

К вопросу об оценке нутритивного статуса недоношенных новорожденных детей

К. В. ДАШИЧЕВ, Н. В. ОЛЕНДАРЬ, Т. Г. ПУХОВА, Е. П. СИТНИКОВА

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, Россия

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) играет важную роль в энергетическом балансе организма новорожденного ребенка, связан с запасами белка, что позволяет рассматривать его уровень как индикатор нутритивного статуса.

Цель исследования: изучение значения содержания в крови инсулиноподобного фактора роста 1 и основных нутриентов у недоношенных детей в процессе неонатальной адаптации.

Материалы и методы. У 39 недоношенных новорожденных детей дважды определялось содержание в крови инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и основных показателей нутритивного статуса (далее — исследуемых нутриентов). Среди этих детей выделена 1 группа, в которой отмечен первоначально относительно высокий уровень гормона с последующим его снижением, 2 группу составили дети с противоположной динамикой данного показателя. В течение неонатального периода у детей 1 группы снижалось содержание альбуминов и повышалось с первоначально низких значений содержание глюкозы, тогда как у детей 2 группы эти показатели были относительно стабильны. Во время беременности у матерей новорожденных 1 группы чаще возникали острые или обострения хронических неспецифических инфекционных респираторных и урогенитальных заболеваний, а у матерей новорожденных 2 группы преобладали патологические состояния, обуславливавшие высокий риск хронической гипоксии плода.

Выводы. Динамика уровня ИФР-1 в крови отражает определенные тренды метаболических процессов, формирование которых начинается антенатально и продолжается у преждевременно родившихся детей в периоде новорожденности.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста 1, ИФР-1, недоношенные новорожденные дети, нутритивный статус

About evaluation of nutritive state in premature infants

K. V. Dashichev, N. V. Olendar, T. G. Pukhova, E. P. Sitnikova

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) plays an important role in the energy balance of the newborn baby's body, is associated with protein stores, which allows us to consider its level as an indicator of nutritional status.

Objective: to study the value of insulin-like growth factor 1 and basic nutrients in the blood in premature infants in the process of neonatal adaptation.

Materials and methods. Dynamics blood levels of insulin-like growth factor 1 in premature newborns included two trends: decrease (1 group) and increase (2 group). During a pregnancy most mothers of newborns from 1 group had been nonspecific respiratory and urinary-sexual organs's infectious diseases, in mothers of newborns from 2 group prevailed disorders which carried high risk of fetal hypoxia. During a neonatal period blood levels of albumen of newborns from 1 group decreased and blood levels of glucose increased; blood levels of nutrients in newborns from 2 group did not change.

Conclusions. Dynamics blood levels of insulin-like growth factor 1 in premature newborns are markers of metabolism's processes which were originated in fetal stage and continue in the neonatal period.

Keywords: insulin-like growth factor 1, IGF-1, premature newborns, nutritional status

Для цитирования: К. В. Дашичев, Н. В. Олендарь, Т. Г. Пухова, Е. П. Ситникова. К вопросу об оценке нутритивного статуса недоношенных новорожденных детей. Детские инфекции. 2021; 20(1):23-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-23-27

For citation: K. V. Dashichev, N. V. Olendar, T. G. Pukhova, E. P. Sitnikova. About evaluation of nutritive state in premature infants. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(1):23-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-23-27

Информация об авторах:

Дашичев Кирилл Валерианович (K. Dashichev, PhD, Associate Professor), к.м.н., доцент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет; kirilld82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0082-4005>

Олендарь Наталья Владимировна (N. Olendar, PhD, Associate Professor), к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Ярославский государственный медицинский университет; nolendar@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6443-6549>

Пухова Татьяна Геннадьевна (T. Pukhova, PhD, Associate Professor), к. м.н., доцент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет; pukhovat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0615-5906>

Ситникова Елена Павловна (E. Sitnikova, MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет; sep.med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9025-974X>

До настоящего времени сохраняются сложности исследования нутритивного статуса недоношенных новорожденных детей [1—3]. В этом аспекте важную роль в энергетическом балансе организма новорожденного ребенка играют соматомедины, из которых наиболее активен инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1). Данный гормон принимает участие в метаболизме глюкозы и жиров, играет ключевую роль в поддержании гомеостаза и тесно связан с запасами белка, что позволяет рассматривать уровень гормона как индикатор нутритивного статуса [4—6]. На основе данных литературы можно констатировать, что, в целом, у недоношенных новорожденных детей уровень ИФР-1 ниже, чем у доно-

шенных. Этим авторы объясняют низкие темпы роста новорожденных после преждевременных родов по сравнению с их внутриутробным развитием. В то же время у преждевременно родившихся детей отмечается значительный разброс значений уровня гормона [7, 8]. В большинстве исследований у недоношенных детей анализируются результаты однократного определения уровня ИФР-1, причем нередко для исследования берется лишь пуповинная кровь. В последнем случае уровень гормона может включать, помимо собственной, материнскую и плацентарную фракции, что затрудняет оценку содержания гормона в крови и его клиническую значимость в каждом конкретном случае.

Таблица 1. Характеристика детей при рождении, $M \pm m$
Table 1. Medical parameters of children at birth, $M \pm m$

Показатели/Parameters	Группы детей/Groups	
	1 группа / Group 1	2 группа / Group 2
Гестационный возраст, нед. Gestational age, wk.	31 ± 0,5	32 ± 0,6
Масса тела, г Weight, g	1460 ± 81*	1682 ± 98
Длина тела, см Height, cm	38,7 ± 0,9*	41,6 ± 0,7
Пондеральный индекс, г/см Ponderal index, g/cm	36,9 ± 1,6*	40,7 ± 1,6

* — различие между группами $0,1 < p > 0,05$

Цель исследования: определение характера и взаимосвязи между содержанием в крови ИФР-1 и основных нутриентов у недоношенных детей в процессе неонатальной адаптации.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служили 39 недоношенных новорожденных детей с гестационным возрастом 28—36 недель, с массой тела при рождении 1050 — 2660 г и постнатальным возрастом от 3 до 30 дней, находившихся в областном отделении недоношенных детей г. Ярославля. Новорожденные с тяжелыми заболеваниями в исследование не включались. Дети рождались с оценкой по шкале Апгар 6—7 баллов. Состояние центральной нервной системы у них оценивалось как церебральная ишемия 1—2 степени. В процессе наблюдения состояние детей оценивалось как среднетяжелое. Обследование детей проводилось дважды: в возрасте 3—15 дней и повторно — через 10 дней.

Методы: Клинико-anamnestическое обследование детей в периоде новорожденности проводилось по общепринятой схеме. Параметры физического развития при рождении оценивались по номограммам Фентона. Оценка нутритивного статуса недоношенных детей в периоде новорожденности, помимо анализа весовой кривой, включала результаты исследования содержания в венозной крови ИФР-1, альбумина, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, а также глюкозы с использованием фотометрических и иммуноферментативных тестов. Всего выполнено 78 биохимических исследований крови.

Цифровой материал обрабатывался с помощью программы Statistica V.6 компании Stat Soft, 2001. Достоверность различия показателей между группами оценивалась по t-test критерию и точным методом Фи-

шера, результаты которых верифицировались методом Манн-Уитни. Различие между группами считалось достоверным при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ содержания в крови ИФР-1 у недоношенных детей показал, что величины этих показателей в неонатальном периоде имели значительный разброс: диапазон их значений при первом исследовании составил 1,0 — 48,13 мкг/л, при втором — 3,14—60,3 мкг/л. При повторном исследовании были отмечены изменения уровня ИФР-1 как с повышением, так и со снижением значений. В связи с этим из обследованных детей были выделены две группы. Первую группу составили дети с относительно высоким первоначальным уровнем гормона и последующим его снижением, во вторую группу были включены дети с противоположной динамикой данного показателя (рис. 1).

Содержание в крови ИФР-1 в динамике в обеих группах и между группами при первом и втором исследованиях имело существенное различие ($p < 0,05$). Для выяснения возможных причин разнообразия первоначальных значений уровня ИФР-1 был проведен анализ гестационного этапа развития обследованных детей, который показал, что у многих матерей во время беременности отмечались патологические состояния, но их структура была неодинакова. У детей 1 группы 55% матерей во время беременности перенесли острые формы или обострения хронических воспалительных (локальных) бронхолегочных и урогенитальных заболеваний, у 20% матерей имели место такие патологические состояния, как артериальная гипо- или гипертония, анемия, преэклампсия. У матерей недоношенных детей 2 группы частота аналогичных состояний во время беременности составила 21 и 52% соответственно. Различия частоты

Таблица 2. Содержание макроэлементов в крови у недоношенных детей 1 и 2 групп, $M \pm m$
Table 2. Macronutrient level in the blood of premature infants of groups 1 and 2, $M \pm m$

Содержание в крови Level in blood	1 группа Group 1		2 группа Group 2	
	I	II	I	II
Альбумин, г/л Albumin, g/l	35,1 ± 1,6	32,6 ± 1,5**	35,3 ± 1,1	37,4 ± 1,1
ТГ, ммоль/л Triglyceride, mmol/l	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1
ОХ, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,3	2,9 ± 0,1	3,0 ± 0,1
ЛПВП, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/l	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1
ЛПНП, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/l	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	3,4 ± 0,3**	5,5 ± 1,1***	4,3 ± 0,3	4,7 ± 0,3

* — I и II — первое и второе исследования;
 ** — достоверное различие между группами;
 *** — достоверное изменение в динамике внутри группы

этих состояний внутри групп и между группами были достоверными ($p < 0,05$). При рождении обследованные дети имели следующие характеристики. Гестационный возраст детей обеих групп был практически одинаков, но масса и длина тела при рождении у детей 1 группы имела тенденцию к более низким значениям (табл. 1).

Из двоен в 1 и 2 группах были 6 и 5 детей соответственно. В 1 группе 6 детей имели симптомы задержки внутриутробного развития (ЗВУР) асимметричной формы и двое — симметричной формы, во 2 группе аналогичные состояния отмечены соответственно у 3 и 1 детей ($p > 0,05$). Большинство обследованных новорожденных в первые 7–14 дней получали частичное парентеральное питание, но при втором исследовании все они находились на энтеральном питании специализированными молочными смесями. Содержание в крови макроэлементов у детей обеих групп имело определенные особенности (табл. 2).

Различие первоначального уровня альбуминов между группами было недостоверным, но к окончанию периода наблюдения относительно низкие значения были отмечены у детей 1 группы. В этой же группе начальное значение содержания глюкозы было относительно низким, но затем оно существенно возросло. Различие уровней липидов между группами, а также изменения этих показателей в течение периода наблюдения носили несущественный характер. Таким

образом в 1 группе недоношенных детей отмечена определенная динамика показателей белкового и углеводного обменов, тогда как у детей 2 группы изменения содержания макроэлементов были несущественными.

Постнатальная структурная и функциональная «перестройка» незрелых систем детей, родившихся преждевременно, требует более длительного времени, поэтому уровень ИФР-1, определяемый в ранние сроки после рождения, в большей степени отражает нутритивный статус плода. Кроме того, достаточно широкий диапазон значений содержания в крови гормона, отмеченный при первом исследовании, позво-

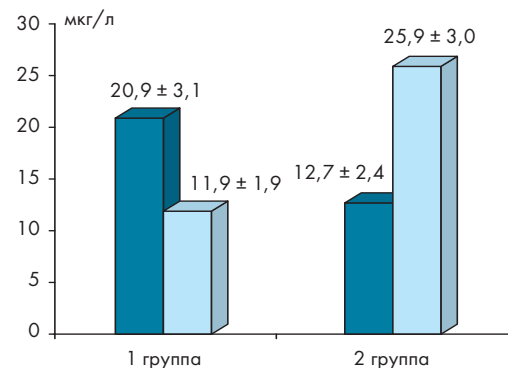


Рисунок 1. Динамика содержания в крови ИФР-1 у недоношенных детей 1 и 2 групп, $M \pm m$
Picture 1. Dynamics of IGF-1 blood content in premature infants of groups 1 and 2, $M \pm m$

ляет предполагать наличие у недоношенных новорожденных различных трендов обмена веществ, сформировавшихся внутриутробно. Результаты повторного определения содержания в крови ИФР-1 в позднем неонатальном периоде позволили выделить две группы недоношенных новорожденных детей с различной динамикой показателя. В группе с первоначально высоким и последующим снижением уровня гормона в течение неонатального периода снижается содержание альбумина, но повышается содержание глюкозы с первоначально относительно низких значений. В группе с противоположной динамикой уровня гормона достоверных изменений содержания в крови макроэлементов практически не отмечено. Согласно концепции Barker et al. в организме плода возможны устойчивые девиации метаболизма под влиянием экзогенных факторов [9, 10]. У большинства обследованных нами недоношенных детей течение беременности матерей осложнялось патологическими состояниями, способными оказывать неблагоприятное влияние на организм плода, в частности, на его нутритивный статус и уровень ИФР-1. В первой группе обследованных нами детей среди неблагоприятных антенатальных факторов у матерей преобладали воспалительные (локальные) заболевания. Считается, что в результате неспецифического действия микробных токсинов и метаболитов из очага инфекции, нарушается функциональное состояние плаценты и трофика плода [11]. Однако необходимо учесть, что длительность активного воспалительного процесса у матерей в наших наблюдениях была сравнительно кратковременной. Относительно высокие первоначальные значения содержания в крови ИФР-1 у новорожденных этой группы свидетельствуют о мобилизации метаболических процессов в антенатальном периоде. В динамике более низкое содержания в крови гормона и альбумина при возрастании уровня глюкозы у этих детей отражают реакцию пластических и энергетических процессов на изменившиеся условия существования при сниженных адаптационных возможностях незрелого организма. Во второй группе детей с относительно низкими первоначальными значениями уровня гормона у матерей во время беременности наиболее часто отмечены неблагоприятные факторы, наличие которых указывает на высокий риск гипоксии плода. Основной причиной последней могло быть снижение фето-плацентарного кровообращения. В подобных условиях весьма вероятно снижение поступления в организм плода нутриентов, а также материнского и плацентарного ИФР-1. Экспериментально показано, что гипоксия вызывает изменения в органах плода, аналогичные недостатку белка [12–16]. Сочетание низкого первоначального уровня в крови ИФР-1 и отсутствия динамики содержания макроэлементов у недоношенных новорожденных детей в

соответствии с концепцией Баркера et al. может быть объяснено возникающим при дефицитных состояниях метаболическим «программированием» и формированием так называемого «экономного» фенотипа, который характеризуется обедненным клеточным составом внутренних и эндокринных органов с «настройкой» регуляторных механизмов (систем) организма на функционирование в условиях сниженного поступления необходимых для жизни нутриентов, минимизируя потребление последних. Подобный фенотип способствует выживанию плода и, по-видимому, ребенка непосредственно после рождения, но проблема заключается в том, что он может сохраняться в течение длительного времени после рождения и ограничивать адаптационные возможности организма в дальнейшем, способствуя возникновению ряда патологических состояний с нарушением метаболических процессов [10]. Повышение уровня в крови ИФР-1 в позднем неонатальном периоде у детей этой группы является признаком «отсроченной» реакции регуляторных систем организма, формируя в дальнейшем риск ожирения [17, 18].

Заключение

В процессе ранней постнатальной адаптации у недоношенных новорожденных детей выделены два варианта динамики содержания в крови ИФР-1 и исследуемых нутриентов. При первом варианте первоначальные значения гормона имели относительно низкие значения с последующим их увеличением, а показатели содержания белков и углеводов изменялись на фоне введения экзогенных нутриентов. При втором варианте содержание гормона имела противоположную динамику, а уровень макроэлементов был относительно стабильным и менее «чувствительным» к питанию, что предполагает наличие формирующегося «экономного» фенотипа. Отмеченные особенности исследованных биохимических показателей у недоношенных новорожденных отражают определенные различия нутритивного статуса, маркером которых может служить динамика содержания в крови ИФР-1.

Литература/References:

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Волгина С.Я., Менделевич В.Д. Недоношенные дети в детстве и отрочестве (медико-психосоциальное исследование). М.: «Информпресс-94»; 2001. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Volgina S.Ya., Mendeleevich V.D. *Premature children in childhood and adolescence (medico-psychosocial research)*. Moscow: Informpress-94; 2001. (In Russ.)]
2. Деметьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И. Выживание глубоко недоношенных детей: Современное состояние проблемы. Педиатрия. 2004; 3:60–6. [Dementieva G.M., Rjumina I.I., Frolova M.I. Nursing of extremely premature infants: Current state of the problem. *Pediatriya*. 2004; 3:60–6. (In Russ.)]

3. Kashyap S., Towers H.M., Sahni R., Ohira-Kist K., Abildskov K., Schulze K.F. Effect of quality of energy on substrate oxidation enterally fed, low-birth weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2001 Sep; 74(3):374–80. doi: 10.1093/ajcn/74.3.374.
4. МакДермотт М. Секреты эндокринологии. 4-е изд., исправ. и дополн. Пер. с англ. М.: Издательство БИНОМ. 2010. [McDermott M. *Endocrine Secrets*, 4th Edition. 2010. (In Russ.)]
5. Larnkjær A., Mølgaard C., Michaelsen Kim F. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012 May; 15(3):285–92. doi: 10.1097/MCO.0b013e328351c472.
6. Le Roith D. The insulin-like growth factor system. *Exp Diabetes Res.* Oct-Dec 2003; 4(4):205-12. doi: 10.1155/EDR.2003.205.
7. Fontana L., Weiss E.P., Villareal D.T., Klein S., Holloszy J.O. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell.* 2008 Oct; 7(5): 681–687. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00417.x
8. Hellstrom A., Ley D., Hansen-Pupp I., Hallberg B., Lofqvist C., van Marter L., van Weissenbruch M., Ramenghi L.A., Beardsall K., Dunger D., Hård A., Smith Lois E.H. Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development. *Acta Paediatrica.* 2016 Jun; 105(6):576-86. doi: 10.1111/apa.13350
9. Нетребенко О.К. Программирование питанием (метаболическое программирование) на ранних этапах развития. *Педиатрия.* 2013; 92(1):84–92. [Netrebenko O.K. Programming nutrition (metabolic programming) at the early stages of development. *Pediatrics.* 2013; 92(1):84–92. (In Russ.)]
10. Barker D.J.P., Eriksson J.G., Forsén T., Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002 Dec; 31(6):1235–9. doi: 10.1093/ije/31.6.1235.
11. Новикова С.В., Туманова В.А., Логутова Л.С., Петрухин В.А. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности. Под ред. В.И. Краснополяского. М.: Медкнига. 2008. [Novikova S.V., Tumanova V.A., Logutova L.S., Petrukhin V.A. *Compensatory mechanisms of fetal development in placental insufficiency.* [edited by] V. I. Krasnopolsky. M.: Medkniga. 2008. (In Russ.)]
12. Кочерова В.В., Щербак В.А. Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста в патогенезе задержки роста плода. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016; 63(1):5–8. [Kocherova V.V., Scherbak V.A. Somatotrophic hormone and insulin-like growth factors in the pathogenesis of fetal growth retardation. *Pacific Medical Journal.* 2016; 63(1):5–8. (In Russ.)]
13. Bowman C.J., Streck R.D., Chapin R.E. Maternal-placental insulin-like growth factor (IGF) signaling and its importance to normal embryo-fetal development. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2010 Aug; 89(4):339–49. doi: 10.1002/bdrb.20249
14. Koutsaki M., Sifakis S., Zaravinos A., Koutroulakis D., Koukoura O., Spandidos D.A. Decreased placental expression of hPGH, IGF-I and IGFBP-1 in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Growth Horm IGF Res.* 2011 Feb; 21(1):31–6. doi: 10.1016/j.ghir.2010.12.002.
15. Whitehead C.L., Walker S.P., Mendis S., Lappas M., Tong S. Quantifying mRNA coding growth genes in the maternal circulation to detect fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Aug; 209(2):133.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2013.04.011.
16. Wyrwoll C.S., Mark P.J., Waddell B.J. Developmental programming of renal glucocorticoid sensitivity and the rennin-angiotensin system. *Hypertension.* 2007 Sep; 50(3):579–84. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.091603.
17. Ben-Shlomo Y., Holly J., McCarthy A., Savage P., Davies D., Smith G.D. Prenatal and postnatal milk supplementation and adult insulin-like growth factor I: longterm follow-up of a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(5):1336–1339. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0908.
18. Нетребенко О. К., Украинцев С. Е., Мельникова И. Ю. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16(5): 399–405. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1804 [Netrebenko O.K., Ukraintsev S.E., Melnikova I.Yu. Obesity in Children: New Prevention Concepts and Approaches. Literature Review. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii=Current Pediatrics.* 2017; 16(5): 399–405. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1804 (In Russ.)]

Статья поступила 12.03.2021

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported