12. – P. 1217–1224.
120. Different mechanisms operating during different critical time-windows reduce rat fetal beta cell mass due to a maternal low-protein or low-energy diet / O. Dumortier, B. Blondeau, B. Duvillié et al. // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50, N 12. – P. 2495–2503.
121. Dobozy, O. Interaction of thyrotropin (TSH) and gonadotropins in the function of genital organs. Effect of TSH and gonadotropin pretreatment (hormonal imprinting) of newborn rats on hormonal overlap in adult animals / O. Dobozy, G. Csaba, B.M. Deák // *Acta Physiol. Hung.* – 1983. – Vol. 61, N 4. – P. 205–211.

122. Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm / M.S. Fewtrell, J.E. Williams, A. Singhal et al. // *Bone*. – 2009. – Vol. 45, N 1. – P. 142–149.
123. Early postnatal changes of lipoprotein subclass profile in late preterm infants / N. Nagano, T. Okada, R. Yonezawa et al. // *Clin. Chim. Acta*. – 2012. – Vol. 413. – P. 109–112.
124. Eating Slowly Increases the Postprandial Response of the Anorexigenic Gut Hormones, Peptide YY and Glucagon-Like Peptide-1 / A. Kokkinos, C.W. le Roux, K. Alexiadou et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N 1. – P. 333–337.
125. Effect of preterm birth and birth weight on eating behavior at 2 y of age / A. Migraine, S. Nicklaus, P. Parnet et al. // *J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 97. – P. 1270–1277.
126. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS / L. van Bloemendaal, J.S. Ten Kulve, S.E. la Fleur et al. // *J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 221, N 1. – P. T1–16.
127. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview / T.J. Roseboom, J.H. van der Meulen, A.C. Ravelli et al. // *Twin. Res.* – 2001. – Vol. 4, N 5. – P. 293–298.
128. Ekwo, E.E. The relationship of interpregnancy interval to the risk of preterm births to black and white women / E.E. Ekwo, A. Moawad // *Int. J. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 27, N 1. – P. 68–73.
129. Elevated ghrelin levels in preterm born children during prepubertal ages and relationship with catch-up growth / F. Darendeliler, F. Bas, R. Bundak et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159, N 5. – P. 555–560.
130. Elevated Plasma Peptide YY in Human Neonates and Infants / T.E. Adrian, H.A. Smith, S.A. Calvert et al. // *Pediatric Research*. – 1986. – Vol. 20. – P. 1225–1227.
131. Emotional eating and food intake after sadness and joy / T. van Strien, A. Cebolla, E. Etchemendy et al. // *Appetite*. – 2013. – Vol. 66. – P. 20–25.
132. 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. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 13. – P. 85–91.
133. Ethanol for preventing preterm birth in threatened preterm labor [Electronic resource] / D.M. Haas, A.M. Morgan, S.J. Deans, F.P. Schubert // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – N 11. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011445.pub2/full>.
134. Evidence that children born at early term (37–38 6/7 weeks) are at increased risk for diabetes and obesity-related disorders / D. Paz Levy, E. Sheiner, T. Wainstock et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, N 5. – P. 588.e1–588.e11.

135. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) / Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, N 19. – P. 2486–2497.

136. Fat mass and lipid profile in young adults born preterm / P.E. Breukhoven, G.F. Kerkhof, R.H. Willemsen, A.C. Hokken-Koelega // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, N 4. – P. 1294–1302.

137. Food and nutrient intakes in young adults born preterm / H.M. Marinolli, S. Männistö, M. Sipola-Leppänen et al. // *Pediatr. Res.* – 2018. – Vol. 83, N 3. – P. 589–596.

138. Former very preterm infants show an unfavorable cardiovascular risk profile at a preschool age [Electronic resource] / A. Posod, I. Odri Komazec, K. Kager et al. // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 12. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4795990/>.

139. Frontal horn thin walled cysts in preterm neonates are benign / B.R. Pal, P.R. Preston, M.E. Morgan et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2001. – Vol. 85, N 3. – P. F187–193.

140. Gascoin, G. Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns / G. Gascoin, C. Flamant // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2013. – Vol. 42, N 8. – P. 911–920.

141. Gatford, K.L. Prenatal programming of insulin secretion in intrauterine growth restriction / K.L. Gatford, R.A. Simmons // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 56, N 3. – P. 520–528.

142. Gender-specific impact of brain-derived neurotrophic factor signaling on stress-induced depression-like behavior / A.E. Autry, M. Adachi, P. Cheng, L.M. Monteggia // *Biol. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 66, N 1. – P. 84–90.

143. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior / Z.Y. Chen, D. Jing, K.G. Bath et al. // *Science*. – 2006. – Vol. 314, N 5796. – P. 140–143.

144. Ghaemi, S. Cord blood lipoprotein profile in term, preterm, and late preterm newborns / S. Ghaemi, R. Najafi, R. Kelishadi // *J. Res. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 19, N 11. – P. 1038–1040.

145. Ghrelin, a widespread hormone: insights into molecular and cellular regulation of its expression and metabolism of action / O. Gualillo, F. Lago, J. Gomez-Reino et al. // *FEBS Lett.* – 2003. – Vol. 552, N 2–3. – P. 105–109.

146. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 / L. Liu, H.L. Johnson, S. Cousens et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, N 9832. – P. 2151–2161.

147. Glucocorticoid Programming in Very Preterm Birth / M.J. Finken, B. van der Voorn, A.C. Heijboer et al. // *Horm. Res. Paediatr.* – 2016. – Vol. 85, N 4. – P. 221–231.

148. Glucose regulation in young adults with very low birth weight / P. Hovi, S. Andersson, J.G. Eriksson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, N 20. – P. 2053–2063.
149. Griffin, I.J. Development of whole body adiposity in preterm infants / I.J. Griffin, R.J. Cooke // *Early Hum. Dev.* – 2012. – Vol. 88, Suppl. 1. – P. S19–S24.
150. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease / D.J. Barker, C. Osmond, J. Golding et al. // *BMJ.* – 1989. – Vol. 298, N 6673. – P. 564–567.
151. Growth-restricted preterm newborns are predisposed to functional adrenal hyperandrogenism in adult life / C.L. Meuwese, A.M. Euser, B.E. Ballieux et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 163, N 4. – P. 681–689.
152. Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects [Electronic resource] / A. Zak-Gołąb, P. Kocelak, M. Aptekorz et al. // *Int. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 2013. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/23970898>.
153. Guyenet, S.J. Clinical review: regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity / S.J. Guyenet, M.W. Schwartz // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, N 3. – P. 745–755.
154. Hata, Y. Life-style and serum lipids and lipoproteins / Y. Hata, K. Nakajima // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2000. – Vol. 7, N 4. – P. 177–197.
155. Herman, C.P. Restrained eating / C.P. Herman // *Obesity* / ed. A.J. Stunkard. – Philadelphia : Saunders Company, 1980. – P. 208–225.
156. Hessol, N.A. The impact of migration on pregnancy outcomes among Mexican-origin women / N.A. Hessol, E. Fuentes-Afflick // *J. Immigr. Minor. Health.* – 2014. – Vol. 16, N 3. – P. 377–384.
157. Higher ambulatory blood pressure at 18 years in adolescents born less than 28 weeks' gestation in the 1990s compared with term controls / G. Roberts, K.J. Lee, J.L. Cheong et al. // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, N 3. – P. 620–626.
158. Hill, D.J. Pancreatic development and adult diabetes / D.J. Hill, B. Duvillié // *Pediatr. Res.* – 2000. – Vol. 48, N 3. – P. 269–274.
159. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents / M. Keskin, S. Kurtoglu, M. Kendirci et al. // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115, N 4. – P. e500–503.
160. Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa / M.L. Delporte, S.M. Brichard, M.P. Hermans et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2003. – Vol. 58, N 1. – P. 22–29.

161. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene / J. Gray, G.S. Yeo, J.J. Cox et al. // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 3366–3371.

162. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in adults who were prenatally exposed to the Dutch famine / S.R. De Rooij, R.C. Painter, D.I. Phillips et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155, N 1. – P. 153–160.

163. Iliadou, A. Low birthweight and Type 2 diabetes: a study on 11 162 Swedish twins / A. Iliadou, S. Cnattingius, P. Lichtenstein // *Int. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 33, N 5. – P. 948–953.

164. Impact of Process Optimization and Quality Improvement Measures on Neonatal Feeding Outcomes at an All-Referral Neonatal Intensive Care Unit / S.R. Jadcherla, J. Dail, M.B. Malkar et al. // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2016. – Vol. 40, N 5. – P. 646–655.

165. Increased adiposity in adults born preterm and their children [Electronic resource] / S. Mathai, J.G. Derraik, W.S. Cutfield et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 11. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3835734>.

166. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults / J. Rotteveel, M.M. van Weissenbruch, J.W. Twisk et al. // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122, N 2. – P. 313–321.

167. Insulin resistance in adult primary care patients with a surrogate index, Guadalajara, Mexico, 2012 / M.C. Espinel-Bermúdez, J.A. Robles-Cervantes, L. del Sagrario Villarreal-Hernández et al. // *J. Investig. Med.* – 2015. – Vol. 63, N 2. – P. 247–250.

168. Insulin resistance in healthy prepubertal twins / C.A. Jefferies, P.L. Hofman, H. Knoblauch et al. // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 144, N 5. – P. 608–613.

169. Insulin sensitivity, leptin, adiponectin, resistin, and testosterone in adult male and female rats after maternal-neonatal separation and environmental stress / H. Raff, B. Hoeyneck, M. Jablonski et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2018. – Vol. 314, N 1. – P. R12–R21.

170. Interrelationships between the concentration and size of the largest high-density lipoprotein subfraction and apolipoprotein C-I in infants at birth and follow-up at 2-3 months of age and their parents / P.O. Kwiterovich, D.G. Virgil, A.Y. Chu et al. // *Clin. Lipidol.* – 2013. – Vol. 7, N 1. – P. 29–37.

171. Is late-preterm birth a risk factor for hypertension in childhood? / F. Gunay, H. Alpay, I. Gokce, H. Bilgen // *Eur. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 173, N 6. – P. 751–756.

172. Is restricted fetal growth associated with later adiposity? Observational analysis of a randomized trial / M.S. Kramer, R.M. Martin, N. Bogdanovich et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 100, N 1. – P. 176–181.

173. Isaacs, E.B. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation / E.B. Isaacs, R. Morley, A. Lucas // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 155, N 2. – P. 229–234.
174. Jaarsveld Van, C.H. Appetite and growth: a longitudinal sibling analysis / C.H. van Jaarsveld, D. Boniface, C.H. Llewellyn // *JAMA Pediatr.* – 2014. – Vol. 168, N 4. – P. 345–350.
175. Jaarsveld Van, C.H. Prospective associations between appetitive traits and weight gain in infancy / C.H. van Jaarsveld, C.H. Llewellyn, L. Johnson // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 94, N 6. – P. 1562–1567.
176. Josso, N. Professor Alfred Jost: the builder of modern sex differentiation / N. Josso // *Sex Dev.* – 2008. – Vol. 2, N 2. – P. 55–63.
177. Kallan, J.E. Effects of interpregnancy intervals on preterm birth, intrauterine growth retardation, and fetal loss / J.E. Kallan // *Soc. Biol.* – 1992. – Vol. 39, N 3–4. – P. 231–245.
178. Karabélyos, C. Effect of neonatal treatment with monoclonal antibody to thyrotropin (TSH) receptor on the thyroxin (T4) level and certain parameters of the internal genital organs of adult rats / C. Karabélyos, S.U. Nagy, G. Csaba // *Acta Physiol. Hung.* – 1996. – Vol. 84, N 1. – P. 25–32.
179. Kent, L.N. Akt1 and insulin-like growth factor 2 (Igf2) regulate placentation and fetal/postnatal development / L.N. Kent, S. Ohboshi, M.J. Soares // *Int. J. Dev. Biol.* – 2012. – Vol. 56, N 4. – P. 255–261.
180. Kim, J.D. Hormonal regulation of the hypothalamic melanocortin system / J.D. Kim, S. Leyva, S. Diano // *Frontiers in Physiology.* – 2014. – Vol. 5. – P. 480.
181. Klump, K.L. Sex Differences in Binge Eating: Gonadal Hormone Effects Across Development / K.L. Klump, K.M. Culbert, C.L. Sisk // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* – 2017. – Vol. 13. – P. 183–207.
182. Kopec, G. Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction / G. Kopec, P.S. Shekhawat, M.J. Mhanna // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2017. – Vol. 10. – P. 285–295.
183. Lane, R.H. Fetal programming, epigenetics, and adult onset disease / R.H. Lane // *Clin. Perinatol.* – 2014. – Vol. 41, N 4. – P. 815–831.
184. Levels and trends in child mortality 2019 : report [Electronic resource] / United Nations Children's Fund. – WHO, 2019. – URL: <https://www.unicef.org/reports/levels-and-trends-child-mortality-report-2019>.
185. Li, S. Preterm birth is associated with risk of essential hypertension in later life / S. Li, B. Xi // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 172, N 2. – P. 361–363.
186. Lindholm, J.S. Mice with altered BDNF signaling as models for mood disorders and antidepressant effects / J.S. Lindholm, E. Castrén // *Front. Behav. Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 143.



187. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age / M.J. Finken, F.W. Dekker, F. de Zegher, J.M. Wit // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118, N 2. – P. 640–643.
188. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review / M.K. Mwaniki, M. Atieno, J.E. Lawn, C.R. Newton // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, N 9814. – P. 445–452.
189. Low birth weight, later renal function, and the roles of adulthood blood pressure, diabetes, and obesity in a British birth cohort / R.J. Silverwood, M. Pierce, R. Hardy et al. // *Kidney Int*. – 2013. – Vol. 84, N 6. – P. 1262–1270.
190. Low plasma taurine and later neurodevelopment / B.A. Wharton, R. Morley, E.B. Isaacs et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2004. – Vol. 89, N 6. – P. F497–498.
191. Luyckx, V.A. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes--a global concern / V.A. Luyckx, B.M. Brenner // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2015. – Vol. 11, N 3. – P. 135–149.
192. Mally, P.V. Clinical issues in the management of late preterm infants / P.V. Mally, S. Bailey, K.D. Hendricks-Muñoz // *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*. – 2010. – Vol. 40, N 9. – P. 218–233.
193. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension / E. Lurbe, R. Cifkova, J.K. Cruickshank et al. // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, N 9. – P. 1719–1742.
194. Martin, C.L. Maternal Dietary Patterns during the Second Trimester Are Associated with Preterm Birth / C.L. Martin, D. Sotres-Alvarez, A.M. Siega-Riz // *J. Nutr.* – 2015. – Vol. 145, N 8. – P. 1857–1864.
195. Maternal body mass index and adverse pregnancy outcomes: A Ghanaian cohort study / E.L. Van Der Linden, J.L. Browne, K.M. Vissers et al. // *Obesity (Silver Spring.)*. – 2016. – Vol. 24, N 1. – P. 215–222.
196. Maternal lipids and small for gestational age birth at term / M.S. Kramer, S.R. Kahn, M. Dahhou et al. // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 163, N 4. – P. 983–988.
197. Maternal Sensitivity: a Resilience Factor against Internalizing Symptoms in Early Adolescents Born Very Preterm? / N. Faure, S. Habersaat, M.M. Harari et al. // *J. Abnorm. Child. Psychol.* – 2017. – Vol. 45, N 4. – P. 671–680.
198. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses / Z. Han, S. Mulla, J. Beyene et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 40, N 1. – P. 65–101.

199. Mhanna, M.J. Weight gain and hypertension at three years of age and older in extremely low birth weight infants / M.J. Mhanna, A.M. Iqbal, D.C. Kaelber // *J. Neonatal. Perinatal. Med.* – 2015. – Vol. 8, N 4. – P. 363–369.
200. Mumdzhev, H. Intrauterine hypotrophy and programming the health status. Late problems in newborns with intrauterine hypotrophy / H. Mumdzhev, B. Slancheva // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. – 2013. – Vol. 52, N 2. – P. 40–47.
201. Nandyal, R. Late preterm infant – Nature's unfinished master piece / R. Nandyal, K. Sekar // *Zhongguo. Dang. Dai. Er. Ke. Za. Zhi.* – 2013. – Vol. 15, N 12. – P. 1037–1044.
202. 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. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, N 9832. – P. 2162–2172.
203. Netherlands Preconception predictors of gestational diabetes: a multicentre prospective cohort study on the predominant complication of pregnancy in polycystic ovary syndrome / M.A. De Wilde, S.M. Veltman-Verhulst, A.J. Goverde et al. // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, N 6. – P. 1327–1336.
204. Nieuwdorp, M. Hypercoagulability in the metabolic syndrome / M. Nieuwdorp, E.S. Stroes, J.C. Meijers // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 5, N 2. – P. 155–159.
205. Obesity in prematurely born children and adolescents: follow up in pediatric clinic / T.L. Vasylyeva, A. Barche, S.P. Chennasamudram et al. // *Nutr. J.* – 2013. – Vol. 12, N 1. – P. 150.
206. Overeating styles and adiposity among multiethnic youth / T. Ledoux, K. Watson, J. Baranowski et al. // *Appetite.* – 2011. – Vol. 56, N 1. – P. 71–77.
207. Oza, S. Estimation of daily risk of neonatal death, including the day of birth, in 186 countries in 2013: a vital-registration and modelling-based study / S. Oza, S.N. Cousens, J.E. Lawn // *Lancet Glob. Health.* – 2014. – Vol. 2, N 11. – P. e635–644.
208. Perinatal testosterone contributes to mid-to-post pubertal sex differences in risk for binge eating in male and female rats / K.M. Culbert, E.B. Sinclair, B.A. Hildebrandt et al. // *J. Abnorm. Psychol.* – 2018. – Vol. 127, N 2. – P. 239–250.
209. Pfister, K. Optimizing Growth and Neurocognitive Development While Minimalizing Metabolic Risk in Preterm Infants / K. Pfister, S. Ramel // *Current Pediatrics Reports.* – 2014. – Vol. 2, N 4. – P. 269–275.
210. Pinney, S.E. Metabolic programming, epigenetics, and gestational diabetes mellitus / S.E. Pinney, R.A. Simmons // *Curr. Diab. Rep.* – 2012. – Vol. 12, N 1. – P. 67–74.
211. Placental adaptations to the maternal-fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming / I. Sandovici, K. Hoelle, E. Angiolini, M. Constância // *Reprod. Biomed. Online.* – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 68–89.

212. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients / K. Hotta, T. Funahashi, Y. Arita et al. // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1595–1599.
213. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls / T. McLaughlin, F. Abbasi, C. Lamendola et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 1630–1635.
214. Pregnancy, obstetric, and perinatal health outcomes in eating disorders / M.S. Linna, A. Raevuori, J. Haukka et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 211, N 4. – P. 392.e1–8.
215. Premature birth and insulin resistance in infancy: A prospective cohort study / V. Payal, R. Jora, P. Sharma et al. // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 20, N 4. – P. 497–505.
216. Prematurity may be a risk factor for thyroid dysfunction in childhood / G. Radetti, A. Fanolla, L. Pappalardo, E. Gottardi // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, N 1. – P. 155–159.
217. Preterm birth and random plasma insulin levels at birth and in early childhood / G. Wang, S. Divall, S. Radovick et al. // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311, N 6. – P. 587–596.
218. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review / R. Tinnion, J. Gillone, T. Cheetham, N. Embleton // *Arch. Dis. Child.* – 2014. – Vol. 99, N 4. – P. 362–368.
219. Preterm birth and subsequent risk of type 2 diabetes in black women / T. James-Todd, L. Wise, D. Boggs et al. // *Epidemiology.* – 2014. – Vol. 25, N 6. – P. 805–810.
220. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis / J.R. Parkinson, M.J. Hyde, C. Gale et al. // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131, N 4. – P. e1240–1263.
221. Preterm birth, low birth weight, and risk for esophageal adenocarcinoma / M. Kaijser, O. Akre, S. Cnattingius et al. // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128, N 3. – P. 607–609.
222. Preterm born 9-year-olds have elevated IGF-1 and low prolactin, but levels vary with behavioural and eating disorders / A. Kistner, E. Deschmann, L. Legnevall, M. Vanpee // *Acta Paediatr.* – 2014. – Vol. 103, N 11. – P. 1198–1205.
223. Programming of defective rat pancreatic beta-cell function in offspring from mothers fed a low-protein diet during gestation and the suckling periods / W.E. Heywood, N. Mian, P.J. Milla et al. // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2004. – Vol. 107, N 1. – P. 37–45.
224. Racial disparities in perinatal outcomes and pregnancy spacing among women delaying initiation of childbearing / S.K. Nabukera, M.S. Wingate, J. Owen et al. // *Matern. Child. Health J.* – 2009. – Vol. 13, N 1. – P. 81–89.

225. Raevuori, A. Prenatal and perinatal factors in eating disorders: a descriptive review / A. Raevuori, M.S. Linna, A. Keski-Rahkonen // *Int. J. Eat. Disord.* – 2014. – Vol. 47, N 7. – P. 676–685.
226. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study / J. Leger, C. Levy-Marchal, J. Bloch et al. // *BMJ.* – 1997. – Vol. 315, N 7104. – P. 341–347.
227. Relationship between Birth Weight and Metabolic Status in Obese Adolescents [Electronic resource] / D.J. Hill, H. Prapavessis, J.K. Shoemaker et al. // *ISRN Obes.* – 2013. – Vol. 2013. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3901987>.
228. Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: evidence from the existing literature / L. Laurén, M.R. Järvelin, P. Elliott et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 32, N 5. – P. 862–876.
229. Resting energy expenditure in young adults born preterm – the Helsinki study of very low birth weight adults [Electronic resource] / M. Sipola-Leppanen, P. Hovi, S. Andersson et al. // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, N 3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/21464981>.
230. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births / C. Crump, M.A. Winkleby, K. Sundquist et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 173, N 7. – P. 797–803.
231. Rodríguez-Morán, M. The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children / M. Rodríguez-Morán, L.E. Simental-Mendía, F. Guerrero-Romero // *Acta Paediatr.* – 2017. – Vol. 106, N 6. – P. 979–983.
232. Romero-Martínez, A. Prenatal testosterone of progenitors could be involved in the etiology of both anorexia nervosa and autism spectrum disorders of their offspring / A. Romero-Martínez, L. Moya-Albiol // *Am. J. Hum. Biol.* – 2014. – Vol. 26, N 6. – P. 863–866.
233. Rui, L. Brain regulation of energy balance and body weight / L. Rui // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2013. – Vol. 14, N 4. – P. 387–407.
234. Satiety mechanisms in genetic risk of obesity / C.H. Llewellyn, M. Trzaskowski, C.H. van Jaarsveld et al. // *JAMA Pediatr.* – 2014. – Vol. 168, N 4. – P. 338–344.
235. Savic, I. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation / I. Savic, D.F. Swaab, A. Garcia-Falgueras // *Funct. Neurol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 17–28.
236. Scaglioni, S. Determinants of children's eating behavior / S. Scaglioni, C. Arrizza, F. Vecchi // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 94, N 6 – P. 2006–2011.
237. Schachter, S. *Obese humans and rats. (Psychology Revivals)* / S. Schachter, J. Rodin. – Washington: Erlbaum/Halstead, 1974. – 182 p.

238. Scott, A. Trajectories of problem behaviors from 4 to 23 years in former preterm infants / A. Scott, S.B. Winchester, M.C. Sullivan // *Int. J. Behav. Dev.* – 2018. – Vol. 42, N 2. – P. 237–247.

239. Serum lipid concentrations and growth characteristics in 12-year-old children born small for gestational age / S. Tenhola, A. Martikainen, E. Rahiala et al. // *Pediatr. Res.* – 2000. – Vol. 48, N 5. – P. 623–628.

240. Serum zonulin is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance and severity of anovulation / D. Zhang, L. Zhang, F. Yue et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 172, N 1. – P. 29–36.

241. Siebel, A.L. Can exercise training rescue the adverse cardiometabolic effects of low birth weight and prematurity? / A.L. Siebel, A.L. Carey, B.A. Kingwell // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2012. – Vol. 39, N 11. – P. 944–957.

242. Silva, J.R. Problematic eating behaviors and nutritional status in 7 to 12 yearold Chilean children / J.R. Silva, G. Capurro, M.P. Saumann // *Int. J. Clin. Health Psychol.* – 2013. – Vol. 13, N 1. – P. 32–39.

243. Silva, J.R. Restricción alimentaria y sobrealimentación: Un modelo de la neurociencia afectiva / J.R. Silva // *Rev. Méd. Chile.* – 2008. – Vol. 136. – P. 1336–1342.

244. Simental-Mendía, L.E. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects / L.E. Simental-Mendía, M. Rodríguez-Morán, F. Guerrero-Romero // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2008. – Vol. 6, N 4. – P. 299–304.

245. Sleddens, E.F. Relationship between parental feeding styles and eating behaviours of Dutch children aged 6–7 / E.F. Sleddens, S.P. Kremers, N.K. De Vries // *Appetite.* – 2010. – Vol. 54, N 1. – P. 30–36.

246. Sleddens, E.F. The Children's Eating Behaviour Questionnaire: factorial validity and association with Body Mass Index in Dutch children aged 6–7 / E.F. Sleddens, S.P. Kremers, C. Thijs // *Int. J. Behav. Nutr. Phys.* – 2008. – Vol. 5. – P. 49.

247. Snoek, H.M. Emotional, external, restrained eating and overweight in Dutch adolescents / H.M. Snoek, T. Van Strien, J.M. Janssens // *Scand. J. Psychol.* – 2007. – Vol. 48, N 1. – P. 23–32.

248. Snoek, H.M. Restrain eating and BMI: A longitudinal study among adolescents / H.M. Snoek, T. Van Strien, J.M. Janssens // *Health Psychology.* – 2008. – Vol. 27, N 6. – P. 753–759.

249. Stress, glucocorticoids and liquorice in human pregnancy: programmers of the offspring brain / K. Raikkonen, J.R. Seckl, A.K. Pesonen et al. // *Stress.* – 2011. – Vol. 14. – P. 590–603.

250. Strien Van, T. Perceived parental control of food intake is related to external, restrained and emotional eating in 7–12-year old boys and girls / T. Van Strien, F.G. Bazelier // *Appetite.* – 2007. – Vol. 49, N 3. – P. 618–625.

251. Strien Van, T. The children's DEBQ for assessment of restrained, emotional, and external eating in 7-to 12-year-old children / T. Van Strien, P. Osterveld // *Int. J. Eat. Disord.* – 2008. – Vol. 41, N 1. – P. 72–81.
252. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure / F. de Jong, M.C. Monuteaux, R.M. van Elburg et al. // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59, N 2. – P. 226–234.
253. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response [Electronic resource] / eds. F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. – World Health Organization, 2007. – URL: <http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/challenge-of-obesity-in-the-who-european-region-and-the-strategies-for-response-the>.
254. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior / T. Van Strien, J.E. Frijters, G.P. Bergers et al. // *Int. J. Eating Disord.* – 1986. – Vol. 5, N 2. – P. 295–315.
255. The Great Chinese Famine leads to shorter and overweight females in Chongqing Chinese population after 50 years / Y. Wang, X. Wang, Y. Kong et al. // *Obesity (Silver Spring.)*. – 2010. – Vol. 18, N 3. – P. 588–592.
256. The HOMA and QUICKI indexes and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children / B. García Cuartero, C. García Lacalle, C. Jiménez Lobo et al. // *An. Pediatr. (Barc.)*. – 2007. – Vol. 66, N 5. – P. 481–490.
257. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents [Electronic resource] / G. Alberti, P. Zimmet, F. Kaufman et al. – International Diabetes Federation, 2007. – URL: <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/61:idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html>.
258. The ins and outs of maternal-fetal fatty acid metabolism / R. Bobiński, M. Mikulska // *Acta Biochim. Pol.* – 2015. – Vol. 62, N 3. – P. 499–507.
259. The Link between Fetal Programming, Inflammation, Muscular Strength, and Blood Pressure [Electronic resource] / J. Lopez-Lopez, P. Lopez-Jaramillo, P.A. Camacho et al. // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26491235>.
260. The metabolic syndrome in children and adolescents / P. Zimmet, G. Alberti, F. Kaufman et al. // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369, N 9579. – P. 2059–2061.
261. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp / F. Guerrero-Romero, L.E. Simental-Mendía, M. González-Ortiz et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N 7. – P. 3347–3351.

262. The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children / S.A. Vieira-Ribeiro, P.C. Fonseca, C.S. Andreoli et al. // *J. Pediatr (Rio J.)*. – 2019. – Vol. 95, N 2. – P. 217–223.

263. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity / S. Beck, D. Wojdyla, L. Say et al. // *Bull. World Health Organ.* – 2010. – Vol. 88. – P. 31–38.

264. Tomasik, P.J. GLP-1 as a satiety factor in children with eating disorders / P.J. Tomasik, K. Sztefko, A. Malek // *Horm. Metab. Res.* – 2002. – Vol. 34, N 2. – P. 77–80.

265. Trajectories of Externalizing and Internalizing Behaviors in Preterm Children Admitted to a Neonatal Intensive Care Unit / E.D. Gerstein, A.C. Woodman, C. Burnson et al. // *J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 187. – P. 111–118.

266. Urinary metabolic profiles in early pregnancy are associated with preterm birth and fetal growth restriction in the Rhea mother-child cohort study / L. Maitre, E. Fthenou, T. Athersuch et al. // *BMC Med.* – 2014. – Vol. 12. – P. 110.

267. Validation of the Dutch Eating Behavior Questionnaire for Children (DEBQC) for use with Spanish children / R.M. Baños, A. Cebolla, E. Etchemendy et al. // *Nutr. Hosp.* – 2011. – Vol. 26, N 4. – P. 890–896.

268. Validation of the Dutch Eating Behaviour Questionnaire parent version (DEBQ-P) in the Italian population: a screening tool to detect differences in eating behaviour among obese, overweight and normal-weight preadolescents / R. Caccialanza, D. Nicholls, H. Cena et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 58, N 9. – P. 1217–1222.

269. Validity of triglyceride-glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study / P. Angoorani, R. Heshmat, H.S. Ejtahed et al. // *Eat. Weight Disord.* – 2018. – Vol. 23, N 6. – P. 877–883.

270. Very preterm birth and foetal growth restriction are associated with specific cognitive deficits in children attending mainstream school / H. Kallankari, T. Kaukola, P. Olsén et al. // *Acta Paediatr.* – 2015. – Vol. 104, N 1. – P. 84–90.

271. Widdowson, E.M. Cellular development of some human organs before birth / E.M. Widdowson, D.E. Crabb, R.D. Milner // *Arch. Dis. Child.* – 1972. – Vol. 47, N 254. – P. 652–655.

272. Wingate, M.S. The healthy migrant theory: variations in pregnancy outcomes among US-born migrants / M.S. Wingate, G.R. Alexander // *Soc. Sci. Med.* – 2006. – Vol. 62, N 2. – P. 491–498.

273. Wurtman RJ, Wurtman JJ. Human Obesity. The New York Academy of Sciences, New York, 1987: 499

274. Yajnik, C.S. Fetal programming: maternal nutrition and role of one-carbon metabolism / C.S. Yajnik, U.S. Deshmukh // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2012. – Vol. 13, N 2. – P. 121–127.

275. Yolk hormones influence in ovo chemosensory learning, growth, and feeding behavior in domestic chicks / A. Bertin, M. Meurisse, C. Arnould et al. // *Dev. Psychobiol.* – 2016. – Vol. 58, N 2. – P. 185–197.



## Голландский вопросник пищевого поведения

ФИО \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_

Перед вами ряд вопросов, касающихся вашего поведения, связанного с приёмом пищи. Ответьте на них одним из пяти возможных ответов: Никогда, Редко, Иногда, Часто и Очень Часто, поставив галочку в соответствующем столбце на бланке теста.

Ответы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1. Если ваш вес начинает нарастать, вы едите меньше обычного?					
2. Стараетесь ли вы есть меньше, чем вам хотелось бы во время обычного приёма пищи?					
3. Часто ли вы отказываетесь от еды и питья из-за того, что беспокоитесь о своём весе?					
4. Аккуратно ли вы контролируете количество съеденного?					
5. Выбираете ли вы пищу преднамеренно, чтобы похудеть?					
6. Если вы переели, будете ли вы на следующий день есть меньше?					
7. Стараетесь ли вы есть меньше, чтобы не поправиться?					
8. Часто ли вы стараетесь не есть между обычными приёмами пищи из-за того, что следите за своим весом?					
9. Часто ли вы стараетесь не есть вечером из-за того, что следите за своим весом?					
10. Имеет ли значение ваш вес, когда вы едите?					
11. Возникает ли у вас желание есть, когда вы раздражены?					
12. Возникает ли у вас желание есть, когда вам нечего делать?					
13. Возникает ли у вас желание есть, когда вы подавлены или обескуражены?					
14. Возникает ли у вас желание есть, когда вам одиноко?					
15. Возникает ли у вас желание есть, когда вас кто-либо подвёл?					
16. Возникает ли у вас желание есть, когда вам что-либо препятствует, встаёт на вашем пути, или нарушаются ваши планы, либо что-то не удаётся?					
17. Возникает ли у вас желание есть, когда вы предчувствуете какую-либо неприятность?					
18. Возникает ли у вас желание есть, когда вы встревожены, озабочены или напряжены?					
19. Возникает ли у вас желание есть, когда «всё не так», «всё валится из рук»?					
20. Возникает ли у вас желание есть, когда вы					

испуганы?					
21. Возникает ли у вас желание есть, когда вы разочарованы, когда разрушены ваши надежды?					
22. Возникает ли у вас желание есть, когда вы взволнованы, расстроены?					
23. Возникает ли у вас желание есть, когда вы скучаете, утомлены, беспокойны?					
24. Едите ли вы больше чем обычно, когда еда вкусная?					
25. Если еда хорошо выглядит и хорошо пахнет, едите ли вы больше обычного?					
26. Если вы видите вкусную пищу и чувствуете е запах, едите ли вы больше обычного?					
27. Если у вас есть что-либо вкусное, съедите ли вы это немедленно?					
28. Если бы проходите мимо булочной (кондитерской), хочется ли вам купить что-либо вкусное?					
29. Если вы проходите мимо закусочной или кафе, хочется ли вам купить что-либо вкусное?					
30. Если вы видите, как едят другие, появляется ли у вас желание есть?					
31. Можете ли вы остановиться, если едите что-либо вкусное?					
32. Едите ли вы больше чем обычно в компании (когда едят другие)?					
33. Когда вы готовите пищу, часто ли вы её пробуете?					

В опроснике 33 вопроса, каждый из которых имеет 5 вариантов ответа: «Никогда», «Редко», «Иногда», «Часто» и «Очень часто», которые впоследствии оцениваются по шкале от 1 до 5, за исключением 31-ого пункта, имеющего обратные значения. Количественное значение по шкале равно среднему арифметическому значению баллов по этой шкале. Вопросы 1–10 составляют шкалу эмоциогенного пищевого поведения (10 вопросов), вопросы 11–23 – шкалу экстернального пищевого поведения (13 вопросов), вопросы 24–33 – шкалу ограничительного пищевого поведения (10 вопросов). Нормальными значениями ограничительного, эмоциогенного и экстернального пищевого поведения для людей с нормальным весом составляют 2,4; 1,8 и 2,7 балла, соответственно.

## Клинический пример

Саша М., мальчик 10 лет, родился в 32 нед с массой тела 2090 г, длиной 44 см, от беременности на фоне угрозы прерывания беременности (УПБ), гестоза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), в анамнезе матери одна преждевременно закончившаяся беременность. Воспитывается в неполной семье, социально-бытовые условия удовлетворительные, проживает с мамой и бабушкой. Находился на искусственном вскармливании с рождения, с детства частые острые респираторные заболевания (ОРЗ), инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) и заболевания ЛОР-органов: отиты, синуситы.

Нарастание массы тела отмечалось с 5 лет. На момент исследования: масса тела 55,6 кг, рост 143 см (z-score роста 0,26, перцентиль 64), ИМТ 27,2 (z-score ИМТ 2,98), ОТ 81 см (ОТ >90-го перцентиля), ОБ 94 см, ОТ/ОБ 0,86. Трехкратное измерение АД, в том числе в домашних условиях - АД 130/70 мм рт.ст. (САД >90-го перцентиля), гликемия натощак 4,3 ммоль/л, ТАГ 1,9 ммоль/л, ХС ЛПВП 2,5 ммоль/л.

Выявлено сочетание нарушений пищевого поведения по эмоциогенному (3,3 балла) и экстернальному (2,8 баллов) типам. У матери-ограничительный тип (3,2 балла) нарушения пищевого поведения.

Диагноз метаболического синдрома установлен на основании: абдоминального ожирения 2 степени (ОТ >90-го перцентиля, z-score ИМТ 2,98), наличия артериальной гипертензии (САД >90-го перцентиля) и дислипидемия- уровень ТАГ  $\geq 1,7$  ммоль/л. С учетом наличия метаболических нарушений, осложнений ожирения в виде артериальной гипертензии и дислипидемии, а также высокого риска прогрессирования данных нарушений (на фоне нарушений пищевого поведения у ребенка и матери) - рекомендована госпитализация в отделение детской эндокринологии ОГАУЗ «Детская больница №1» г. Томска для проведения комплексного лечения ребенка, включая и коррекцию пищевого поведения в семье.