

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 4.— С. 51—58.

Контроль за дітьми, народженими малими відповідно до гестаційного віку, до дорослого життя: положення консенсусу міжнародних товариств дитячої ендокринології і товариства дослідження гормону росту

P. E. Clayton, S. Cianfarani, P. Czernichow, G. Johannsson, R. Rapaport and A. Rogol

University of Manchester (P.E.C.), Manchester M13 9PL, United Kingdom; «Tor Vergata» University (S.C.), 00133 Rome, Italy; Robert Debre Hospital (P.C.), 75019 Paris, France; Sahlgrenska University Hospital (G.J.), SE-41345 Gothenburg, Sweden; Mount Sinai School of Medicine (R.R.), New York, New York 10029; and University of Virginia (A.R.), Charlottesville, Virginia 22911

J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;92(3):804-10. Epub 2007 Jan 2.

Перша публікація online – січень 2007 р.

Мета роботи. Низька маса тіла при народженні залишається основною причиною захворюваності та смертності серед немовлят та дітей. Це пов'язано з підвищеним ризиком проблем зі здоров'ям у подальшому житті, зокрема ризиком серцево-судинних захворювань та інсульту. Було скликано нараду, щоб визначити ключові проблеми, з якими стикаються діти, народжені малими щодо гестаційного віку (SGA), та запропонувати стратегії їх моніторингу.

Учасники. Відібрано 42 учасника за їх досвід роботи в акушерстві, пери- та неонатології, педіатрії, дитячій і дорослій ендокринології, епідеміології та фармакології.

Доказовість. Відбувався обмін письмовими матеріалами, вони були проаналізовані, переглянуті та в подальшому стали доступними всім. Це сформувало базу для дискусій на зустрічі. Якщо опубліковані дані не були доступними або адекватними, то дискусія ґрунтувалася на експертних думках.

Процес консенсусу. Кожен набір питань розглядали всі, а потім їх обговорювали на пленарних засіданнях з консенсусом та визначенням невирішених питань. Заяву консенсусу було підготовлено на пленарних засіданнях, а потім відредаговано головами груп та поширено серед учасників.

Висновки. Діагноз SGA має ґрунтуватися на точних антропометричних показниках (маса і довжина тіла та обвід голови). Рекомендовано раннє спостереження в клініках за тими, хто відстає у рості. Оцінка раннього неврологічного розвитку та втручання обґрунтовані для дітей з групи ризику. Ендокринні та метаболічні порушення у SGA-дитини мають місце, але нечасто. Для 10 % дітей з відставанням у рості лікування гормоном росту (ГР) може збільшити лінійний ріст. Раннє призначення ГР для осіб із вираженою затримкою росту (показник зросту $<-2,5$ SD; вік – 2–4 роки) слід проводити у дозі 35–70 мкг/кг маси тіла на добу. Необхідним є тривале спостереження за пацієнтами, котрі отримують лікування. В межах популяції визначається асоціація між низькою масою при народженні, зокрема SGA, і серцево-судинними захворюваннями та інсультом у подальшому житті, але недостатньо доказів, щоб рекомендувати планове спостереження за здоров'ям у всіх дорослих, які народилися SGA, поза нормальною клінічною практикою.

Низька маса при народженні залишається основною причиною захворюваності та смертності в неонатальний період і дитинстві в усьому світі. Народжені малими діти асоціюються з підвищеною смертністю від широкого спектра захворювань, зокрема від ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту. Для SGA-дітей важливо інтегрувати такі дані в їх управління охороною здоров'я. Зустріч проведено в Манчестері (Велика

Британія) в лютому 2006 р. з участю представників Товариства дитячих ендокринологів і Товариства досліджень гормону росту, щоб вивчити поточні дані щодо раннього, середньо- та довгострокового результату в дітей, народжених SGA. У цьому документі коротко викладено основні проблеми охорони здоров'я, запропоновано контроль над SGA-дітьми та визначено теми, які потребують подальшого дослідження.

Визначення

Визначення SGA є непростим завданням. Воно потребує:

1. Точного знання гестаційного віку (в ідеалі того, який ґрунтується на даних ультразвукового дослідження в перший триместр вагітності).

2. Точного вимірювання маси і довжини тіла та обводу голови при народженні та

3. Cut off щодо порівняльних даних відповідної популяції. Цей cut off було змінено на 10-й центиль, 3-й центиль або менше (-2 SD від середнього (~ 2 -й центиль) [3]. Ми рекомендуємо, щоб SGA було визначено як масу тіла та/або довжину тіла менше (-2 SD, оскільки це дасть змогу визначити більшість тих, кому необхідна поточна оцінка зросту.

Надалі немовлят можна класифікувати на SGA за масою тіла, SGA за довжиною або SGA як за масою тіла, так і за довжиною [3]. Крім того, слід визнавати як SGA дітей, котрі мають малий обвід голови. Ця підкласифікація може допомогти зрозуміти механізми формування SGA у новонароджених.

Знання внутрішньоутробних показників зросту дає змогу виявити внутрішньоутробну затримку зросту (ВУЗР) – повільний внутрішньоутробний ріст плода за даними двох ультразвукових вимірювань, що може призвести до появи SGA у дитини. Діти із ВУЗР незалежно від розмірів при народженні можуть потребувати постійного спостереження.

Визначення SGA не враховує фонові чинники, які впливають на ріст (параметри тіла матері, етнічна приналежність і паритет). Ці модифікуючі чинники можуть бути використані для статистичних розрахунків з метою коригування маси тіла при народженні, що збільшує шанс правильно визначити дитину з аномальним ростом плода [4]. Застосування цього методу у тих, хто має незначне обмеження зросту (розмір при народженні між 3-м та 10-м перцентилем) може допомогти виявити патологічний ріст. Немовлята, ідентифіковані таким чином, мають більший ризик перинатальної захворюваності, ніж ідентифіковані завдяки антропометричним вимірюванням. Концепція персоналізованої оцінки індивідуального росту заслуговує на увагу в перинатальний період, але не доведено її значення для виявлення тих, хто схильний до ризику тривалої захворюваності.

Визначення дитини SGA та/або з ВУЗР має важливе значення, оскільки у неї підвищений ризик розвитку перинатальної захворюваності, пов'язаних із цим проблем зі здоров'ям (таких як порушення розвитку нервової системи), стійких низьких темпів росту та метаболічних змін у подальшому житті.

Ранній ріст та розвиток

Зріст

Діти, народжені SGA, у дитинстві нижчого зросту та, досягаючи дорослого віку, мають зріст дорослої людини, який у середньому майже на 1 SD нижче за середній [5, 6]. Типова дитина, народжена SGA, зазнає періоду прискореного лінійного зросту протягом перших 12 міс життя, що призводить до росту вище (-2 SD у майже 90 % випадків. Найбільше надолуження росту відбувається протягом першого року життя і закінчується до 2-річного віку [5, 7]. Ті, хто народилися дуже передчасно і з більшим ступенем затримки росту, особливо зі зменшеною довжиною при народженні, рідше досягають зросту в межах норми, тоді як ті, хто має вищих батьків, вірогідніше досягають нормального дорослого зросту [8]. Надолуження росту може бути неповним у разі синдрому Рассела–Сільвера або ЗМ. Ні циркулюючі концентрації ГР, ІФР-1, ІФР-зв'язувального білка-3, ні пондеральний індекс¹ не дають змоги спрогнозувати подальший ріст [9]. Зв'язок між етіологією затримки росту плода та постнатальними закономірностями росту не чіткий.

Ми рекомендуємо, щоб дитині, яка народилася SGA, проводили вимірювання довжини, маси тіла та обводу голови кожні 3 міс протягом першого року життя та кожні 6 міс у подальшому. В осіб, які не мають значного надолуження росту протягом перших 6 міс життя, або у тих, хто має низький зріст до 2 років, можуть мати місце інші стани, які обмежують ріст. Їх слід ідентифікувати та контролювати.

Недоношена дитина – особливий випадок. Недоношеному із SGA може знадобитись 4 роки і більше, щоб досягти зросту в межах нормального діапазону [10]. Недоношений новонароджений, який відповідає гестаційному віку (AGA), часто повільно росте в перші тижні, і ризик цього збільшується зі зростанням ступеня недоношеності [11]. Такі немовлята маленькі відповідно до очікуваної дати пологів.

Склад тіла

Особи, народжені SGA, мають низьку м'язову масу і можуть мати центральне ожиріння. Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія – це остаточне дослідження, що використовують для оцінки складу тіла. Індекс маси тіла (ІМТ) застосовують з клінічними цілями, але він має обмежене значення при визначенні складу тіла у SGA-дітей, оскільки складно прогнозувати тканини, бідні на жир і достатньо ним забезпечені.

Маса тіла при народженні має слабкий прямо пропорційний зв'язок ІМТ надалі [12], тоді як швидке збільшення маси тіла в грудному віці,

¹ Пондеральний індекс – це міра худорлявості людини, яку розраховують як співвідношення маси тіла і зросту. Він аналогічний індексу маси тіла, але розраховується як маса тіла (кг), поділена на зріст (м) у третьому степені (прим. перекладача).

пов'язане зі збільшенням частоти ожиріння в подальшому [13, 14]. Два систематичні огляди показали, що грудне вигодовування немовлят може захистити від ризику розвитку ожиріння в майбутньому [15, 16]. Однак у жодному із цих оглядів не згадано SGA-дітей. Тим не менш з огляду на ці дані висококалорійне харчування для SGA-немовлят може бути недоцільним.

Неврологічні та інтелектуальні наслідки

У великих обсерваційних дослідженнях когнітивні порушення незалежно асоціюються з малою масою та довжиною тіла при народженні та малим обводом голови порівняно з нормою для гестаційного віку. Ефект помірний, але значущий. Ті, хто не наздоганяє за зростом та/або обводом голови, мають найгірші когнітивні наслідки [17, 18]. Народжені SGA асоціюються зокрема з гіршими когнітивними здібностями до математики та розуміння прочитаного, а також з більш емоційними, поведінковими та гіперактивними порушеннями дефіциту уваги. З огляду на це раннє оцінювання неврологічного розвитку та втручання обгрунтовані для дітей з групи ризику.

Лише тривале грудне вигодовування (24 тиж та більше) може запобігти деяким порушенням інтелекту [19]. Лікування ГР стимулює збільшення обводу голови, особливо у тих, хто мав малий обвід голови при народженні. Існують докази того, що ГР також поліпшує коефіцієнт інтелекту SGA-дітей з низьким зростом, але потрібні додаткові дані [20]. Результати тривалих спостережень для дітей, які народилися SGA, не свідчать про наявність різниці за частотою зайнятості, сімейним станом або задоволеністю життям. Однак такі особи обіймають менше професійних чи управлінських посад і мають значно менший прибуток, ніж особи з нормальними показниками зросту та маси тіла при народженні [21].

Ендокринні наслідки

Внутрішньоутробне ендокринне програмування

Існують експериментальні докази на тваринних моделях наявності внутрішньоутробного програмування росту, збільшення маси тіла, статевого дозрівання, метаболічної та ендокринної функції [22]. Однак у людей докази програмування обмежені [23].

Вісь ГР-ІФР

Вісь ГР-ІФР широко вивчали у SGA-дітей. Класичний дефіцит ГР рідкісний у цій популяції, однак зміни в добовій секреції ГР спостерігали, але вони мають обмежену діагностичну та прогностичну користь [24, 25].

Середній рівень ІФР-1 та ІФР-зв'язувального білка-3 у SGA-дітей знижується приблизно на 1 SD, але діапазон їх рівнів широкий, що вказує на можливу гетерогенність механізмів недостатності зросту — від зменшення утворення ІФР-1 до нечутливості до ІФР-1 [26–28]. Стан осі ГР-ІФР-1 при народженні або в ранній постнатальний період не дає змоги спрогнозувати подальший ріст, і тому вимірювання рівня гормонів у SGA-немовлят не показані при звичайному догляді [9]. Однак дитині з малим зростом та SGA може знадобитися оцінка осі ГР-ІФР-1, якщо швидкість росту постійно знижується і є ознаки дефіциту ГР або виявлено гіпопітуїтаризм. Генетичні відхилення та поліморфізми на осі ГР-ІФР-1 асоціюються з невеликими розмірами при народженні та зниженням постнатального росту. До них належать делеції, точкові мутації, поліморфізми генів ІФР-1 та рецепторів ІФР-1 [29–32]. Однак поточна діагностична користь генетичного аналізу обмежена. Необхідні додаткові дослідження для виявлення інших генів-кандидатів, таких як гени інсуліну та ІФР-2.

Вісь гіпоталамус—гіпофіз—надниркові залози

У тваринних моделях пренатального стресу, недоїдання матері та лікування матері кортикостероїдами потомство при народженні мало низьку масу тіла з базальною та стимульованою гіперактивністю вісі гіпоталамус—гіпофіз—надниркові залози (ГН), а також довічною гіпертензією та непереносимістю глюкози [33, 34]. Дослідження, проведені на людях, свідчать про відсутність тривалого впливу пренатальних глюкокортикоїдів на функцію постнатальної осі ГН. Тому оцінювати вісь ГН у SGA-дитини не рекомендують.

Статеве дозрівання і адренархе

Більшість дітей, народжених SGA, мають нормальний статевий розвиток [35], але деякі дослідження таких хлопчиків і дівчаток свідчать про те, що ріст в період пубертату незначно знижується, у дівчаток менархе виникає на 5–10 міс раніше за норму. Ці аберації можуть зумовити нижчий зріст у дорослому віці [36, 37]. В осіб з раннім статевим дозріванням зазвичай спостерігають швидке прогресування росту через статеве дозрівання, що призводить до втрати дорослого зросту [38, 39]. Варіації в часі настання і прогресуванні статевого дозрівання, виявлені у SGA-дітей, імовірно, пов'язані з багатьма чинниками (етнічна приналежність, основні популяційні тенденції, харчування та інші невідомі впливи).

У SGA-дівчат, які демонструють швидке збільшення маси тіла в ранньому дитинстві, частіше спостерігали передчасне адренархе [40–43]. Статеве дозрівання та менархе у SGA-дівчат із передчасним адренархе можуть відбутися раніше, ніж у AGA-дівчат із передчасним адренархе [44].

Початок адренархе не відрізняється у дітей, народжених SGA, які не наздоганяють за зростом та масою тіла однолітків, від загальної популяції.

Кістковий вік є поганим прогностичним показником термінів статевого дозрівання та кінцевого зросту у SGA-дітей [45]. Його оцінка не рекомендується при рутинному спостереженні.

У хлопчиків, народжених SGA, частіше трапляються гіпоспадія та крипторхізм [46].

Функція яєчників

Немає даних, які б підтверджували дисфункцію яєчників, зниження фертильності або ранню менопаузу у тих, хто народився SGA [47, 48]. Однак у деяких підлітків, які народилися SGA, може бути знижена частота овуляцій, підвищена секреція надниркових та яєчникових андрогенів, надлишок абдомінального жиру (навіть за відсутності ожиріння) та гіперінсулінемія [47, 49]. У молодих жінок з ознаками клінічного надлишку андрогенів рекомендують проводити обстеження за стандартною схемою. Варіабельність частоти синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) у жінок, народжених SGA, може бути зумовлена етнічними і географічними особливостями та різним визначенням синдрому.

Тиреоїдний та кістковий метаболізм

Немає доказів значних змін у тиреоїдній осі [27]. У народжених SGA виявлено зв'язок зі зниженим вмістом мінеральних речовин у кістках та мінеральною щільністю кісток, але цей зв'язок значно зменшується, коли вони досягають дорослого зросту [50]. Мала маса тіла при народженні не є істотним предиктором переломів у дорослих [51].

Метаболічні наслідки

Метаболічний синдром, або синдром інсулінорезистентності, — це сукупність метаболічних порушень, які характеризуються резистентністю до інсуліну/гіперінсулінемією, порушеннями метаболізму глюкози, дисліпідемією, гіпертензією та ожирінням [52]. Немає консенсусу щодо визначення метаболічного синдрому в дитячому віці, як і в дорослому віці.

Хоча ідеальним способом оцінки інсулінорезистентності є гіперінсулінемічно-еуглікемічний клемп, на практиці для моніторингу метаболічних чинників ризику проводять вимірювання артеріального тиску (АТ), ІМТ, вмісту глюкози натще і ліпідів. Вимірювання рівня інсуліну натще не рекомендується через відсутність прийнятих критеріїв для диференціації норми від патології. Не існує загальноприйнятого визначення у дітей нормального складу тіла, але ІМТ — найкращий клінічний замінник. Референтні дані доступні у Міжнародній групі з ожиріння (International Obesity Task Force), Центрі кон-

тролю за захворюваннями США (CDC), а також регіональні дані.

Метаболічний статус народжених SGA у дитячому, підлітковому та юнацькому віці

У дітей, народжених SGA, інсулінорезистентність може виникати вже в перший рік [53], у дітей до початку статевого розвитку — у тих, хто швидко збільшує масу тіла і має ІМТ щонайменше 17 кг/м² [54, 55]. Обмежені дослідження у SGA-підлітків та молодих осіб показали, що опосередковане інсуліном поглинання глюкози у них нижче, ніж в осіб з нормальною масою тіла при народженні [6, 56], тоді як народжені SGA з високим ІМТ у дитячому віці мають підвищений ризик розвитку аномального метаболізму глюкози у дорослому віці [57]. У молодих осіб, які народилися SGA, вища частота метаболічних чинників ризику (2,3 %), ніж у народжених AGA (0,4 %) [58]. Тим не менш загальна частота чинників ризику дуже низька.

Немає доказів того, що цукровий діабет 2 типу, порушення толерантності до глюкози або дисліпідемія трапляються частіше серед дітей, народжених SGA, ніж у нормальній популяції дітей [59]. Існує невеликий вплив SGA на АТ, насамперед систолічний, але немає підвищеного ризику дитячої або підліткової гіпертензії [59, 60].

Хоча у добре сформованих когортах [61–63] є дані відстеження чинників ризику метаболізму від дитинства до дорослого віку, для SGA-дітей таких даних немає. Як і в загальній популяції дітей, ожиріння та прискорене збільшення маси тіла, ймовірно, є основними чинниками ризику. Не відомі ні поширеність SGA у дітей з ожирінням, ні поширеність ожиріння у SGA-дітей.

Визнано, що будь-який ризик метаболічних порушень, пов'язаних із SGA, може бути посилений наявністю інших чинників ризику, таких як збільшення маси тіла, етнічна приналежність та сімейний анамнез. Однак рутинна оцінка метаболічних параметрів не виправдана в усіх дітей, народжених SGA. Ведення SGA-дітей з ожирінням слід проводити відповідно до загальної педіатричної практики, зокрема втручання в спосіб життя.

Ендокринний контроль: ріст та статеве дозрівання

Рекомендують раннє оцінювання низькорослих дітей, народжених SGA. Мають бути скеровані на обстеження діти віком до 2 років, поточна довжина тіла яких нижче ніж (–)2,5 SD. Низькорослі SGA-діти належать до гетерогенної групи за етіологією, тому лікування має передувати намаганням встановити діагноз.

Використання ГР у низькорослих дітей, народжених SGA, досліджували майже 40 років [64–66]. Управління із санітарного нагляду за якістю

Таблиця 1

Використання гормону росту у низькорослих дітей, народжених малими для гестаційного віку

	Показання, затверджене FDA (2001)	Показання, затверджене ЕМЕА (2003)
Вік на початку лікування, роки	2	4
Зріст SDS на старті	Не зазначено	(-) $2,5$ SD
Швидкість росту до початку лікування	Не наздоганяє	< 0 SD за віком
Порівняння із середнім батьківським зростом	Не зазначено	SDS зросту на > 1 SD нижче за середній SDS зросту батьків
Доза, мкг/кг маси тіла на добу	70	35

Примітка. ЕМЕА — Європейське агентство з лікарських засобів; FDA — Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США.

харчових продуктів та медикаментів (Food and Drug Administration (FDA), США) у 2001 р. та Європейське агентство з лікарських засобів (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (ЕМЕА)) у 2003 р. опублікували показання до застосування ГР (табл. 1).

До чинників, пов'язаних з відповіддю на лікування ГР протягом перших 2–3 років, належать вік, зростання показника SD (SDS) на початку лікування, середній батьківський зріст і доза. Середній приріст зросту після 3 років лікування ГР становить 1,2–2,0 SD для доз 35–70 мкг/кг маси тіла на добу. Після початкового ростового стрибка більша частина темпу збільшення росту зберігається до кінцевого дорослого зросту. Фаза підтримувального лікування ГР, імовірно, не залежить від дози [66]. Діти зі встановленим синдромом відповідають на ГР не так добре, як діти із несиндромним SGA [66].

Розбіжності між двома затвердженими показаннями визнаються [67]. Запропоновано, щоб SGA-діти у віці від 2 до 4 років, у яких не відбувається надолуження за ростом, при зрості менше ніж $(-)$ 2,5 SD мали право на лікування ГР. Для SGA-дітей віком понад 4 роки, в яких відсутні докази надолуження за ростом, обговорюється, яким для початку лікування ГР повинен бути cut off SDS зросту: менше ніж $(-)$ 2 або $(-)$ 2,5. Не досягнуто єдиної думки, хоча більшість експертів виступають за початок лікування при SDS зросту менше ніж $(-)$ 2. Запропоновано, щоб початкова доза ГР становила від 35 до 70 мкг/кг маси тіла на добу, причому вищі дози слід застосовувати у дітей з найбільшою затримкою росту.

У більшості низькорослих SGA-дітей, які отримували лікування ГР у дитинстві, статевий розвиток починається вчасно та нормально прогресує [68]. Немає переконливих доказів того, що лікування з додаванням аналога гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ) для пригнічення статевого розвитку пов'язане з додатковим збільшенням зросту.

Має бути позитивна відповідь на лікування ГР (швидкість збільшення SDS $> +0,5$ у перший рік лікування). При неадекватній відповіді рекомен-

дована повторна оцінка з урахуванням комплаєнтності, дози ГР, діагнозу і рішення щодо припинення лікування. У тих, хто має позитивну відповідь на ГР, припинення терапії ГР через 2–3 роки призводить до уповільнення росту і тому не рекомендується [66]. Припинення лікування ГР у підлітковому віці рекомендується при швидкості росту < 2 см/рік.

Визначення рівня ІФР-1 до лікування може мати значення у прогнозуванні чутливості до ГР [69], а у дітей, які отримують ГР, моніторинг вмісту ІФР-1 може бути корисним для оптимізації його дози. В інших випадках слід застосовувати стандартний моніторинг терапії ГР [70]. Деякі синдроми (наприклад, Bloom і Fanconi) можуть асоціюватися з певним ризиком, що може бути протипоказанням до лікування ГР.

Побічні явища, котрі виникають при лікуванні ГР, у цій популяції трапляються не частіше, ніж в інших популяціях. Додаткових проблем із безпечністю не виникало [71]. Невідомо, чи пов'язана терапія ГР SGA-осіб у дитинстві та підлітковому віці з користю або посиленням ризиків (наприклад, метаболічних наслідків) у дорослому житті.

Наслідки у дорослому віці

Існує велика кількість доказів того, що мала маса тіла при народженні асоціюється з широким спектром метаболічних та фізіологічних порушень у подальшому житті [2]. Однак систематичні огляди свідчать про те, що асоціації несильні. Невизначено можливий вплив на здоров'я населення [15, 72]. Обговорення стосується ризиків для населення, а не індивідуального ризику. Більшість даних є похідними від когорт без обмежень для SGA-осіб.

Серцево-судинні та метаболічні наслідки

Більшість доказів існування зв'язку між масою при народженні та подальшими наслідками отримано у спостережних дослідженнях, так що є вірогідність плутанини. Наприклад, погане соціально-економічне становище пов'язане як із меншою масою тіла при народженні, так і з підвищенням

частоти серцево-судинних чинників ризику (наприклад, ожиріння, артеріального тиску та тютюнопаління) в подальшому житті [73, 74].

Повідомлялося про незначний прямо пропорційний зв'язок між масою тіла при народженні та подальшим ІМТ та обводом талії [75]. Типовим є показник зростання ІМТ на 0,6–0,7 кг/м² за кожен 1 кг більшої ваги при народженні [75]. Як повідомляється у систематичному огляді, ризик ожиріння пов'язаний зі швидким збільшенням маси тіла у грудному віці [12].

Також у багатьох дослідженнях повідомлялося про обернено пропорційний зв'язок між масою тіла при народженні, АТ і гіпертонічною хворобою, але загальний показник впливу становив зменшення систолічного АТ на 0,5 мм рт. ст. на кожен 1 кг більшої маси тіла при народженні [72]. Існує мало доказів, що різниця у передчасному годуванні пов'язана з підвищенням АТ у подальшому житті [76].

Що стосується ІХС, то збільшення маси тіла при народженні на 1 кг пов'язане з нижчою на 10–20 % захворюваністю на ІХС (R. Huxley, усне повідомлення). Однак до потенційних інших чинників належать тютюнопаління матері та гіпертензія у батька. Проведений недавно систематичний огляд серцево-судинних захворювань показав, що збільшення маси тіла при народженні на 1 кг пов'язане з меншим на 20 % ризиком розвитку ІХС та інсульту [77].

Повідомлялося, що як малі, так і великі розміри при народженні пов'язані з підвищеним ризиком діабету 2 типу та непереносимістю глюкози [78].

Рак

Не доведено, що мала маса при народженні пов'язана з підвищеним ризиком раку взагалі, за винятком раку яєчок і меншою мірою — раку нирок [79, 80]. Є вагомні докази того, що велика маса тіла при народженні пов'язана з підвищеним ризиком раку. Найкраще задокументовано для раку молочної залози [81, 8].

Міжгенераційні ефекти

Повідомлялося, що жінки (і, можливо, чоловіки), які були SGA при народженні, мають підвищений ризик народження SGA-дитини [83], а також гестозу та гестаційного діабету [83].

З огляду на популяційні дані, немає достатніх доказів користі від особливого нагляду за дорослими, які народилися SGA. Процедури скринінгу на чинники серцево-судинного ризику, раку та остеопорозу мають відповідати сучасній клінічній практиці. Втручання в спосіб життя видаються

настільки ж доречними для цієї групи, як і для широкої популяції.

Відсутні дані щодо тривалого спостереження за дорослими, котрі отримували лікування ГР через низький зріст унаслідок SGA, тому доцільно систематично спостерігати за цією групою.

Висновки

Діагноз SGA має ґрунтуватися на точних антропометричних показниках при народженні (маса і довжина тіла, обвід голови). Ми рекомендуємо раннє спостереження в клініці росту за тими, хто не досягає показників норми. Слід розглянути можливість раннього лікування ГР осіб із значною затримкою росту. Важливо проводити тривале спостереження за всіма, хто отримує ГР. З огляду на когнітивні порушення, про які повідомлялося у деяких дітей, народжених SGA, діти з групи ризику потребують ранньої оцінки розвитку нервової системи та ранньої корекції в разі потреби.

Ендокринні та метаболічні порушення у SGA-дитини визнаються, але немає жодних доказів необхідності проведення рутинного обстеження всіх дітей, які народилися SGA. Ми визнаємо суттєві прогалини у знаннях щодо генезу метаболічного профілю та наслідків у SGA-дітей. Дослідження, котрі використовують геномний, протеомний та/або метаболомічний підхід, імовірно, дадуть змогу виявити чинники ризику, пов'язані з ростом плода та постнатальним періодом, які призводять до інсулінорезистентності та супутніх ускладнень.

Установлено зв'язки на рівні популяції між малою масою тіла при народженні, зокрема у тих, хто народився SGA, ІХС та інсультом у подальшому житті, але немає достатніх доказів, щоб рекомендувати рутинний нагляд за всіма дорослими особами, які народилися SGA, поза межами звичайної клінічної практики.

Скорочення:

AGA — appropriate for gestational age, відповідний гестаційному віку

SDS — шкала стандартного відхилення (SD)

SGA — small for gestational age, малий для гестаційного віку

АТ — артеріальний тиск

ВУЗР — внутрішньоутробна затримка розвитку

ГГН — гіпоталамус—гіпофіз—надниркові залози

ГнРГ — гонадотропін-рилізинг-гормон

ГР — гормон росту

ІМТ — індекс маси тіла

ІФР — інсуліноподібний фактор росту

Підготувала Ю. С. Кавецька

ЛІТЕРАТУРА

- World Health Organization WHO report: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.
- Barker DJ. Mothers, babies, and disease in later life. London: British Medical Journal Publishing Group, 1998.
- Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of the short child born small for gestational age. *Pediatrics*. 2001;111:1253–1261 [CrossRef]
- Gardosi J. Fetal growth: towards an international standard. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:112–114 [CrossRef] [Medline]
- Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995;38:733–739 [Medline].
- Léger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, Collin D, Czernichow P. Reduced final height and indications for early development of insulin resistance in a 20 year old population born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*. 1997;315:341–347 [Abstract/Free Full Text]
- Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res*. 1995;38:267–271 [Medline]
- Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics*. 1998;102:E72.
- Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res*. 1996;40:101–107 [Medline]
- Gibson AT, Carney S, Cavazzoni E, Wales JK. Neonatal and postnatal growth. *Horm Res*. 2000;53(Suppl 1):42–49.
- Wit JM, Finken MJ, Rijkman M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics*. 2006;117:e793–e795.
- Rogers I, EURO-BLCS Study Group. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:755–777 [CrossRef] [Medline]
- Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*. 2005;331:929.
- Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life: a systematic review. *Obes Rev*. 2005;6:143–154 [CrossRef] [Medline]
- Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, Von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity. *Int J Obes*. 2004;28:1247–1256 [CrossRef] [Medline]
- Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey Smith G, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course. *Pediatrics*. 2005;115:1367–1377 [Abstract/Free Full Text]
- Sommerfelt K, Markestad T, Ellertsen B. Neuropsychological performance in low birth weight preschoolers: a population-based, controlled study. *Eur J Pediatr*. 1998;157:53–58 [CrossRef] [Medline]
- Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res*. 2001;50:91–96 [Medline]
- Rao M, Hediger ML, Levine RJ, Naficy AB, Vik T. Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr*. 2002;91:267–274 [CrossRef] [Medline]
- van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Koot HM, Hokken-Koelega AC. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5295–5302 [Abstract/Free Full Text]
- Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *JAMA*. 2000;283:625–632 [Abstract/Free Full Text]
- Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*. 2004;127:515–526 [Abstract/Free Full Text]
- Geremia C, Cianfarani S. Laboratory test and measurements in children born small for gestational age (SGA). *Clin Chim Acta*. 2006;364:113–123 [CrossRef] [Medline]
- de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:621–630 [Medline]
- Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2599–2606 [Abstract]
- Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small for gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res*. 1998;49(Suppl 2):7–13
- Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, Scire G, Spadoni GL, Germani D. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2699–2705 [Abstract/Free Full Text]
- Tenhola S, Halonen P, Jaaskelainen J, Voutilainen R. Serum markers of GH and insulin action in 12-year-old children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:335–340 [Abstract/Free Full Text]
- Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med*. 1996;335:1363–1367 [Free Full Text]
- Abuzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfaffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernausk SD. Intrauterine Growth Retardation (BY3P) Study Group: IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med*. 2003;349:2211–2222 [Abstract/Free Full Text]
- Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, van Duijn CM. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight. *Lancet*. 2002;359:1036–1037 [CrossRef] [Medline]
- Arens N, Johnston L, Hokken-Kolega A. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2720.
- Langley-Evans SC, Gardner DS, Jackson AA. Maternal protein restriction influences the programming of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Nutr*. 1996;126:1578–1585 [Medline]
- Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest*. 1998;101:2174–2181 [Abstract/Free Full Text]
- Preece MA. Puberty in children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 48(Suppl 1):30–32
- Bhargava SK, Ramji S, Srivastava U, Sachdev HP, Kapani V, Datta V, Satyanarayana L. Growth and sexual maturation of low birthweight children: a 14 year follow-up. *Indian Pediatr*. 1995;32:963–970 [Medline]
- Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, Proos L. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol*. 1999;150:747–755 [Abstract/Free Full Text]
- Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational-age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res*. 1998;49(Suppl 2):10–13.
- Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A; Spanish SGA Collaborative Group. Small for Gestational Age. Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:381–388 [Medline]
- Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3558–3662 [Abstract/Free Full Text]
- Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4739–4741 [Abstract/Free Full Text]
- Ong K, Potau N, Petry CJ, Ness AR, Jones R, the ALSPAC Study Team, Honour JW, de Zegher F, Ibáñez L, Dunger DB. Adrenarche is paradoxically modulated by prenatal and postnatal weight gain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;9:2647–2651 [Abstract/Free Full Text]
- Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain and obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90:258–261 [Abstract/Free Full Text]
- Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics*. 2006;117:117–121 [Abstract/Free Full Text]
- Job JC, Rolland A. Histoire naturelle des retards de croissance à début intra-utérin. Croissance pubertaire et taille adulte. *Arch Fr Pediatr*. 1986;43:301–306 [Medline]

46. Hughes IA, Northstone K, Golding J, and the ALSPAC Study Team. Reduced birth weight in boys with hypospadias: an index of androgen dysfunction? *Arch Dis Child Fetal and Neonatal* Ed. 2002;87:F150–F151.
47. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3391–3393[Abstract/Free Full Text]
48. Ibáñez L, Potau N, Enríquez G, Marcos MV, de Zegher F. Hypergonadotropinemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age. *Hum Reprod*.2003;18:1565–1569[Abstract/Free Full Text]
49. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5702–5705[Abstract/Free Full Text]
50. Antoniadou L, MacGregor AJ, Andrew T, Spector TD. Association of birth weight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. *Rheumatology*. 2003;42:791–796[Abstract/Free Full Text]
51. Cooper C, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C, Tuomilehto J, Barker DJ. Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2001;12:623–629[CrossRef][Medline]
52. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112:2735–2752[Free Full Text]
53. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3645–3650[Abstract/Free Full Text]
54. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4657–4661[Abstract/Free Full Text]
55. Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, Gray IP. Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight gain in seven-year old children. *Diabetologia*. 1998;41:1163–1167[CrossRef][Medline]
56. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1401–1406[Abstract/Free Full Text]
57. Murtaugh MA, Jacobs Jr DR, Moran A, Steinberger J, Sinaiko AR. Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care*. 2003;26:187–192[Abstract/Free Full Text]
58. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia*. 2005;48:849–855[CrossRef][Medline]
59. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Sequelae of syndrome X in children born small for gestational age. *Horm Res*. 2004;61:103–107[CrossRef][Medline]
60. Primatesta P, Falaschetti E, Poulter NR. Birth weight and blood pressure in childhood: results from the Health Survey for England. *Hypertension*. 2005;45:75–79[Abstract/Free Full Text]
61. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991;303:1019–1022[Medline]
62. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia*. 1994;37:150–154[CrossRef][Medline]
63. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50–60 years. *BMJ*.1996;312:406–410[Abstract/Free Full Text]
64. Tanner JM, Ham TJ. Low birthweight dwarfism with asymmetry (Silver's syndrome): treatment with human growth hormone. *Arch Dis Child*. 1969;44:231–243[Medline]
65. Lee PA, Blizzard RM, Cheek DB, Holt AB. Growth and body composition in intrauterine growth retardation (BY3P) before and during human growth hormone administration. *Metabolism*. 1974;23:913–919[CrossRef][Medline]
66. de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics*. 2005;115:e458–e462.
67. Chernauek SD. Treatment of short children born small for gestational age: US perspective 2005. *Horm Res*. 2005;64(Suppl 2):63–66.
68. Boonstra V, van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5753–5758[Abstract/Free Full Text]
69. de Zegher F, Du Caju MV, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M, Vanweser K, Malvaux P, Rosenfeld RG. Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1558–1561[Abstract/Free Full Text]
70. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, Hardin DS, Kemp SF, Lawson M, Radovick S, Rosenthal SM, Silverman L, Speiser P. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr*. 2003;143:415–421[CrossRef][Medline]
71. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res*. 2006;65(Suppl 3):153–159.
72. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet*. 2002;360:659–665[CrossRef][Medline]
73. Elford J, Whincup P, Shaper AG. Early life experience and adult cardiovascular disease: longitudinal and case-control studies. *Int J Epidemiol*. 1991;20:833–844[Abstract/Free Full Text]
74. Ben-Shlomo Y, Davey-Smith G. Deprivation in infancy or in adult life: which is more important for mortality risk? *Lancet*. 1991;337:530–534[CrossRef][Medline]
75. Sorensen HT, Sabroe S, Rothman KJ, Gillman MW, Fischer P, Sorensen TIA. Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *BMJ*. 1997;315:1137.
76. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease: the hypothesis revisited. *BMJ*. 1999;319:245–249[Free Full Text]
77. Rich-Edwards J. Epidemiology of the fetal origins of an adult disease: cohort studies of birth weight and cardiovascular disease. In: Langley-Evans SC, ed. *Frontiers in nutritional sciences: fetal nutrition and adult disease*. Cambridge, MA: CAB International Press; 2004, 87–104.
78. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? A systematic review. *Diabet Med*. 2003;20:339–348[CrossRef][Medline]
79. Brown LM, Pottem LM, Hoover RN. Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res*; 1986;46:4812–4816[Abstract/Free Full Text]
80. English PB, Goldberg DE, Wolff C, Smith D. Parental and birth characteristics in relation to testicular cancer risk among males born between 1960 and 1995 in California (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;14:815–825[CrossRef][Medline]
81. Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev*. 2001;23:313–342[Free Full Text]
82. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med*. 2004;351:1619–1626[Abstract/Free Full Text]
83. Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol*. 2004;180:1–16[Abstract]