

Перинатальные факторы программирования девиаций физического развития преждевременно родившихся младенцев

К. В. ДАШИЧЕВ, Н. В. ОЛЕНДАРЬ, О. В. КУЛИБИНА,
Е. П. СИТНИКОВА, Т. Л. УСПЕНСКАЯ

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ярославль, Россия

Материалы и методы. Проводился анализ акушерского анамнеза и показателей вариабельности сердечного ритма в неонатальном периоде у преждевременно родившихся детей, имевших отклонения соматометрических показателей от референсных значений в возрасте 12 месяцев. Результаты. Избыточный вследствие различных причин уровень адrenomиметиков, поступавших с материнской кровью, вызывал в организме плода повышение интенсивности метаболизма и ингибирование активности симпатoadреналовых систем. Возникавшее в этих условиях недостаточное обеспечение организма плода и новорожденного энергетическими и пластическими материалами инициировало перинатальное метаболическое программирование девиаций физического развития преждевременно родившихся младенцев.

Ключевые слова: недоношенные дети, физическое развитие, симпатoadреналовые системы

Perinatal programming factors of deviations of physical development of premature infants

K. V. Dashichev, N. V. Olenar, O. V. Kulibina, E. P. Sitnikova, T. L. Uspenskaya

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The analysis of obstetric anamnesis and indicators of heart rate variability in the neonatal period in prematurely born children who had deviations of somatometric parameters from reference values at the age of 12 months was carried out. Excessive due to various reasons, the level of adrenomimetics supplied with maternal blood caused an increase in the intensity of metabolism in the fetal body and inhibition of the activity of sympathoadrenal systems. The insufficient provision of the fetal and newborn organism with energy and plastic materials that arose under these conditions initiated perinatal metabolic programming of deviations in the physical development of prematurely born infants.

Keywords: preterm infants, physical development, sympathoadrenal systems

Для цитирования: Дашичев К.В., Олендарь Н.В., Кулибина О.В., Ситникова Е.П., Успенская Т.Л. Перинатальные факторы программирования девиаций физического развития преждевременно родившихся младенцев. *Детские инфекции*. 2023; 22(3):22-26. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-22-26

For citation: Dashichev K.V., Olenar N.V., Kulibina O.V., Sitnikova E.P., Uspenskaya T.L. Perinatal programming factors of deviations of physical development of premature infants. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):22-26. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-22-26

Информация об авторах:

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

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

Кулибина Ольга Валерьевна (Kulibina O.), к.м.н., доцент кафедры общей гигиены и экологии, Ярославский государственный медицинский университет; kulibinaov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6420-4745>

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

Успенская Татьяна Львовна (Uspenskaya T.), к.м.н., доцент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет; utatiana.l@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3523-5830>

Важное значение в младенческом возрасте преждевременно родившихся детей имеет физическое развитие, поскольку особенности динамики его показателей могут быть предикторами хронических заболеваний в старших возрастных группах. Выявление нарушений физического развития детей в раннем возрасте создает предпосылки для их своевременной коррекции [1, 2]. Исследование влияния этих факторов на физическое развитие в младенческом возрасте в наибольшей степени актуально для преждевременно рождающихся детей, поскольку фетальный этап развития у них в большинстве случаев протекает с негативными влияниями на организм. Изучение роли перинатальных факторов в постнатальном развитии детей стимулировалось выдвиганием концепции метаболического программирования патологии бо-

лее старшего возраста на ранних этапах их развития [3]. Ранее авторы обсуждаемой концепции высказывали предположения о возможной роли симпатического отдела автономной нервной системы в перинатальном метаболическом программировании [4], но конкретные данные на этот счет в литературе отсутствуют.

Цель исследования — выявить особенности антенатального развития и оценить активность субкортикальных симпатoadреналовых систем в неонатальном периоде у преждевременно родившихся младенцев с девиациями соматометрических параметров.

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась последовательно в два этапа. На первом этапе проводилось клинко-биохи-

мическое и клинико-функциональное исследование недоношенных детей (НД), находившихся в областном отделении недоношенных детей г. Ярославля. В клиническое исследование включались новорожденные с гестационным возрастом 28–36 недель и состояние которых оценивалось как среднетяжелое. Исключались из клинических исследований дети с пороками развития, тяжелой сопутствующей патологией нервной системы и внутренних органов инфекционного и другого генеза, с гипо- или гипергликемией и гипербилирубинемией более 170 мкмоль/л на момент исследования. Состояние детей за весь период новорожденности по шкале NTISS оценивалось как среднетяжелое и соответствовало 4–11 баллам (1–2 классы тяжести). Выхаживание недоношенных новорожденных детей осуществлялось в условиях специализированного стационара в соответствии с общепринятыми в РФ протоколами стандартов. Грудное молоко к моменту выписки из стационара получали 9,5% детей с ГВ 28–33 недель и 22% — с ГВ 34–36 недель. На втором этапе у этих детей в возрасте 6 и 12 месяцев по амбулаторным картам проводился анализ соматометрических показателей.

Оценка показателей физического развития недоношенных детей при рождении осуществлялась по номограммам ВОЗ, а в младенческом возрасте — по номограммам ВОЗ с расчетом «корригированного» возраста. Помимо общеклинического обследования в неонатальном периоде дважды проводилось обследование недоношенных новорожденных по скрининг-схеме «Профиль раздражение/угнетение» для оценки функционального состояния ЦНС в баллах [5]. Кроме того, исследовалась вариабельность сердечного ритма (ВСР), для чего дважды методом кратковременной записи регистрировались кардиоритмограммы (КРГ), которые обрабатывались автоматически с помощью диагностической системы «Валента +». В раннем неонатальном периоде недоношенным детям проводились нейросонография и доплеромет-

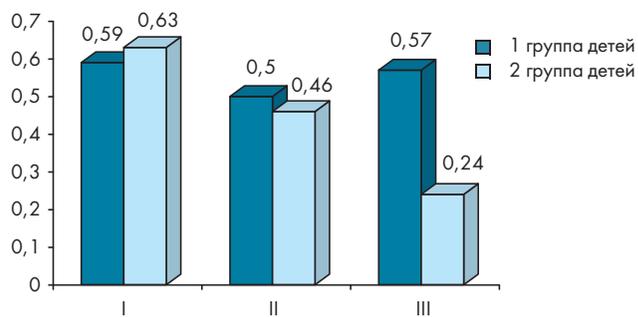


Рисунок 1. Средняя частота неблагоприятных акушерских факторов, баллы. I и II — сведения о повышенном риске хронической и острой гипоксии плода; III — сведения о повышенном риске адреномиметиков на организм плода

Picture 1. Average frequency of adverse obstetric factors, points. I and II — information about the increased risk of chronic and acute fetal hypoxia; III — information about the increased risk of adrenomimetics on the fetus

рия средней мозговой артерии с определением индекса резистентности сосудов головного мозга. Цифровой материал обрабатывался с помощью программы Statistica V.10, достоверность различия показателей между группами оценивалась по t-test критерию и точным методом Фишера, результаты которых верифицировались методом Манн-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Достоверными различие и корреляция считались при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В возрасте 6 и 12 месяцев по амбулаторным картам был проведен анализ соматометрических параметров детей, обследованных в неонатальном периоде. Младенцы, имевшие в возрасте 12 месяцев показатели массы и длины тела с оценками ниже средних или низкие и выше средних или высокие, составили 1 группу. Соответствующие оценки в этой группе были у 35% и 65% детей. Дети, у которых па-

Таблица 1. Характеристики недоношенных новорожденных детей
Table 1. Characteristics of premature infants

Показатели/Parameters		1 группа, % 1 st group, %	2 группа, % 2 nd group, %
Из двоен		18,2	21,3
Пол/ Gender	мужской / male	74,0*	51,0
	женский / female	26,0	49,0
Масса тела при рождении/ Birth weight	≤1500 г / ≤1500 g	34,8	31,1
	>1500 г / >1500 g	65,2	68,9
	ниже средней и низкая / below average and low	13,6	18,1
	выше средней и высокая / above average and high	9,1	0

* — достоверное различие показателей внутри групп ($p < 0,05$)

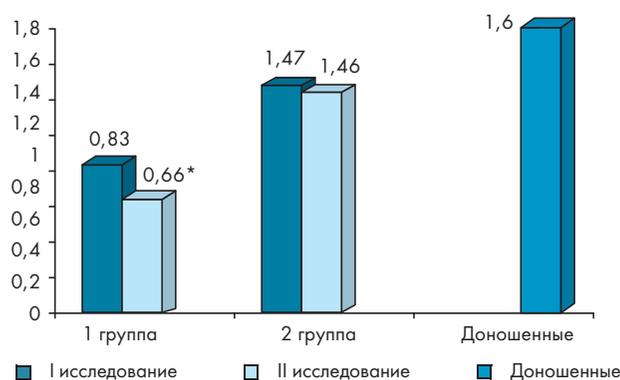


Рисунок 2. Спектральный показатель variability сердечного ритма — коэффициент отношения суммы мощностей медленных волн к мощности быстрых волн (ОМБВ), усл. ед., $M \pm SD$; * — достоверное различие с доношенными

Picture 2. The spectral indicator of heart rate variability is the ratio of the sum of the powers of slow and infraslow waves to the power of fast waves (LF + VLF)/HF, arb. units, $M \pm SD$; * — significant difference with full — term

аметры физического развития совпадали с референсными значениями, были включены во 2 группу.

При анализе акушерского анамнеза матерей каждый признак неблагоприятного течения беременности и родов оценивался в 1 балл, а их сумма пересчитывалась в среднем на одного ребенка (рис. 1).

Были выделены сведения о повышенном риске хронической и острой гипоксии плода [6]. Частота этих признаков в обеих группах была практически одинаковой, но такие сведения как курение матери и угроза преждевременных родов, по поводу чего женщинам назначались токолитические препараты, в 1 группе отмечены существенно чаще ($p < 0,05$). В 1 и 2 группах 22,7 и 23,5% детей родились путем кесарева сечения.

Частота детей из двоен в обеих группах была без существенного различия (табл. 1). В 1 группе недоношенных детей преобладал мужской пол. Доли детей с гестационным возрастом 28—33 и 34—36 недель и с массой тела при рождении менее 1500 и более 1500 г в 1 группе были практически одинаковы.

Диапазон массы тела при рождении в 1 группе составлял 1080—2950 г, во 2 группе — 1050—2660 г. Общие доли детей, имевших при рождении отклонения показателей физического развития от референсных значений, в 1 и 2 группах составили соответственно 22,7 и 18,1% ($p > 0,05$).

Неврологический статус у подавляющего большинства недоношенных новорожденных 1 группы характеризовался синдромом общего угнетения ЦНС, частота которого составила 80 и 34% ($p < 0,05$). При нейросонографии в раннем неонатальном периоде у всех недоношенных новорожденных определялись признаки незрелости головного мозга в виде обедненного рисунка извилин коры и умеренно повышен-

ной эхоплотности перивентрикулярных зон. Значения индекса резистентности артериальных сосудов головного мозга по данным доплерометрии у детей обеих групп не имели существенного различия и составляли ($M \pm SD$) $0,73 \pm 0,07$ и $0,72 \pm 0,05$ условных единиц.

Для характеристики субкортикальных систем, медиаторами которых являются катехоламины, использовался коэффициент ОМБВ, который определялся на основе спектральных параметров ВСР как отношение суммы мощностей медленных и сверхмедленных волн к мощности быстрых волн (ОМБВ) — (LF + VLF)/HF (рис. 2).

Для сравнения служили результаты исследования 20 здоровых доношенных новорожденных, находившихся в учреждении родовспоможения (3 группа). В расчет коэффициента была включена мощность сверхмедленных волн (VLF) на том основании, что её генез связывают с активностью субкортикальных гуморальных систем регуляции гомеостаза [7]. У доношенных и недоношенных новорожденных детей была установлена прямая связь значений этого показателя с нормированной мощностью медленных волн. По данным корреляционного анализа у недоношенных детей в позднем неонатальном периоде имела место тесная прямая связь коэффициента ОМБВ с количественными показателями неврологического статуса [7]. Следовательно, указанный коэффициент отражает реальные процессы, происходящие в ЦНС недоношенных новорожденных. В нашем исследовании у детей 1 группы значения коэффициента ОМБВ в позднем неонатальном периоде устанавливались на минимальных значениях; у детей 2 группы изменения показателя практически отсутствовали.

Обсуждение результатов. Низкие значения коэффициента ОМБВ у детей 1 группы означали гипofункцию субкортикальных симпатoadреналовых систем и снижение их регуляторного и стимулирующего влияния на кору головного мозга [8]. Анализ акушерского анамнеза матерей показал, что в 1 группе они чаще проходили лечение для пролонгирования беременности, первой линией которого является назначение β -адреномиметиков, вызывающих токолитический эффект [9]. Значительная часть матерей в этой группе курили во время беременности. Никотин является симпатомиметиком, стимулирующим у курящих женщин активность хромаффинных клеток надпочечников, и увеличивающим выброс норадреналина в периферических постганглионарных окончаниях СНС [10]. Следует иметь в виду, что симпатомиметическими свойствами обладает также тирамин, содержащийся в продуктах питания, при изготовлении которых используется процесс брожения [11]. В этих случаях в крови беременной женщины повышается уровень адреномиметиков, вследствие чего растет уро-

вень этих агентов и в организме плода. Проникновению соответствующих агентов в головной мозг плода способствует кровоток через фетальные коммуникации, минуя его печень [12]. Известно, что эти гормоны способны вызывать существенные изменения метаболизма, которые характеризуются усилением гликогенолиза и липолиза, увеличением содержания в крови глюкозы, пирувата, свободных жирных кислот и метаболическим ацидозом [13, 14]. Очевидно, что в организме плода избыточное поступление адреномиметиков может вызывать аналогичное повышение интенсивности метаболических процессов и мобилизацию энергетических ресурсов, требующие увеличения доставки необходимых субстратов и адекватной мобилизации гемодинамики. Установлено, что левый желудочек сердца плода функционирует на пике закона Франка-Старлинга, вследствие чего остаточный объем крови в нем отсутствует [15]. Это означает, что механизмом регулирования минутного объема сердца у плода являются, в основном, изменения частоты сердечных сокращений. Под влиянием адреномиметиков ЧСС у плода повышается. Однако известно, что постоянная стимуляция β -адренорецепторов ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток и их десенситизации [16]. Следовательно, при поступлении адреномиметиков в избыточном количестве чувствительность к ним у сердца плода постепенно снижается, приводя к купированию тахикардии и уменьшению кровоснабжения органов. Сочетание повышенной интенсивности метаболизма и несоответствия притока крови к органам обуславливало дефицит нутриентов в организме плода. В одной из экспериментальных работ животные (крысы) в время беременности получали β -адреномиметики и у новорожденных была отмечена низкая масса тела [17].

Избыточный уровень адреномиметиков в организме плода по принципу отрицательной обратной связи способен ингибировать генерирование собственных адренергических медиаторов, снижая, таким образом, активность субкортикальных симпатoadреналовых систем [8]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у детей основной группы подобное состояние этих систем возникло на фетальном этапе развития под влиянием экзогенных адреномиметиков и персистировало в неонатальном периоде. Необходимо также учесть существенную морфологическую незрелость периферического звена симпатической нервной системы, свойственную преждевременно рождающимся детям [18]. Установленная гиподисфункция симпатoadреналовых систем у детей I группы означала отсутствие адекватного стимулирования интенсивности метаболизма, обеспечивающего неонатальную адаптацию, тем самым создавая в организме новорожденных состояние относительно

го недостатка пластических и энергетических материалов.

Заключение

Таким образом, избыточная стимуляция обменных процессов на фетальном этапе под влиянием экзогенных адреномиметиков и недостаточная стимуляция их в неонатальном периоде вследствие низкой активности симпатoadреналовых систем способствуют возникновению дефицита необходимых средств для жизнедеятельности плода и недоношенного новорожденного. Подобная ситуация является императивом для метаболического программирования с формированием экономного фенотипа. Варианты девиаций физического развития преждевременно родившихся младенцев определяются разнообразием эпигенетических механизмов программирования [19].

Литература/References:

1. Дашичев К.В., Олендарь Н.В., Пухова Т.Г., Ситникова Е.П., Успенская Т.Л., Шитова А.С., Леонтьев И.А. Связь нутритивного статуса недоношенных новорожденных с особенностями их физического развития в младенчестве. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 173(1):27–32. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-27-32 [Dashichev K.V., Olendar N.V., Pukhova T.G., Sitnikova E.P., Uspenskaya T.L., Shitova A.S., Leontev I.A. Relationship between the growth in preterm infants and their nutritional state in neonatal period. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologija= Experimental & clinical gastroenterology*. 2020; 173(1):27–32. (In Russ.)]
2. Stephens B.E., Walden R.V., Gargus R.A. et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123:1337–1343.
3. Barker, D. J. P., Forsen, T., Uutela, A., Osmond, C. & Eriksson, J. G. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *Br. Med. J.* 2001; 323:1273–1276.
4. Hales C. N., Barker D. J. P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Int. J. of Epidem.* 2013; 42:1215–1222.
5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 4-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2013. [Palchik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. М.: MEDpress-inform, 2013. (In Russ.)]
6. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности. С.В. Новикова [и др.]; под ред. В.И. Краснополяского. М.: Медкнига, 2008. *Compensatory mechanisms of fetal development in conditions of placental insufficiency*. Novikova S.V. [et al.]. Krasnopol'sky V.I. (Ed). Moscow: Medkniga, 2008. (In Russ.)]
7. Дашичев К.В., Олендарь Н.В., Кулибина О.В., Ситникова Е.П., Виноградова Т.В. К патогенезу синдрома общего угнетения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей. *Детские инфекции*. 2022; 21(1):23–28. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-23-28> [Dashichev K.V., Olendar N.V., Kulibina O.V., Sitnikova E.P., Vinogradova T.V. About pathogenesis of depressive state of central nervous system in premature infants. *Detskiye infektsii=Children infections*. 2022; 21(1):23–28 (In Russ.)]

8. Холл Дж.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Пер.с англ.; Под ред. В.И. Кобрин. М.: Логосфера, 2018. [Hall J.E. Guyton and Hall Textbook of medical physiology, 13th edition. M, 2018. (In Russ.)]
9. Троханова О.В., Гурьев Д.Л., Брянцев М.Д., Гурьева Д.Д., Дылинова Ю.О., Гумукова Ф.Б. Анализ эффективности различных вариантов токолитической терапии. Доктор.Ру. 2017; 13(142)—14(143):37—43. [Trokhanova O.V., Guriev D.L., Bryantsev M.D., Gurieva D.D., Dylinova Yu.O., Gumukova F.B. Analysis of the Effectiveness of Various Tocolytic Therapy Regimens. *Doktor.R.=Doctor.Ru.* 2017; 13(142)—14(143): 37—43. (In Russ.)]
10. Меньшов В.А., Трофимов А.В., Загурская А.В. Никотин в различных системах его доставки и его влияние на вариабельность сердечного ритма. Практическая онкология. 2020; 4(21):327—43. [Menshov V.A., Trofimov A.V., Zagurskaya A.V., Berdnikova N.G., Yablonskaya O.I. Nicotine in various delivery systems of it and its effect on the heart-rate variability. *Prakticheskaya onkologiya=Practical oncology.* 2020; 4(21):327—43. (In Russ.)]
11. Харкевич Д.А. (ред.). Фармакология. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Harkevich D.A. (ed.). *Pharmacology.* M.: GEOTAR-Media, 2017. (In Russ.)]
12. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепехина, В. И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Clinical Pharmacology: National Guidelines. Belousov Y.B., Kukes V. G., Lepakhin V. K., Petrov V. I. (eds.). Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.)]
13. Венгеровский А.И. Фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. [Vengerovsky A.I. *Pharmacology.* Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)]
14. Haji E., Al Mahri, S., Alorajj Y., Malik S.S., Mohammad, S. Functional Characterization of the Obesity-Linked Variant of the β_3 -Adrenergic Receptor. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22, 5721. <https://doi.org/10.3390/ijms22115721>
15. David G. Gardner, Dolores M. Shoback. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Tenth Edition. McGraw Hill Professional, 2017.
16. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Анисимов К.Ю., Сизова Е.Н., Полежаева Т.В., Хлыбова С.В., Морозова М.А, Трухин А.Н., Коротаева Ю.В., Куншин А.А. Механизмы положительной и отрицательной модуляции эффективности активации адренорецепторов и других рецепторов, ассоциированных с G-белком (Обзор литературы). Сообщение 1. Десенситизация и эндогенные сенсibilизаторы рецепторов (ЭСААР, ЭСН1ГР и ЭСМХР). Вестник Уральской медицинской академической науки. 2016; 2:147—169. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-14-2-147-169> [Tsirkin V.I., Nozdrachyov A.D., Anisimov K.Yu., Sizova E.N., Polezhaeva T.V., Khlybova S.V., Morozova M.A., Trukhin A.N., Korotaeva Yu.V., Kunshin A.A. Mechanisms of positive and negative modulation of the efficiency of the activation of adrenoceptors and other receptors associated with g-protein (Review) Communication 1 desensitization and endogenous sensitizers of receptors (ESAAR, ESH1R and ESMChR) *Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki=Journal of Ural Medical Academic Science.* 2016; 2:147—169. (In Russ.)]
17. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [Sidelnikova V.M., Antonov A.G. *Premature birth. A premature infant.* Moscow: GEOTAR-Media, 2006. (In Russ.)]
18. Олендарь Н.В., Шорманов С.В., Дашичев К.В., Кулибина О.В. Сравнительная морфометрическая характеристика нейроцитов шейно-грудных ганглиев у доношенных и недоношенных новорожденных детей. Фундаментальные исследования. 2011; 11—1:78—81. [Olendar N.V., Shormanov S.V., Dashichev K.V., Kulibina O.V. Comparative morphometric characteristics of neurocytes of the cervicohoracic ganglions in full-term and premature infants. *Fundamental'nyye issledovaniya=The Fundamental Researches.* 2011; 11—1:78—81. (In Russ.)]
19. Нетребенко О.К. Программирование питанием (метаболическое программирование) на ранних этапах развития. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2013; 92(1):84—92. [Netrebenko O. K. Programming nutrition (metabolic programming) at the early stages of development. *Pediatrics. Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2013; 92(1):84—92. (In Russ.)]

Статья поступила 21.04.2023

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.