

Нарушения эндокринной системы и метаболизма при задержке внутриутробного развития (ЗВУР).

Кафедра неонатологии и неонатальной реаниматологии СПб ГПМУ

Леваднева М.И.

2019г

По данным экспертов ВОЗ, среди отдаленных последствий неадекватного питания на ранних этапах развития плода/ребенка отмечается повышение риска заболеваний и смерти от них в любом периоде жизни в 4–10 раз . В этой связи категория маловесных к гестационному возрасту детей заслуживает особого внимания со стороны врачей неонатологов, педиатров, нутрициологов.

Hirst J., Villar J., Kennedy S., Bhutta Z. Being born stunted and/or wasted need not be inevitable/International Pediatric Association Newsletter Year 2015. Vol. 10; Issue 1: 9-14.

Отдаленные последствия недостаточности питания в периоде внутриутробного развития

- ▶ В настоящее время доказано, что недостаточное питание в период внутриутробного развития и рождение ребенка с низкой массой тела служат факторами риска развития многих болезней в трудоспособном и пожилом возрасте (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, инсулинорезистентный диабет, ожирение и др.)

(Нетребенко О. К. Младенческие истоки хронических неинфекционных заболеваний: сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания // Педиатрия. 2014. Т. 93, № 5. С. 109-117.)

Отдаленные последствия недостаточности питания в периоде внутриутробного развития

- ▶ Для данной категории людей типично длительное сохранение недостаточности питания, отставание в росте, нарушение памяти, поведения, развитие хронических заболеваний ЖКТ, почек, сердечно-сосудистой системы.
- ▶ Изменения метаболизма и композиции тела у плода (в периоде внутриутробного развития) в последующем негативным образом влияют на репродуктивную функцию, деторождение и повышают риск рождения маловесного потомства.

(Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Суркова Е. Н. Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей. Уч. пос. для врачей. М., 2011. С. 13-14.)

Механизмы формирования последствий задержки внутриутробного развития плода

- ▶ **Центральной идеей связи задержки внутриутробного развития с отдаленными последствиями является «программирование питанием» — широкая концепция, согласно которой стимул или повреждение в критический период раннего развития могут вызвать длительные или пожизненные эффекты.**

(Нетребенко О. К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11 (6): 58-64.)

«Критическими периодами» онтогенеза традиционно считаются: периоды формирования бластоцисты и дифференцировки клеток зародышевых листков, органогенез и тонкая дифференцировка клеток функциональных систем организма. Полагают, что характер родоразрешения, а также развитие ребенка в первые несколько лет жизни существенным образом программируют реализацию предрасположенностей к развитию заболеваний, сформированных внутриутробно.

Barker D.J. In utero programming of chronic disease. Clin Sci (Lond) 1998;95:2:115-128

Механизмы формирования последствий задержки внутриутробного развития плода

- ▶ нарушение внутриутробного питания



- ▶ эпигенетический путь регуляции через экспрессию генов, метаболизм клеток и клеточную пролиферацию



- ▶ нарушение работы рецепторов, транспортных белков, ферментов, факторов роста, связывающих белки.

Одновременно: - формируется измененная направленность сигналов адипоцитов в ответ на поступление нутриентов;

- изменяется активность ферментов, синтез белка, чувствительность рецепторов к гормонам (инсулину, лептину, гормону роста и др.).

По мнению Р. D. Gluckman и соавт., у ребенка, родившегося от неблагоприятно протекавшей беременности, неблагоприятная ситуация после рождения прогнозируется еще в периоде внутриутробного развития.

Gluckman P. D., Hanson M. A., Low F. M. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health // Birth Defects Res. C Embryo Today. 2011; 93: 12-18. DOI: 10.1002/bdrc.20198.

При этом организм выстраивает стратегию подготовки к выживанию, формирует «экономный фенотип» (по теории Р. Баркера): после рождения у этих детей маленький рост, ранний пубертатный период, изменение гормонального статуса, поведения, повышение резистентности к инсулину, склонность к накоплению жировой ткани.

*Barker D. J. The developmental origins of chronic adult disease // Acta Paediatr. 2004; 93 (Suppl.): 26-33.
DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00236.x.*

Последствия изменения питания на ранней стадии развития или путем воздействия на программы роста :

- ▶ Ожирение
- ▶ Изменение артериального давления
- ▶ Изменение метаболизма холестерина
- ▶ Изменение резистентности к инсулину
- ▶ Развитие атеросклероза
- ▶ Изменение состояния костной ткани, иммунной системы
- ▶ Изменение способности к обучению, поведенческие особенности и изменение продолжительности жизни в целом

Barker D.J., Forsen T., Uutela A. et al. Size at birth and resilience to the effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. BMJ 2001;323:7324:1273-1276.

Изменения эндокринной системы.

- ▶ Эндокринная система играет важнейшую роль в регуляции большинства физиологических процессов.
- ▶ Фетальный рост и развитие являются одним из таких процессов, организованным комплексным взаимодействием между окружающей средой, материнской и фетальной сигналинговыми системами.
- ▶ Повреждения материнско-фетальной эндокринной функции вследствие влияния неблагоприятных факторов – важнейший механизм, обуславливающий нарушение пренатального роста и развития.
- ▶ Повреждения эндокринной системы заключаются в изменении гормональной продукции, секреции и биологической активности, а также чувствительности тканей-мишеней. Следовательно, возможны повреждения на различных уровнях, следствием которых являются стойкие нарушения регуляции и активности материнской и фетальной эндокринных систем, а также их взаимодействия.

Lesage J., Blondeau B., Grino M. et al. Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the newborn rat. Endocrinology 2001;142:5:1692-1702.

Связь синдрома ЗВУР с метаболическими и эндокринными заболеваниями

- Связь между низкой МТ при рождении и нарушением углеводного обмена продемонстрирована в ряде исследований у взрослых в Европе, США и Австралии. Распространенность СД2 и НТГ значительно различалась между теми, кто был рожден с низкой МТ <2,54 кг (40%) и теми, кто имел большую МТ при рождении – >4,31 кг (14%).
- Нарушения метаболизма глюкозы выявлялись у детей, рожденных с низкой МТ, уже в школьном возрасте. Так, у 7-летних детей с ЗВУР в ходе стандартного глюкозотолерантного теста на 30-й минуте был отмечен более высокий уровень глюкозы по сравнению с детьми контрольной группы.
- Особенно высокий риск развития СД2 и НТГ зафиксирован у тех, кто имел низкую МТ при рождении и ожирение в зрелом возрасте.

Boney C.M., Verma A., Tucker R., Vohr B.R. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. Pediatrics 2005;115:3:e290-e296.

"Внутриутробное программирование" гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития

- ▶ Уникальное исследование было проведено в Англии, в рамках которого обследованы более 20 тыс. человек, рожденных с 1911 по 1930 г. в нескольких районах страны (Гертфордшир, Престон и Шеффилд), и ретроспективно оценены более 80 тыс. историй болезни лиц, входивших в эту группу. Лица с малой массой тела (МТ) при рождении или малой массой в возрасте 1 года (которая коррелировала с МТ при рождении) были статистически значимо предрасположены к развитию метаболического синдрома.

"Внутриутробное программирование" гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития

- Относительный риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) в обследованной популяции возрастал в 8,2 раза у лиц, имевших МТ в возрасте 1 года ниже 8,1 кг, по сравнению с теми, у кого МТ была 13,3 кг и выше.
- Не менее важным в той же группе обследованных было то, что относительный риск развития метаболического синдрома во взрослой жизни возрастал в 18 раз при уменьшении МТ при рождении от 4,25 до 2,4 кг.
- Нарушения липидного обмена, сопряженные с атерогенным риском, также чаще выявлялись у тех взрослых, которые имели низкую МТ при рождении.
- При обследовании однояйцевых близнецов установлено, что СД2 преобладал в парах с низкой МТ при рождении.

Barker D.J., Hales C.N., Fall C.H. et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (Syndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia 1993;36:1:62-67.

Barker D.J., Forsen T., Eriksson, J.G., Osmond C. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: longitudinal study. J Hypertens 2002;20:10:1951-1956.

Механизмы фетального программирования и заболевания у взрослых

- ▶ *В многочисленных эпидемиологических исследованиях описана сильная взаимосвязь между маркерами ЗВУР (сниженные МТ, окружность головы, окружность живота, диспропорции тела) и повышенным риском развития метаболических заболеваний в последующие взрослые годы.*
- ▶ *Эта взаимосвязь является следствием развивающейся адаптации плода в ответ на неблагоприятные факторы пренатального периода.*
- ▶ *Экспериментальные исследования на животных показали, что данные факторы могут индуцировать стойкие физиологические изменения, которые определяют серьезные риски развития метаболических и сердечно-сосудистых аномалий во взрослой жизни.*

Размеры плода при рождении — не более чем косвенное отражение тех процессов, которые действительно управляют механизмами фетального программирования, а МТ при рождении является лишь неадекватным интегральным показателем внутриутробного роста.

Gluckman P.D., Hanson M.A., Pinal C. The developmental origins of adult disease. Matern Child Nutr 2005;1:3:130-141.

Подходы к питанию детей с задержкой внутриутробного развития, с учетом дискуссионных аспектов

- ▶ Эффективно использовать «окно возможностей», т. е. состояние метаболизма, когда организм испытывает острую нужду в питательных веществах, с целью влияния на состояние здоровья ребенка непосредственно после рождения и в долгосрочной перспективе.
- ▶ Нет никаких сомнений, что «золотым стандартом» вскармливания ребенка первых двух лет (особенно первого года жизни), в т. ч. родившихся с ЗВУР, является грудное молоко.
- ▶ Грудное молоко препятствует развитию ожирения в последующем, так, в 2005 г. Т. Harder и соавт. продемонстрировали «дозозависимый» эффект грудного молока на характер весовой кривой ребенка.
- ▶ На каждый месяц увеличения продолжительности естественного вскармливания риск формирования у ребенка избыточной массы тела снижался на 4%.
- ▶ При невозможности использования грудного молока рекомендуется использование адаптированных заменителей грудного молока, в том числе предназначенных для маловесных (недоношенных) детей.

Harder T., Bergmann R., Kallischnigg G., Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis // Am. J. Epidemiol. 2005; 162: 397-403. DOI: 10.1093/aje/kwi222.

Подходы к питанию детей с задержкой внутриутробного развития, с учетом дискуссионных аспектов

- ▶ До сих пор остается неясным, как интенсивно должны расти новорожденные, особенно недоношенные дети с ЗВУР.
- ▶ Нормативные параметры постнатального увеличения массы тела, роста и окружности головы для них не установлены, а тактика вскармливания недоношенных детей с ЗВУР остается предметом дискуссий.
- ▶ Проблема сохраняющихся низких показателей физического развития у детей с ЗВУР по отношению к сверстникам *не может* быть решена только увеличением дотации питательных веществ, так как ни один из доступных на сегодня питательных субстратов не может нормализовать состояние эндокринной системы и компенсировать нарушенное внутриутробное программирование. Это является одной из причин очень осторожных высказываний в отношении усиленного вскармливания и рациональности обеспечения быстрого «догоняющего роста» у детей с ЗВУР.

Henriksson P., Eriksson B., Forsum E., Löf M. Gestational weight gain according to Institute of Medicine recommendations in relation to infant size and body composition // Pediatr Obes. 2015, Oct; 10 (5): 388-394. DOI: 10.1111/ijpo.276.

Риск развития последствий ЗВУР для детей с низкой массой тела при рождении не так велик до того момента, когда начинается неблагоприятное программирование, т. е. проблему программирует не сам малый вес, а последующий быстрый скачок роста.

Barker D.J., Forsen T., Uutela A. et al. Size at birth and resilience to the effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. BMJ 2001;323:7324:1273-1276.

- *Более высокие массо-ростовые показатели в возрасте 6–18 месяцев у детей, родившихся с низкой массой тела, коррелируют с более высоким уровнем артериального давления в возрасте 30 лет и с более высоким показателем уровня проинсулина в плазме крови в возрасте 13–16 лет, т. е. являются фактором риска развития инсулинорезистентности и диабета 2 типа.*
- *В этой связи тезис о том, что особенно важно предотвратить избыточные прибавки в массе тела после того, как ее дефицит будет восстановлен и данные физического развития сравниваются со средневозрастными, приобретает особую значимость.*
- **С учетом особенностей функционирования ферментных систем, работы ЖКТ, мочевыделительной системы и риска развития в будущем метаболического синдрома, фазу «усиленного питания», вероятно, необходимо исключить из программы питания детей, родившихся с ЗВУР.**

Задача клинициста при работе с детьми, родившимися с низкой массой тела и/или имеющими в анамнезе ЗВУР:

- ▶ **Необходим компромисс между долго- и краткосрочными последствиями быстрого начала роста и понимание того, что подход к планированию питания должен быть индивидуальным, персонифицированным.**



Спасибо за внимание!

