

Оценка содержания аргинина и глутаминовой кислоты в сыворотке крови у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития

Л.В. Кравченко, И.И. Крукиер, А.А. Афонин, М.А. Левкович, С.Б. Бережанская, О.В. Авилова, О.З. Пузикова, Д.И. Созаева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Assessment of the arginine and glutamic acid content in the blood serum of full-term newborns with intrauterine growth retardation

L.V. Kravchenko, I.I. Krukier, A.A. Afonin, M.A. Levkovich, S.B. Berezhanskaya, O.V. Avilova, O.Z. Puzikova, D.I. Sozaeva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Проблема задержки внутриутробного развития актуальна в настоящее время, так как это одна из причин неонатальной заболеваемости и смертности.

Цель исследования. Изучение течения неонатального периода и оценка содержания аргинина и глутаминовой кислоты у доношенных новорожденных в зависимости от степени тяжести задержки внутриутробного развития.

Материалы и методы. Обследованы 78 доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития по гипотрофическому типу. Содержание глутаминовой кислоты и аргинина в сыворотке крови определяли в раннем неонатальном периоде методом капиллярного электрофореза с использованием немодифицированного кварцевого капилляра («Капель-105», «Люмэкс», Санкт-Петербург, Россия).

Результаты. Выявлены маркеры формирования тяжелой степени задержки внутриутробного развития: повышение уровня глутаминовой кислоты и аргинина в сыворотке крови с учетом нарушения мозгового кровотока в раннем неонатальном периоде. Предложена модель прогнозирования сохранения тяжелой степени задержки внутриутробного развития у новорожденных к концу неонатального периода.

Заключение. Предложенные диагностические критерии дают возможность своевременно начинать специфическую терапию, чтобы предотвратить формирование тяжелой задержки внутриутробного развития.

Ключевые слова: новорожденные, задержка внутриутробного развития, аргинин, глутаминовая кислота.

Для цитирования: Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Афонин А.А., Левкович М.А., Бережанская С.Б., Авилова О.В., Пузикова О.З., Созаева Д.И. Оценка содержания аргинина и глутаминовой кислоты в сыворотке крови у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 16–23. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–1–16–23

The problem of intrauterine growth retardation is currently relevant, as it is one of the causes of neonatal morbidity and mortality.

Purpose. To study the course of the neonatal period and evaluate the content of arginine and glutamic acid in full-term newborns depending on the severity of intrauterine growth retardation.

Material and methods. 78 full-term newborns with intrauterine growth retardation according to hypotrophic type were examined. The content of glutamic acid and arginine in blood serum was determined in the early neonatal period by capillary electrophoresis using an unmodified quartz capillary (Kapel-105, Lumeks, St. Petersburg, Russia).

Results. Markers of the formation of a severe degree of intrauterine growth retardation were identified: increased levels of glutamic acid and arginine, taking into account impaired cerebral blood flow in the early neonatal period. A model is proposed for predicting the persistence of a severe degree of intrauterine growth retardation in newborns by the end of the neonatal period.

Conclusion. The proposed diagnostic criteria make it possible to start specific therapy in a timely manner in order to prevent the formation of a severe degree of intrauterine growth retardation.

Key words: newborns, intrauterine growth retardation, arginine, glutamic acid.

For citation: Kravchenko L.V., Krukier I.I., Afonin A.A., Levkovich M.A., Berezhanskaya S.B., Avilova O.V., Puzikova O.Z., Sozaeva D.I. Assessment of the arginine and glutamic acid content in the blood serum of full-term newborns with intrauterine growth retardation. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 16–23 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–1–16–23

Проблема задержки внутриутробного развития актуальна в настоящее время, так как это одна из причин неонатальной заболеваемости и смертности. У новорожденных с задержкой внутриутробного развития антенатально наблюдаются нарушения плацентарной гемодинамики, изменения проницаемости плаценты. После рождения новорожденные с задержкой внутриутробного развития сложнее проходят период адаптации к внеутробной жизни в связи с наличием у них последствий хронической внутриутробной гипоксии, нарушений обмена

веществ и функции желудочно-кишечного тракта. В ряде исследований, выполненных в последние годы, доказано, что у новорожденных с низкой массой тела в последующие периоды жизни формируются дефицит внимания, гиперактивность и депрессивные расстройства, связанные с нарушением нейрогенеза. Доказано при сопоставлении показателей церебральной оксиметрии, что снижение фракционной экстракции кислорода тканями у новорожденных с задержкой внутриутробного развития служит объективным показателем перина-

тального поражения мозга [1–5]. Приведенные данные согласуются с работами других исследователей, доказавших, что как у доношенных, так и у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития в большом проценте случаев на первом году жизни имеются задержка нейроразвития и неврологический дефицит [6–10].

В связи с этим проведены исследования свободных аминокислот (L-аргинина и L-цитруллина) в околоплодных водах у женщин с плацентарной недостаточностью и доказано, что уровень аргинина у них повышен, а цитруллина, наоборот, снижен в среднем в 2 раза по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с физиологическим течением беременности. Аргинин, наряду с такими аминокислотами, как глутамин, глутамат, совместно с глицином регулирует функцию нейронов и участвует в антиоксидантной защите организма, считаясь незаменимой аминокислотой у новорожденных. На основании полученных данных был сделан вывод о возможности использования коэффициента аргинин/цитруллин для прогноза неврологических нарушений у детей раннего возраста, связанных с задержкой развития плода [10].

Известна важная роль аминокислот как незаменимых субстратов в метаболических процессах, биохимических и физиологических реакциях. Центральное место в обмене аминокислот мозга занимает

глутаминовая кислота. Реакция превращения альфа-кетоглутаровой кислоты в глутамат протекает в ткани мозга с большой скоростью. Глутаминовая кислота используется для образования глутатиона, глутамина и гамма-аминомасляной кислоты. Кроме того, глутаминовая кислота играет важную роль в энергетическом обеспечении нервных клеток. Поэтому уменьшение ее содержания способствует понижению уровня энергетического обеспечения нейронов и, соответственно, торможению их специфических функций [11–13].

Изучение фундаментальных биохимических процессов позволит выявить наиболее точные диагностические критерии, характеризующие тяжелую степень задержки внутриутробного развития. Изложенное делает оправданным более углубленное изучение биохимических маркеров, таких как аргинин и глутаминовая кислота.

Цель исследования: изучение течения неонатального периода и оценка содержания аргинина и глутаминовой кислоты у доношенных новорожденных в зависимости от степени тяжести задержки внутриутробного развития.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 78 доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития по гипотрофическому типу. Исследование проведено в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ в соответствии со стандартом МЗ РФ от 29 декабря 1998 г. «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ». При включении в исследование матери всех новорожденных детей подписывали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Критериями включения были доношенность, наличие задержки внутриутробного развития. Критериями отказа от включения служили отсутствие задержки внутриутробного развития, недоношенность, врожденные пороки развития, стигмы дизэмбриогенеза.

У всех новорожденных выявлена асимметричная форма задержки внутриутробного развития. Диагноз задержки внутриутробного развития легкой степени был выставлен при отставании массы тела от должной соответственно 10%, среднетяжелой степени — при отставании массы тела от <10% до 3% от должной и тяжелой степени — в случаях отставания массы тела от должной <3% согласно центильным таблицам. В зависимости от степени задержки внутриутробного развития все новорожденные были разделены на 3 группы: 1-я — 27 (34,6%) новорож-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Кравченко Лариса Вахтанговна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0036-4926
e-mail: larakra@list.ru

Крукиер Ирина Ивановна — д.б.н., вед. науч. сотр. акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4570-6405

Афонин Александр Алексеевич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1078-8391

Левкович Марина Аркадьевна — д.м.н., доц., вед. науч. сотр. отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8047-7148

Бережанская Софья Борисовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5810-3200

Авилова Оксана Владимировна — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5810-3200

Пузикова Олеся Зиновьевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2868-0664

Созаева Диана Исмаиловна — д.м.н., науч. сотр. отдела педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3941-5540
344012 Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

денных с задержкой легкой степени; 2-я — 19 (24,4%) новорожденных с задержкой внутриутробного развития средней тяжести; 3-я — 32 (41%) новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития. Контрольную группу (0) составили 17 здоровых доношенных новорожденных.

Проведен анализ анамнеза у матерей обследуемых новорожденных. Новорожденные поступали в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. У всех новорожденных оценивали антропометрические показатели при рождении в сопоставлении с гестационным возрастом с использованием центильных таблиц. Обследование новорожденного включало оценку состояния при поступлении с учетом особенностей неврологического статуса. Все пациенты были осмотрены неврологом на 1-й неделе жизни. Для оценки мозгового кровотока использовали доплерографию среднечеребрных артерий головного мозга и базальных вен Розенталя, которую проводили с помощью ультразвукового аппарата Aloca-SSD-1400 (Япония), снабженного доплеровским блоком пульсирующей волны с микроконвексным датчиком частотой 5 МГц, а также с помощью аппарата MultiDop^rT2 версия DWL2.55a (DWL Elektronische System GmbH, Германия).

У всех новорожденных при поступлении проведено определение глутаминовой кислоты и аргинина в сыворотке крови методом капиллярного электрофореза с использованием немодифицированного кварцевого капилляра («Капель-105», «Люмэкс», Санкт-Петербург, Россия). Материалом для исследования служила периферическая кровь.

Статистическая обработка данных. В связи с тем, что многие биологические характеристики не подчиняются закону нормального распределения в качестве дескриптивных статистик, наиболее часто используется медиана и межквартильный размах, непараметрический коэффициент [14, 15]. Применяли процедуры описательной статистики, с помощью которых оценивали значения медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Обработку исходных признаков осуществляли с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 13.5, EXCEL 2019, IBM SPSS 27.0.0.1. В целях сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок с поправкой Бонферрони. Для нахождения решающих правил с помощью пакета SPSS применяли алгоритм TREE (дерева классификации). Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной

группе, и показатель относительного риска (ОР), отражающий, во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода в отсутствие фактора риска. Показатель ОШ рассчитывали исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ). Исходя из полученных данных значимость взаимосвязи исхода и фактора считали доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за единицу [13–15].

Результаты и обсуждение

При анализе особенностей течения беременности у матерей новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития выявлены ведущие перинатальные факторы (табл. 1). Установлено, что почти с одинаковой частотой во всех группах встречались такие патологии, как угроза прерывания, кольпит, эндометрит, вагинит, токсокоз, нарушение маточно-плацентарного кровотока, острая респираторно-вирусная инфекция. Употребление алкоголя, курение, анемия, фетоплацентарная недостаточность, статистически более значимо встречались у новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития по сравнению с другими группами пациентов.

Представляет интерес наличие четкой взаимосвязи между оценкой по шкале Апгар при рождении с тяжестью задержки внутриутробного развития у новорожденных обследованных групп (табл. 2). При этом установлено, что в группе детей с тяжелой формой задержки внутриутробного развития отмечались наиболее низкие ее оценки по шкале Апгар.

При оценке клинических данных на 1-м месяце у всех детей выявлена группа признаков (бледность и иктеричность кожи, «мраморный» рисунок кожи, одышка, систолический шум в сердце, спленомегалия, гепатомегалия), частота которых в группах не различалась (табл. 3). В то же время клиническая картина заболевания имела особенность, характерную только для новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития. У них достоверно чаще, чем у новорожденных с легкой и среднетяжелой степенью задержки внутриутробного развития, встречался такой симптом, как сниженный тургор кожи ($p < 0,0003$).

При оценке неврологического статуса в раннем неонатальном периоде гипертенус мышц конечностей и синдром возбуждения у новорожденных 1-й и 2-й групп выявлялись значительно чаще, чем в 3-й группе, в которой данный симптом не зарегистрирован (табл. 4). С высокой частотой отмечалось выявление флексорной позы у новорожденных 1-й группы по сравнению с пациентами 3-й группы. К особенностям неврологической симптоматики новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития, достоверно отличавшим их от новорожден-

Таблица 1. Особенности течения беременности и родов у матерей новорожденных с задержкой внутриутробного развития
 Table 1. Features of the course of pregnancy and childbirth in mothers of newborns with a delay of intrauterine development

Параметр	1-я группа (n=27)	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=32)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Неразвивающаяся беременность	4	3	2	0,627	0,257	0,262
Маловодие	3	2	4	0,667	0,597	0,604
Многоводие	4	3	1	0,620	0,128	0,124
Угроза прерывания	20	8	16	0,03	0,052	0,400
Фетоплацентарная недостаточность	12	6	20	0,216	0,130	0,032
Анемия	0	9	22	0,052	0,0000007	0,112
Преждевременное созревание плаценты	3	0	4	0,440	0,597	0,079
Кесарево сечение	8	6	12	0,57	0,360	0,453
Пиелонефрит	0	3	5	0,064	0,040	0,400
Эндометрит	3	2	6	0,667	0,330	0,360
Аднексит	1	0	1	0,587	0,710	0,627
Вагинит	5	1	3	0,195	0,260	0,520
Кольпит	10	10	17	0,227	0,260	0,600
Вредные привычки отца	15	9	20	0,402	0,331	0,223
Курение матери	8	3	13	0,234	0,273	0,050
Употребление алкоголя матерью	3	0	9	0,193	0,097	0,007
Хронический тонзиллит	1	3	0	0,184	0,458	0,047
Сахарный диабет	2	0	1	0,333	0,453	0,628
Гестационный диабет	2	1	1	0,333	0,453	0,610
Коагулопатия	1	1	3	0,587	0,373	0,521
Токсикоз	5	6	8	0,250	0,390	0,422
Гестоз	1	1	4	0,661	0,234	0,377
Нарушение маточно-плацентарного кровотока	6	3	9	0,441	0,415	0,258
Острая респираторно-вирусная инфекция	3	6	6	0,090	0,330	0,239
Инфекция урогенительного тракта	0	1	3	0,422	0,153	0,521
Преждевременное излитие околоплодных вод	2	1	4	0,632	0,421	0,376
Слабость родовой деятельности	0	1	1	0,413	0,542	0,610
Стремительные роды	0	0	1	1,0	0,542	0,627

ных с легкой и среднетяжелой степенью задержки, следует отнести гипотонию мышц, снижение сухожильных рефлексов, выявление слабой реакции на свет и звук, снижение рефлексов орально-спинальных автоматизмов, синдром угнетения.

В связи с тем, что абсолютное большинство детей во всех группах имели перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, был проведен анализ церебральной гемодинамики, оцениваемой по индексу резистентности в средней мозговой артерии и систолической линейной скорости кровотока в базальной вене Розенталя (табл. 5). Согласно результатам транскраниальной доплерографии нарушение мозгового кровотока в той или иной степени выявлено во всех группах обследованных детей, статистически значимо отличаясь от значений контрольной группы новорожденных.

У детей исследуемых групп статистически значимых межгрупповых изменений показателя индекса резистентности в правой среднемозговой артерии по мере нарастания гипотрофии не выявлено. В то же время индекс резистентности в среднемозговой артерии значительно превышал контрольные значения. Это свидетельствует о снижении интенсивности кровотока на фоне повышения параметров периферического сосудистого сопротивления, что может приводить к возникновению ишемии перивентрикулярных зон.

Уровни глутаминовой кислоты и аргинина в сыворотке крови между группами, выявленные в ходе исследования, представлены в табл. 6. При тяжелой степени задержки внутриутробного развития содержание аргинина в сыворотке крови было статистически значимо выше, чем при средне-

Таблица 2. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте у новорожденных с задержкой внутриутробного развития
Table 2. Apgar score at 1 minute in newborns with intrauterine growth retardation

Оценка по шкале Апгар, баллы	1-я группа (n=27)	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=32)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
7–9	26	17	6	0,367	0,0000001	0,0000008
4–6	1	2	24	0,368	0,0000001	0,0000002
Менее 4	0	0	2	1,0	0,289	0,389

Таблица 3. Число случаев развития клинических симптомов у детей с задержкой внутриутробного развития на первом месяце жизни

Table 3. Frequency of clinical symptoms in children with intrauterine growth retardation in the first month of life

Параметр	1-я группа (n=27)	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=32)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Бледность кожи	7	4	14	0,492	0,124	0,279
«Мраморный» рисунок кожи	15	9	22	0,402	0,29	0,11
Иктеричность кожи	10	10	9	0,227	0,326	0,074
Сниженный тургор кожи	5	8	21	0,078	0,0003	0,089
Одышка	2	2	4	0,551	0,421	0,604
Систолический шум в сердце	3	3	2	0,484	0,418	0,262
Спленомегалия	2	0	1	0,339	0,645	0,627
Гепатомегалия	1	1	2	0,660	0,565	0,697

Таблица 4. Число случаев выявления основных неврологических симптомов и синдромов на 1-м месяце жизни у новорожденных с задержкой внутриутробного развития

Table 4. Frequency of the main neurological symptoms and syndromes in children with intrauterine growth retardation in the first month of life

Параметр	1-я группа (n=27)	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=32)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Нейрогенная кривошея	5	2	5	0,380	0,518	0,475
Мышечная дистония	12	8	17	0,558	0,345	0,319
Гипертонус мышц	7	4	0	0,492	0,0026	0,016
Гипотонус мышц	7	6	24	0,462	0,00019	0,0029
Тремор конечностей	6	3	6	0,440	0,517	0,553
Снижение сухожильных рефлексов.	6	6	24	0,353	0,000058	0,0029
Флексорная поза	14	6	6	0,144	0,0079	0,239
Слабая реакция на свет и звук	6	7	24	0,225	0,000058	0,008
Нистагм	2	3	6	0,260	0,189	0,553
Снижение рефлексов орально-спинальных автоматизмов	7	7	24	0,319	0,00018	0,008
Синдром пирамидной недостаточности	0	0	3	1,0	0,152	0,238
Синдром возбуждения	6	5	1	0,507	0,030	0,021
Синдром угнетения	8	6	22	0,570	0,0029	0,011
Вегето-висцеральный синдром	15	8	23	0,275	0,151	0,036

тяжелой и легкой степенях, у обследованных новорожденных. При этом различия с контрольной группой были статистически значимыми.

Повышение аргинина у новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития с учетом выявленных изменений скорости венозного оттока по правой вене Розенталя при доплере-

рографии можно объяснить его влиянием как предшественника оксида азота на повышение кровотока на уровне микрососудистого русла в условиях гипоксии при задержке внутриутробного развития.

Содержание глутаминовой кислоты во всех группах было выше, чем в контрольной. При этом самые высокие ее уровни зарегистрированы в группе ново-

рожденных с легкой степенью задержки внутриутробного развития.

У 24 (75%) новорожденных 3-й группы к концу неонатального периода сохранялась тяжелая степень задержки внутриутробного развития. С целью совершенствования оказания медицинской помощи новорожденным с задержкой внутриутробного развития нами предложена модель прогнозирования сохранения задержки развития тяжелой степени у новорожденных к концу неонатального периода. Проведен сравнительный анализ влияния на развитие тяжелой степени задержки внутриутробного развития у новорожденных изучаемых в совокупности биохимических параметров, а именно глутаминовой кислоты и аргинина, которые рассматриваются как независимые переменные. Важность влияния указанных независимых переменных у данного контингента новорожденных составила 100 и 39,4% соответственно. С помощью метода «деревья классификации» получены системы неравенств, последовательное применение которых позволяет выделить из входного потока больных только новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития. Это дало возможность сформулировать диагностическое правило: «В случае выполнения одного из следующих неравенств:

если $8,95 \text{ мкг/мл} < \text{глутаминовая кислота} \leq 9,15 \text{ мкг/мл}$

или если $\text{глутаминовая кислота} > 11,61 \text{ мкг/мл}$ и $\text{аргинин} \leq 1,515 \text{ мкг/мл}$,

или если $\text{глутаминовая кислота} > 38,50 \text{ мкг/мл}$ и $\text{аргинин} > 1,97 \text{ мкг/мл}$,

то прогнозируем сохранение тяжелой степени задержки внутриутробного развития к концу неона-

тального периода (чувствительность 78,8%; специфичность 87,4%)».

Все изложенное позволяет сделать вывод, что наиболее часто встречающейся патологией у матерей новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития являлись анемия и фетоплацентарная недостаточность. Неонатальный период у большинства новорожденных с задержкой внутриутробного развития тяжелой степени характеризовался сохранением низкой массы тела, нарушением адаптации, наличием сочетанной патологии, из которой наиболее часто встречалось перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.

Полученные нами результаты согласуются с данными, представленными в других исследованиях, указывающими на связь задержки внутриутробного развития, в том числе на фоне цитомегаловирусной инфекции, с наличием хронической плацентарной недостаточности, при которой плацента не в состоянии адекватно удовлетворить потребности растущего плода в кислороде и питательных веществах [16–18].

В данном исследовании доказано статистически значимое увеличение скорости венозного оттока при доплерографическом исследовании головного мозга у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Сопоставление клинического состояния новорожденных, полученных доплерографических данных с выраженностью выявленных метаболических изменений в виде статистически значимого повышения содержания аргинина и глутаминовой кислоты в сыворотке крови подтвердило их взаимосвязь. Выявленная 100%-я статистическая значимость уровня глутаминовой кислоты в прогнозе сохранения тяжелой степени задержки внутриутробного раз-

Таблица 5. Параметры доплерографии у новорожденных с разной степенью задержкой внутриутробного развития
Table 5. Doppler parameters in newborns with intrauterine growth retardation

Параметр	1-я группа (n=27)	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=32)	Контрольная группа (n=17)	Межгрупповые различия по группе больных (критерий Краскела–Уоллиса)
Скорости венозного оттока по правой вене Розенталя, см/с	16,00* [15,00; 17,00]	16,00* [10,0; 17,00]	17,00* [16,0; 18,0]	8,0 [7,0; 9,0]	0,039
Индекс резистентности в правой среднемозговой артерии	0,78* [0,77; 0,79]	0,78* [0,77; 0,78]	0,78* [0,77; 0,78]	0,66 [0,66; 0,67]	0,424

Примечание. Данные представлены в виде: медиана [Q1; Q3]. * — различия между группами больных и контрольной группой статистически значимы ($p < 0,0001$).

Таблица 6. Уровни аргинина и глутаминовой кислоты у новорожденных с задержкой внутриутробного развития
Table 6. Indicators of arginine and glutamic acid in newborns with intrauterine growth retardation

Биохимический показатель, мкг/мл	1-я группа (n=27)	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=32)	Контрольная группа (n=17)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Аргинин	3,22* [2,29; 13,38]	1,93* [1,93; 9,09]	4,40* [4,40; 9,68]	3,80 [3,49; 6,65]	1,0	0,046	0,022
Глутаминовая кислота	29,51* [21,04; 35,03]	12,91* [12,70; 19,97]	9,05* [9,05; 27,41]	7,68 [7,04; 9,05]	1,0	0,043	0,040

Примечание. Данные представлены в виде: медиана [Q1; Q3]. * — различия между группами больных и контрольной группой статистически значимы ($p < 0,003$).

вития у новорожденных к концу неонатального периода объясняется важной ролью этой аминокислоты как энергетического субстрата в нервных клетках за счет участия в процессах окислительного дезаминирования, иммунных реакциях [11].

Заключение

Ведущими факторами в формировании тяжелой степени задержки внутриутробного развития у новорожденных служили такие осложнения гестации, как анемия и фетоплацентарная недостаточность.

Установлено, что у новорожденных с задержкой внутриутробного развития достоверно увеличен венозный кровоток по правой вене Розенталя в зависимости от степени тяжести задержки.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Евсюкова И.И., Ковальчук-Ковалевская О.В., Зверева Н.А., Гурьева Н.Г., Величко Т.А. Церебральная оксиметрия как метод диагностики перинатального поражения мозга у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Неонатология: новости, мнения, обучение 2020; 8(1): 9–14. [Evsyukova I.I., Kovalchuk-Kovalevskaya O.V., Zvereva N.A., Guryeva N.G., Velichko T.A. Cerebral oximetry as a method for diagnosing perinatal brain damage in newborns with intrauterine growth retardation. Neonatlogiya: novosti, mneniya, obucheniye 2020; 8(1): 9–14. (in Russ.)] DOI: 10.33029/2308–2402–2020–8–1–9–14
2. Wang Yu., Fu W., Liu J. Neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: adverse effects and interventions. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29(4): 660–668. DOI: 10.3109/14767058.2015.1015417
3. Hartkopf J., Schlegel F., Keune J., Wiechers C., Pauluschke-Froehlich J., Weiss M. et al. Impact of intrauterine growth restriction on cognitive and motor development at 2 years of age. Front Physiol 2018; 9: 1278. DOI: 10.3389/fphys.2018.01278
4. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. Clin Med Insights Pediatr 2016; 10: 67–83. DOI: 10.4137/CMPed.S40070
5. Eriksson L., Haglund B., Odland V., Altman M., Ewald U., Kjelner H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. Acta Paediatr 2015; 104(3): 259–263. DOI: 10.1111/apa.12888
6. Юдицкий А.Д., Коваленко Т.В., Петрова И.Н. Особенности перинатального периода у новорожденных различного гестационного возраста с задержкой внутриутробного развития. Пермский медицинский журнал. 2019; XXXVI(4): 21–26. [Yuditsky A.D., Kovalenko T.V., Petrova I.N. Features of the perinatal period in newborns of different gestational age with intrauterine growth retardation. Permskiy meditsinskiy zhurnal 2019; XXXVI(4): 21–26. (in Russ.)] DOI: 10.17816/pmj36421–26
7. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. Clinical Medicine Insights: Pediatrics 2016; 10: 67–83. DOI: 10.4137/CMPed.S40070
8. Тимофеева Л.А., Рюмина И.И., Ионов О.В., Дегтярева А.В., Зубков В.В., Кан Н.Е. Особенности неонатальной адаптации и постнатального развития детей, родившихся на сроке гестации 34 0/7 — 36 6/7 недель. Акушерство и гинекология 2017; 1: 72–76 [Timofeeva L.A., Ryumina I.I., Ionov O.V., Degtyareva A.V., Zubkov V.V., Kan N.E. Features of neonatal adaptation and postnatal development of children born at a gestational age of 34 0/7 — 36 6/7 weeks. Akusherstvo i ginekologiya 2017; 1: 72–76. (in Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2017.1.72–6
9. Bruno C.L., Bengani S., Gomes W.A., Brewer M., Vega M., Xie X. et al. MRI differences associated with intra uterine growth restriction in preterm infants. Neonatology 2017; 111(4): 317–323. DOI: 10.1159/000453576
10. Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Левкович М.А., Друккер Н.А., Никашина А.А. Значение уровня аргинина и цитрулина околоплодных вод в прогнозе задержки развития плода. Сборник статей XIV конференции врачей первичного звена здравоохранения Юга России. Ростов-на-Дону; 2019; 103–105. [Krukier I.I., Avrutskaya V.V., Levkovich M.A., Drukker N.A., Nikashina A.A. The significance of the level of arginine and citrulline in amniotic fluid in the prognosis of fetal growth retardation. Collection of articles of the XIV Conference of Primary Health Care Physicians of the South of Russia. Rostov-on-Don; 2019; 103–105. (in Russ.)]
11. Северин Е.С. NO — новый взгляд на механизм действия старых лекарств. Биомедицинская химия. 2005; 51(1): 19–29. [Severin E.S. NO — a new look at the mechanism of action of old drugs. Biomeditsinskaya khimiya 2005; 51(1): 19–29. (in Russ.)]
12. Давыдов В.В., Комаров О.С. Биохимия нервной ткани. Учебно-методическое пособие под общей редакцией проф. А.В. Шестопалова. Москва; Белый Ветер, 2018; 57. [Davydov V.V., Komarov O.S. Biochemistry of nervous tissue. Biokhimiya nervnoy tkani. Teaching aid under the general editorship of prof. A.V. Shestopalova. Moscow: White Wind; 2018. 56 p. (in Russ.)]
13. Бояркина А.В., Потанов А.Л. Методология оценки информационной значимости диагностических тестов в анестезиологии и реаниматологии. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2013; 12(5): 71–75. [Boyarkina A.V., Potanov A.L. Methodology for assessing the informational significance of diagnostic tests in anesthesiology and resuscitation. Vestnik anesteziologii i reanimatologii 2013; 12(5): 71–75. (in Russ.)] DOI: 10.21292/2078–5658–2015–12–5–71–75
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999; 459. [Glantz S. Medico-biological statistics. Moscow: Practice; 1999. 459. (in Russ.)]
15. Наследов А.Д. SPSS 19. Профессиональный статистический анализ данных СПб; Издательский дом «Питер», 2011; 399. [Nasledov A.D. SPSS 19. Professional Statistical

Data Analysis. St. Petersburg: Piter Publishing House, 2011; 399. (in Russ.)]

16. Кравченко Л.В. Прогноз тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей. Инфекция и иммунитет 2021; 11 (4): 745–751. [Kravchenko L.V. Prognosis of a severe form of cytomegalovirus infection in newborn children. Infektsiya i иммунитет 2021; 11(4): 745–751. (in Russ.)]
17. Кравченко Л.В. Значение иммуносупрессии в развитии тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2020; 12(4): 108–115. [Kravchenko L.V. Significance of immunosuppression in the development of a severe form of cytomegalovirus infection in newborns. VICH-infektsiya i immunosupressii 2020; 12(4): 108–115. (in Russ.)] DOI: 10.22328/2077–9828–2020–12–4–108–115
18. Левкович М.А., Кравченко Л.В., Афонин А.А., Крукиер И.И., Левкович А.Ю., Никашина А.А. Факторы врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе внутриутробной генерализованной цитомегаловирусной инфекции. Медицинская иммунология 2021; 23(4): 799–804. [Levkovich M.A., Kravchenko L.V., Afonin A.A., Krukier I.I., Levkovich A. Yu., Nikashina A.A. Factors of congenital and adaptive immunity in the pathogenesis of intrauterine generated cytomegalovirus infection. Meditsinskaya immunologiya 2021; 23(4): 799–804. (in Russ.)] DOI: 10.15789/1563–0625-FOC-2303

Поступила: 28.11.23

Received on: 2023.11.28

Исследование проведено в рамках прикладных научных исследований (в интересах общества) по теме: «Совершенствование диагностики и лечения новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС и их последствиями у детей первых трех лет жизни», № темы в ЕГИСУ: 121070200072-8 от 02.07.2021.

The study was conducted as part of applied scientific research (in the public interest) on the topic: “Improving the diagnosis and treatment of newborns with perinatal lesions of the central nervous system and their consequences in children of the first three years of life”, topic number in EGISU: 121070200072-8 dated 02.07.2021

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.