

В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало

## ОСОБЕННОСТИ АДИПОЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРУПНОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Цель исследования – анализ особенностей адипоцитокинового статуса и липидного спектра у крупновесных детей в динамике неонатального периода, оценка влияния метаболического статуса матерей на анализируемые показатели их младенцев. Обследовано 348 доношенных новорожденных. Выделено 3 группы крупновесных детей с учетом наличия у матери сахарного диабета 1 типа (Gr1), с избыточной массы или ожирения (Gr3) или отсутствия нарушений углеводного и жирового обмена (Gr2). Группа 4 (Gr4) – нормовесные от матерей без изменений углеводно-липидного обмена. Содержание адипоцитокинов, липидов, глюкозы и витамина Д исследованы в диадах «мать-дитя», сыворотке крови детей в динамике неонатального периода. Выявлены адипоцитокиновый дисбаланс и гиперлипидемия у матерей обследованных групп крупновесных детей, более выраженные при избыточной массе тела и ожирении. Отношение ТГ/ЛПВП было достоверно выше в Gr3. Установлено влияние метаболических нарушений у женщин на показатели физического развития, параметры гормонального статуса и липидограммы детей. Уровни лептина при рождении были значимо выше у крупновесных детей всех трех групп по сравнению с нормовесными ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$ ,  $p < 0,001$ ). В динамике раннего неонатального периода наблюдалось статистически значимое снижение содержания лептина на фоне повышения общего холестерина сыворотки. Уровни ЛПВП матерей, лептина и ИФР-1 пуповинной крови были ассоциированы с размером новорожденных. Выявленные перинатальные гормонально-метаболические закономерности оказывают выраженное влияние не только на состояние и антропометрический статус крупновесных детей, но и программируют темпы физического развития в периоде новорожденности.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, крупновесный для гестационного возраста, адипоцитокины, витамин Д, липиды, перинатальное программирование, беременность.

V. A. Prylutskaia, A. V. Sukalo

## FEATURES OF ADIPOCYTOKINE STATUS AND LIPID SPECTRUM OF LARGE FOR GESTATIONAL AGE NEWBORNS

The purpose of the study was to analyze the characteristics of the adipocytokine status and lipid spectrum in large for gestational age (LGA) in the dynamics of the neonatal period, to assess the influence of the metabolic status of mothers on the analyzed indicators of their infants. 348 full-term newborns were examined. 3 groups of LGA were distinguished, taking into account the presence of type 1 diabetes mellitus in the mother (Gr1), overweight or obesity (Gr3) or the absence of disorders of carbohydrate and fat metabolism (Gr2). Group 4 (Gr4) – normal weight from mothers without changes in carbohydrate-lipid metabolism. The content of adipocytokines, lipids, glucose and vitamin D was studied in the “mother-child” dyads, blood serum of children in the dynamics of the neonatal period. An adipocytokine imbalance and hyperlipidemia were revealed in mothers of the examined groups of LGA, more pronounced with overweight and obesity. The TG/HDL ratio was significantly higher in Gr3. The influence of metabolic disorders in women on indicators of physical development, parameters of hormonal status and lipid profiles of children

*was established. Leptin levels at birth were significantly higher in LGA of all three groups compared to normal-weight children ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.002$ ,  $p < 0.001$ ). In the dynamics of the early neonatal period, a statistically significant decrease in leptin was observed against the background of an increase in total serum cholesterol. Maternal HDL, leptin, and cord blood IGF-1 levels were associated with neonatal size. The identified perinatal hormonal and metabolic patterns have a pronounced effect not only on the condition and anthropometric status of LGA newborns, but also program the pace of physical development in the neonatal period.*

**Key words:** *newborns, large for gestational age, adipocytokines, vitamin D, lipids, perinatal programming, pregnancy.*

**В** педиатрической практике термином «крупновесный новорожденный» (большевесный новорожденный, макросом) обозначают детей, значение массы тела (МТ) которых при рождении более 90-го перцентиля для пола и гестационного возраста (ГВ) [1]. Макросомия ассоциирована с повышенным риском материнских и неонатальных осложнений. В последние годы активно дискутируется положение, что большевесные при рождении дети имеют риск ожирения, резистентности к инсулину и сердечно-сосудистых заболеваний [3, 5].

Крупновесность новорожденных обусловлена особенностями внутриутробной среды во время беременности, наследственными и генетическими факторами [2]. В основе формирования макросомии при беременности на фоне сахарного диабета (СД) – материнская и фетальная гипергликемия с последующей секрецией инсулина, инсулиноподобных факторов роста (ИФР) и гормона роста, которые приводят к увеличению фетального гликогена и отложению жира. Большое внимание уделяется вкладу адипоцитокинов и особенностям липидного профиля в процессе нарушений нормального программирования развития внутриутробно и в раннем младенчестве [7]. Липиды женщины играют важную роль в росте плода, их уровни существенно изменяются по мере развития беременности, достигая максимальный значений в 3-м триместре. В ряде исследований показана связь между триглицеридами (ТГ) матери и преэклампсией, преждевременными родами, МТ новорожденного [10]. Беременность у женщин с более высокими уровнями ТГ и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), наряду с более низкими уровнями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ассоциирована с повышенным риском макросомии [6]. Сообщалось, что концентрации ТГ у матерей с гестационным СД положительно связаны с индексом массы тела (ИМТ) новорожденного и жировой массой [7]. Отмечалось повышение уровня ТГ и ЛПНП у детей, перенесших

гипоксию в родах, либо рожденных матерями с гипертонзией.

Адипоцитокины являются гормонами энергетического обмена, секретируются как жировой тканью женщины и плода, так и плацентой [4]. Интерес к их изучению во многом обусловлен существенным ростом частоты ожирения среди беременных. Уровни лептина, адипонектина, висфатина сыворотки крови женщины возрастают в динамике гестации и рядом авторов признаны маркерами метаболизма плода [1, 7]. В моделях на животных перинатальное воздействие лептина и адипонектина независимо модифицирует вызванное диетой увеличение веса потомства и отложение жира, метилирование генов адипонектина и лептина [8]. В ряде проспективных исследований у детей показано, что уровни адипокинов при рождении связаны с ожирением в младенчестве и подростковом возрасте [3].

Цель нашего исследования – анализ особенностей адипоцитокинового статуса и липидного спектра у крупновесных новорожденных детей в динамике неонатального периода, оценка влияния метаболического статуса матерей на анализируемые показатели их младенцев.

**Объекты и методы исследования.** На клинической базе Белорусского государственного медицинского университета в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» (РНПЦ «Мать и дитя») проведено проспективное исследование. Выполнено клинико-лабораторное обследование 348 доношенных новорожденных (189 крупновесных и 159 нормовесных). Крупновесные для гестационного возраста (КГВ) были разделены на 3 группы. Основную группу 1 (Гр1) составили 58 детей, рожденных матерями с СД 1 типа (СД1), основную группу 2 (Гр2) – 66 КГВ от матерей без нарушений углеводного и липидного обмена, основную группу 3 (Гр3) – 65 КГВ от матерей с избыточной МТ или ожирением, группу контроля (Гр4) – 159 детей, рожденных с физическим развитием (ФР), соответствующим ГВ, матерями

без выявленных нарушений углеводно-жирового обмена.

Новорожденные были сопоставимы по гендерному признаку. Девочек в Гр1 было 21 (36,2 %), в Гр2 – 24 (36,4 %), в Гр3 – 23 (35,4 %), в Гр4 – 73 (45,9 %),  $\chi^2 = 3,55$ ,  $p = 0,3143$ . ГВ новорожденных колебался от 259 до 287 дней и составил 263 (259–267), 280 (274–281), 273 (265–281) и 277 (268–280) недель соответственно ( $H = 112,7$ ,  $p = 0,000$ ) и отражает существующую акушерскую тактику более раннего родоразрешения беременных с СД1. Характеристика детей обследованных групп и их матерей отражены в таблицах 1, 2.

Для оценки ФР новорожденных использовали онлайн калькулятор и программу Intergrowth-21st [9]. В соответствии с критериями включения у крупновесных новорожденных все антро-

пометрические показатели имели статистически значимые различия с Гр4 ( $p < 0,001$ ). У матерей крупновесных детей были статистически значительно выше показатели МТ ( $H = 142,8$ ,  $p < 0,001$ ), ИМТ ( $H = 156,4$ ,  $p < 0,001$ ) (таблица 2). Важно отметить, что несмотря на более низкое медианное значение прибавки МТ за беременность у женщин Гр3, оно было самым высоким от должностующих норм с учетом прегравидарного ИМТ.

Все стадии исследования соответствовали международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, программа, форма информированного согласия одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при РНПЦ «Мать и дитя».

Содержание адипоцитокинов, ИФР-1 и витамина D определяли в пуповинной крови детей

Таблица 1. Характеристика новорожденных детей обследованных групп, Ме (25 %–75 %)

Показатель	Новорожденные дети				Статистическая значимость различий
	группа 1, n = 58	группа 2, n = 66	группа 3, n = 65	группа 4, n = 159	
Масса тела, грамм	4225 (4000–4580)	4185 (4100–4320)	4300 (4200–4540)	3380 (3170–3650)	$H = 258,2$ , $p < 0,001$
Перцентили МТ	99,1 (98,6–99,9)	97,2 (96,0–98,7)	99,4 (98,8–99,8)	64,8 (47,3–72,7)	$H = 268,8$ , $p < 0,001$
Z-score МТ	2,74 (2,19–3,25)	1,92 (1,76–2,22)	2,53 (2,27–2,81)	0,38 (–0,07–0,90)	$H = 268,8$ , $p < 0,001$
Длина тела, см	55,0 (54,0–56,0)	56,0 (55,0–57,0)	56,0 (55,0–57,0)	53,0 (51,0–54,0)	$H = 147,6$ , $p < 0,001$
Z-score ДТ	3,27 (2,78–3,80)	3,24 (2,77–3,62)	3,50 (3,15–3,90)	2,05 (1,26–2,71)	$H = 153,8$ , $p < 0,001$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	14,3 (13,6–14,8)	13,6 (13,2–14,2)	14,0 (13,5–14,6)	12,3 (11,8–12,7)	$H = 191,9$ , $p < 0,001$
Окружность головы, см	36,0 (35,0–37,0)	36,0 (36,0–37,0)	36,0 (36,0–37,0)	35,0 (34,0–35,0)	$H = 149,0$ , $p < 0,001$
Окружность груди, см	36,0 (35,0–37,0)	36,0 (35,0–36,5)	36,0 (35,0–37,0)	34,0 (33,0–34,0)	$H = 202,8$ , $p < 0,001$
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, балл	8,0 (8,0–8,0) 7,8 ± 1,0	8,0 (8,0–8,0) 8,0 ± 0,1	8,0 (8,0–8,0) 7,9 ± 0,6	8,0 (8,0–8,0) 8,0 ± 0,4	$H = 6,72$ , $p = 0,081$
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, балл	8,0 (8,0–8,0) 7,2 ± 1,5	8,0 (8,0–9,0) 8,4 ± 0,5	8,0 (8,0–8,0) 8,0 ± 0,8	8,0 (8,0–9,0) 8,4 ± 0,6	$H = 48,87$ , $p < 0,001$ ; $Z_{1-2} = 4,08$ , $p < 0,001$ ; $Z_{1-4} = 5,34$ , $p < 0,001$ ; $Z_{3-4} = 3,38$ , $p = 0,004$

Таблица 2. Характеристика матерей новорожденных детей обследованных групп, Ме (25 %–75 %)

Показатель	Матери новорожденных детей				Статистическая значимость различий
	группа 1, n = 58	группа 2, n = 66	группа 3, n = 65	группа 4, n = 159	
Прегравидарная МТ, кг	65,0 (60,0–75,0)	62,8 (58,5–67,5)	86,0 (76,0–97,3)	59,0 (54,0–67,0)	$H = 142,8$ , $p < 0,001$
Рост, м	1,66 (1,62–1,70)	1,68 (1,64–1,71)	1,68 (1,64–1,70)	1,67 (1,62–1,71)	$H = 3,93$ , $p = 0,269$
Прегравидарный ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,1 (22,1–27,3)	22,2 (20,9–23,6)	30,5 (26,8–35,2)	21,4 (19,3–24,0)	$H = 156,4$ , $p < 0,001$
Прибавка МТ за беременность, кг	14,0 (12,0–17,0)	15,0 (13,0–18,5)	13,0 (10,0–17,0)	13,9 (11,0–16,5)	$H = 12,89$ , $p = 0,005$ ; $Z_{2-3} = 3,29$ , $p = 0,006$ ; $Z_{3-4} = 3,05$ , $p = 0,014$
Беременность по счету	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	3,0 (2,0–4,0)	2,0 (1,0–3,0)	$H = 23,67$ , $p < 0,001$ ; $Z_{1-3} = 3,98$ , $p < 0,001$ ; $Z_{3-4} = 4,27$ , $p < 0,001$
Роды по счету	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	1,0 (1,0–2,0)	$H = 48,83$ , $p < 0,001$ ; $Z_{1-2} = 4,18$ , $p < 0,001$ ; $Z_{1-4} = 5,64$ , $p < 0,001$ ; $Z_{3-4} = 2,85$ , $p = 0,027$

и сыворотке крови их матерей методом иммуноферментного анализа. Биохимические исследования (определение содержания общего холестерина (ОХ), ТГ, ЛПВП и ЛПНП) в диадах «мать-дитя» проводили ферментативным фотометрическим методом. Дополнительно вычисляли коэффициент атерогенности (КА) и соотношение ТГ/ЛПВП. Исследование уровня глюкозы крови выполнено глюкозооксидазным методом. Содержание адипоцитокинов и липидов сыворотки крови детей также определяли в динамике неонатального периода.

При статистической обработке материала использовали программу Statistica 10. Учитывая распределение признаков в группах исследования отличное от нормального, применяли непараметрические методы. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 %–75 %). При сравнении показателя в нескольких независимых группах применяли непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H) и критерий  $z$  для множественности сравнения. Для анализа повторных измерений внутри группы использовали критерий Вилкоксона (T). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли; для их сравнения использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 5 рассчитывали точный критерий Фишера (Fдв). Связь между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Статистически значимыми принимали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При внутригрупповом анализе осложнений гестации у матерей макросомов выявлено, что в Gr1 и Gr3 статистически чаще диагностировались гипертензивные расстройства во время беременности (преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия) по сравнению с Gr2 (Gr1 – 17 (29,3 %), Gr2 – 3 (4,6 %), Gr3 – 12 (18,5 %),  $\chi^2 = 13,63$ ,  $p = 0,001$ ;  $F_{AB1-2} = 0,34$ ,  $p < 0,001$ ;  $\chi^2_{1-3} = 2,00$ ,  $p = 0,157$ ;  $F_{AB2-3} = 0,22$ ,  $p = 0,014$ ). Дети Gr1 и Gr3 значимо чаще по отношению к Gr2 рождены путем кесарева сечения (56 (96,5 %), 35 (53,0 %) и 46 (70,8 %),  $\chi^2 = 29,47$ ,  $p < 0,001$ ;  $\chi^2_{1-2} = 29,94$ ,  $p < 0,001$ ;  $\chi^2_{1-3} = 14,39$ ,  $p < 0,001$ ;  $\chi^2_{2-3} = 4,37$ ,  $p = 0,037$ ).

У женщин обследованных групп установлено наличие статистически значимых различий содержания лептина ( $p = 0,006$ ), адипонектина

( $p < 0,001$ ), глюкозы ( $p < 0,001$ ), ТГ ( $p = 0,033$ ), ЛПВП ( $p = 0,004$ ), КА ( $p = 0,014$ ) и соотношения ТГ/ЛПВП ( $p < 0,001$ ), что отражено в таблице 3. Уровень висфатина сыворотки крови матерей Gr3 был статистически значимо ниже показателя Gr4 ( $p_{3-4} = 0,020$ ). Отношение ТГ к ЛПВП – маркер нарушения липидного обмена, признан маркером инсулинорезистентности и дисфункции эндотелия [10]. Данный показатель был намного выше в группе женщин с избыточной МТ и ожирением (2,58 (2,22–3,85) против 1,74 (1,18–2,12) в Gr1, 1,67 (1,06–2,34) в Gr2, 1,45 (1,27–1,68) в Gr4). В этой группе женщин отмечался дисбаланс адипоцитокинов (высокий уровень лептина и низкий адипонектина).

У детей обследованных групп при рождении установлено наличие статистически значимых различий содержания лептина ( $p < 0,001$ ), адипонектина ( $p = 0,006$ ), ИФР-1 ( $p = 0,024$ ), глюкозы ( $p = 0,020$ ), альбумина ( $p = 0,006$ ), витамина D ( $p = 0,005$ ), холестерина ( $p = 0,004$ ), ЛПНП ( $p = 0,006$ ) и КА ( $p = 0,006$ ). Содержание лептина пуповинной крови крупновесных новорожденных всех трех групп значимо превышало показатель детей Gr4 ( $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{2-4} = 0,002$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ). Содержание витамина D находилось в диапазоне низкой обеспеченности во всех группах. Самым низким был уровень 25(OH)D у детей от матерей с ожирением или избыточной МТ. Концентрации адипонектина и ИФР-1 в пуповинной крови крупновесных детей от матерей с СД1 были значимо ниже уровней макросомов Gr2 ( $p_{1-2} = 0,004$  и  $p_{1-2} = 0,031$  соответственно). При внутригрупповом анализе не выявлено значимых различий ( $p > 0,05$ ) большинства показателей липидного спектра крупновесных новорожденных с учетом способа рождения детей и их гендерной принадлежности. У детей обследованных групп на 3–6 сутки жизни отмечались значимые различия уровня лептина ( $p = 0,017$ ), адипонектина ( $p < 0,001$ ), ТГ ( $p = 0,035$ ). Низкая продукция ТГ была характерна для макросомов от женщин с СД1, что, вероятно, обусловлено высокой частотой заболеваний и морфофункциональной незрелостью органов и систему этой категории младенцев. В позднем неонатальном периоде отмечались значимые различия содержания адипонектина ( $H = 7,99$ ,  $p = 0,046$ ). При внутригрупповом анализе адипокиновый дисбаланс в конце неонатального периода отмечен у детей Gr3 с МТ при рождении более 4500 г ( $p = 0,028$ ).

Таблица 3. Содержание адипоцитоклинов, липидов, глюкозы и витамина D в сыворотке крови матерей детей исследуемых групп, Ме (25 %-75 %)

Показатель	Матери новорожденных детей				Статистическая значимость различий
	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4	
Лептин, нг/мл	13,0 (6,0-21,0)	8,0 (4,0-8,0)	42,0 (24,0-48,0)	10,0 (6,0-18,0)	$H = 12,38, p = 0,006$ ; $Z_{2-3} = 3,34, p = 0,005$ ; $Z_{3-4} = 2,85, p = 0,027$
Адипонектин, мкг/мл	17,4 (11,2-27,4)	7,2 (6,8-8,1)	6,5 (5,8-19,3)	10,7 (9,1-14,3)	$H = 16,86, p < 0,001$ ; $Z_{1-2} = 3,39, p = 0,004$
Висфатин, нг/мл	-	10,0 (8,0-12,0)	8,6 (7,8-10,0)	12,0 (9,4-27,0)	$H = 8,03, p = 0,018$ ; $Z_{3-4} = 2,71, p = 0,020$
25(OH)D, нг/мл	13,1 (10,0-17,7)	14,9 (11,6-23,6)	10,9 (9,0-16,8)	13,8 (9,3-20,2)	$H = 2,35, p = 0,504$
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (4,4-7,1)	3,8 (3,4-4,5)	4,4 (3,8-5,0)	4,1 (3,6-4,8)	$H = 46,22, p < 0,001$ ; $Z_{1-2} = 6,21, p < 0,001$ ; $Z_{1-3} = 3,33, p = 0,005$ ; $Z_{1-4} = 5,79, p < 0,001$ ; $Z_{2-3} = 2,89, p = 0,023$
Общий холестерин, ммоль/л	7,4 (6,2-9,4)	7,0 (5,8-7,4)	7,0 (6,1-8,2)	7,9 (6,4-9,1)	$H = 4,84, p = 0,184$
Триглицериды, ммоль/л	3,1 (2,4-3,9)	3,2 (1,9-4,1)	4,4 (3,2-4,9)	3,1 (2,7-3,4)	$H = 8,71, p = 0,033$ ; $Z_{1-3} = 2,49, p = 0,076$ ; $Z_{3-4} = 2,88, p = 0,024$
ЛПВП, ммоль/л	1,9 (1,5-2,2)	1,8 (1,6-1,9)	1,6 (1,4-1,9)	2,0 (1,8-2,5)	$H = 13,27, p = 0,004$ ; $Z_{3-4} = 3,46, p = 0,003$
ЛПНП, ммоль/л	4,2 (3,2-4,9)	3,9 (3,2-4,3)	3,4 (2,9-4,2)	4,4 (3,6-5,0)	$H = 4,61, p = 0,203$
Триглицериды/ ЛПВП, усл. ед.	1,74 (1,18-2,12)	1,67 (1,06-2,34)	2,58 (2,22-3,85)	1,45 (1,27-1,68)	$H = 22,13, p < 0,001$ ; $Z_{1-3} = 3,65, p = 0,002$ ; $Z_{2-3} = 2,83, p = 0,028$ ; $Z_{3-4} = 4,68, p < 0,001$
КА, усл. ед.	3,12 (2,38-3,88)	2,67 (2,18-3,08)	3,68 (2,82-4,29)	2,58 (2,28-3,51)	$H = 10,63, p = 0,014$ ; $Z_{2-3} = 2,68, p = 0,045$ ; $Z_{3-4} = 2,88, p = 0,024$

и прибавкой МТ, превышающей 35 г/сутки ( $U = 45,0, p = 0,012$ ).

При сравнительном анализе показателей новорожденных трех основных групп (Гр1, Гр2, Гр3) и группы контроля в динамике РНП (таблица 5) наблюдалось статистически значимое снижение содержания лептина ( $p = 0,002, p = 0,008, p < 0,001$  и  $p = 0,043$  соответственно) на фоне повышения концентрации общего холестерина сыворотки ( $p = 0,007, p = 0,009, p = 0,003$  и  $p = 0,011$ ), что свидетельствует о процессе адаптации липидного обмена ребенка к постнатальному функционированию. У крупновесных детей, рожденных матерями с избыточной массой или ожирением и без нарушений липидно-углеводного обмена, отмечалось увеличение уровней ЛПНП ( $p = 0,006$  и  $p < 0,001$ ), что было характерно и для детей группы контроля ( $p = 0,013$ ). У младенцев Гр2 и Гр3 выявлено значимое снижение ИФР-1 ( $p = 0,018$  и  $p = 0,008$ ), а у большевесных детей от матерей с СД 1 типа повышение ЛПВП ( $p = 0,002$ ). Лишь у макросомов, рожденных жен-

щинами с избыточной массой или ожирением, отмечалось повышение уровней адипонектина ( $p = 0,004$ ) к 3-6 дню жизни.

Выполнен корреляционный анализ показателей липидного спектра и лептина в сыворотке крови матерей всех групп наблюдения и антропометрических показателей детей при рождении, результаты представлены в таблице 6. Установлены отрицательные взаимосвязи сывороточных уровней ЛПВП матерей и антропометрических показателей детей и положительные ЛПНП и МТ и ДТ. Уровень лептина женщин был ассоциирован с Z-score МТ ( $r_s = + 0,245, p < 0,05$ ) и z-score ДТ ( $r_s = + 0,241, p < 0,05$ ) детей. Однако антропометрические характеристики всей выборки детей в большей степени определялись уровнем лептина крови новорожденных. Корреляционный анализ продемонстрировал положительную связь между уровнем пуповинного лептина и МТ ( $r_s = + 0,502, p < 0,001$ ), z-score МТ ( $r_s = + 0,606, p < 0,001$ ), ДТ ( $r_s = + 0,327, p < 0,001$ ), z-score ДТ ( $r_s = + 0,492, p < 0,001$ ) при рождении.

Таблица 4. Содержание адипоцитокинов, липидов, глюкозы и витамина D в сыворотке крови новорожденных исследуемых групп при рождении, в раннем и позднем неонатальном периодах, Ме (25 %-75 %)

Показатель	Новорожденные дети				Статистическая значимость различий
	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4	
При рождении (пуповинная кровь)					
Лептин, нг/мл	20,5 (12,2–34,1)	9,3 (4,4–16,2)	16,0 (10,0–24,5)	3,9 (2,0–7,3)	$H = 55,28, p < 0,001$ ; $Z_{1-2} = 2,80, p = 0,030$ ; $Z_{1-4} = 6,25, p < 0,001$ ; $Z_{2-4} = 3,65, p = 0,002$ ; $Z_{3-4} = 6,52, p < 0,001$
Адипонектин, мкг/мл	21,2 (18,1–30,3)	38,8 (28,2–51,5)	30,7 (24,5–42,5)	30,5 (25,3–34,1)	$H = 12,32, p = 0,006$ ; $Z_{1-2} = 3,43, p = 0,004$
ИФР-1, нг/мл	73,7 (68,7–91,4)	94,0 (85,0–155,0)	96,3 (84,0–128,0)	94,1 (79,0–117,7)	$H = 9,40, p = 0,024$ ; $Z_{1-2} = 2,79, p = 0,031$ ; $Z_{1-3} = 2,88, p = 0,024$
Висфатин, нг/мл	–	10,0 (9,6–14,0)	13,0 (10,0–20,0)	9,9 (8,0–14,0)	$H = 1,89, p = 0,088$
Альбумин, г/л	37,0 (35,0–40,0)	38,0 (36,0–40,5)	37,0 (35,0–40,0)	39,0 (36,0–42,5)	$H = 13,0, p = 0,006$ ; $Z_{1-4} = 3,07, p = 0,013$
Глюкоза, ммоль/л	3,9 (3,3–5,4)	3,4 (2,6–4,4)	3,3 (2,7–4,0)	3,5 (2,8–4,4)	$H = 9,79, p = 0,020$ ; $Z_{1-3} = 2,93, p = 0,020$
25(OH)D, нг/мл	13,4 (9,3–20,5)	16,1 (11,7–24,8)	11,0 (8,0–17,8)	16,6 (11,8–25,6)	$H = 13,01, p = 0,005$ ; $Z_{3-4} = 4,66, p = 0,003$
Общий холестерин, ммоль/л	1,3 (1,1–1,8)	1,3 (0,9–1,7)	1,5 (1,1–2,0)	1,1 (0,9–1,4)	$H = 13,45, p = 0,004$ ; $Z_{3-4} = 3,58, p = 0,002$
Триглицериды, ммоль/л	0,3 (0,1–0,8)	0,2 (0,1–0,7)	0,3 (0,1–1,2)	0,3 (0,2–0,9)	$H = 2,27, p = 0,518$
ЛПВП, ммоль/л	0,8 (0,6–0,9)	0,8 (0,6–1,1)	0,8 (0,6–1,0)	0,7 (0,6–0,9)	$H = 1,34, p = 0,719$
ЛПНП, ммоль/л	0,8 (0,6–1,1)	0,7 (0,5–0,9)	0,6 (0,5–0,8)	0,6 (0,5–0,7)	$H = 12,48, p = 0,006$ ; $Z_{1-4} = 3,29, p = 0,006$
Триглицериды/ЛПВП, усл. ед.	0,38 (0,20–1,03)	0,23 (0,11–0,87)	0,44 (0,07–1,37)	0,46 (0,18–0,98)	$H = 3,17, p = 0,366$
КА, усл. ед.	0,87 (0,35–1,67)	0,54 (0,20–1,00)	0,93 (0,48–1,86)	0,44 (0,18–0,98)	$H = 12,50, p = 0,006$ ; $Z_{3-4} = 3,04, p = 0,014$
Ранний неонатальный период (РНП)					
Лептин, нг/мл	2,7 (1,6–4,0)	1,1 (0,4–3,2)	4,4 (1,8–7,1)	1,1 (0,5–1,7)	$H = 10,14, p = 0,017$ ; $Z_{3-4} = 2,60, p = 0,056$
Адипонектин, мкг/мл	23,5 (12,7–29,1)	32,9 (32,2–65,7)	31,0 (23,6–48,1)	19,7 (15,4–30,8)	$H = 23,19, p < 0,001$ ; $Z_{1-2} = 4,15, p < 0,001$ ; $Z_{2-4} = 3,91, p < 0,001$
ИФР-1, нг/мл	79,5 (61,0–97,0)	72,0 (63,0–121,2)	66,6 (53,5–84,1)	103,6 (72,0–370,0)	$H = 7,31, p = 0,063$ ; $Z_{3-4} = 2,68, p = 0,044$
Общий холестерин, ммоль/л	2,7 (1,6–3,3)	2,5 (1,5–3,3)	3,1 (2,1–4,8)	2,8 (1,9–3,5)	$H = 1,63, p = 0,653$
Триглицериды, ммоль/л	0,7 (0,2–0,9)	1,0 (0,7–1,4)	1,2 (0,7–1,6)	1,2 (0,8–1,9)	$H = 8,60, p = 0,035$ ; $Z_{1-3} = 2,62, p = 0,053$ ; $Z_{1-4} = 2,55, p = 0,056$
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,9–1,3)	1,0 (0,7–1,2)	1,0 (0,8–1,3)	0,8 (0,7–1,1)	$H = 5,53, p = 0,137$
ЛПНП, ммоль/л	1,1 (0,6–1,5)	1,1 (0,7–1,8)	1,3 (0,8–1,7)	1,1 (0,6–1,6)	$H = 2,35, p = 0,504$
Поздний неонатальный период (ПНП)					
Лептин, нг/мл	2,5 (1,2–3,8)	2,0 (0,4–5,5)	3,1 (1,3–3,3)	0,9 (0,6–2,0)	$H = 4,48, p = 0,215$
Адипонектин, мкг/мл	18,6 (14,8–29,7)	31,6 (30,3–64,8)	31,5 (17,8–53,2)	29,8 (26,4–31,2)	$H = 7,99, p = 0,046$
ИФР-1, нг/мл	73,0 (52,6–150,0)	82,0 (69,0–180,0)	113,0 (89,0–544,3)	99,5 (84,4–106,0)	$H = 6,16, p = 0,541$

Таблица 5. Показатели адипоцитокинов и липидограммы сыворотки крови у новорожденных детей обследованных групп на первой неделе жизни, Ме (25 %-75 %)

Показатель	При рождении (пуповинная кровь)	Ранний неонатальный период	Статистическая значимость различий
Группа 1			
Общий холестерин, ммоль/л	1,3 (1,1-1,8)	2,7 (1,6-3,3)	$T = 7,0, p = 0,007$
Триглицериды, ммоль/л	0,3 (0,1-0,8)	0,7 (0,2-0,9)	$T = 36,0, p = 0,507$
ЛПВП, ммоль/л	0,8 (0,6-0,9)	1,2 (0,9-1,3)	$T = 0,0, p = 0,002$
ЛПНП, ммоль/л	0,8 (0,6-1,1)	1,1 (0,6-1,5)	$T = 29,0, p = 0,433$
Лептин, нг/мл	20,5 (12,2-34,1)	2,7 (1,6-4,0)	$T = 4,0, p = 0,002$
Адипонектин, мкг/мл	21,2 (18,1-30,3)	23,5 (12,7-29,1)	$T = 10,0, p = 0,499$
ИФР-1, нг/мл	73,7 (68,7-91,4)	79,5 (61,0-97,0)	$T = 9,0, p = 0,398$
Группа 2			
Общий холестерин, ммоль/л	1,3 (0,9-1,7)	2,5 (1,5-3,3)	$T = 8,0, p = 0,009$
Триглицериды, ммоль/л	0,2 (0,1-0,7)	1,0 (0,7-1,4)	$T = 31,0, p = 0,530$
ЛПВП, ммоль/л	0,8 (0,6-1,1)	1,0 (0,7-1,2)	$T = 35,0, p = 0,463$
ЛПНП, ммоль/л	0,7 (0,5-0,9)	1,1 (0,7-1,8)	$T = 4,0, p = 0,006$
Лептин, нг/мл	9,3 (4,4-16,2)	1,1 (0,4-3,2)	$T = 0,0, p = 0,008$
Адипонектин, мкг/мл	38,8 (28,2-51,5)	32,9 (32,2-65,7)	$T = 7,0, p = 0,463$
ИФР-1, нг/мл	94,0 (85,0-155,0)	72,0 (63,0-121,2)	$T = 6,0, p = 0,018$
Группа 3			
Общий холестерин, ммоль/л	1,5 (1,1-2,0)	3,1 (2,1-4,8)	$T = 47,0, p = 0,003$
Триглицериды, ммоль/л	0,3 (0,1-1,2)	1,2 (0,7-1,6)	$T = 97,0, p = 0,130$
ЛПВП, ммоль/л	0,8 (0,6-1,0)	1,0 (0,8-1,3)	$T = 63,0, p = 0,916$
ЛПНП, ммоль/л	0,6 (0,5-0,8)	1,3 (0,8-1,7)	$T = 24,0, p < 0,001$
Лептин, нг/мл	16,0 (10,0-24,5)	4,4 (1,8-7,1)	$T = 8,0, p < 0,001$
Адипонектин, мкг/мл	30,7 (24,5-42,5)	34,0 (23,6-48,1)	$T = 7,0, p = 0,004$
ИФР-1, нг/мл	96,3 (84,0-128,0)	66,6 (53,5-84,1)	$T = 13,0, p = 0,008$
Группа 4			
Общий холестерин, ммоль/л	1,1 (0,9-1,4)	2,8 (1,9-3,5)	$T = 9,0, p = 0,011$
Триглицериды, ммоль/л	0,3 (0,2-0,9)	1,2 (0,8-1,9)	$T = 35,0, p = 0,463$
ЛПВП, ммоль/л	0,7 (0,6-0,9)	0,8 (0,7-1,1)	$T = 44,0, p = 0,463$
ЛПНП, ммоль/л	0,6 (0,5-0,7)	1,1 (0,6-1,6)	$T = 10,0, p = 0,013$
Лептин, нг/мл	3,9 (2,0-7,3)	1,1 (0,5-1,7)	$T = 0,0, p = 0,043$
Адипонектин, мкг/мл	30,5 (25,3-34,1)	19,7 (15,4-30,8)	$T = 6,0, p = 0,685$
ИФР-1, нг/мл	94,1 (79,0-117,7)	103,6 (72,0-370,0)	$T = 7,0, p = 0,893$

Таблица 6. Корреляции показателей липидного спектра и лептина в сыворотке крови матерей и антропометрических показателей новорожденных детей

Показатель	Антропометрические показатели новорожденных						
	МТ, г	Перцентили МТ	Z-score МТ	ДТ, см	Перцентили ДТ	Z-score ДТ	ОГ, см
ОХ, ммоль/л	0,027	0,016	0,015	-0,028	-0,043	-0,039	-0,024
ТГ, ммоль/л	0,208**	0,152	0,153	0,147	0,122	0,126	0,170
ЛПВП, ммоль/л	-0,279**	-0,301***	-0,301***	-0,212**	-0,253**	-0,255**	-0,246**
ЛПНП, ммоль/л	0,292**	0,260**	0,261**	0,217**	0,229*	0,231*	0,276**
ТГ / ЛПВП	0,239**	0,251**	0,251**	0,182*	0,179	0,183*	0,189**
КА, усл. ед.	-0,054	-0,077	-0,077	-0,091	-0,127	-0,117	-0,093
Лептин, нг/мл	0,228*	0,247*	0,245*	0,195	0,237*	0,241*	0,172

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

При внутригрупповом анализе выявлено, что в группе новорожденных от матерей с СД1 уровень ЛПВП пуповинной крови был отрицательно связан ( $p < 0,05$ ) с z-score МТ ( $r_s = -0,470$ ), перцентильями МТ ( $r = -0,462$ ), ДТ ( $r_s = -0,356$ ), z-score ДТ ( $r_s = -0,401$ ), перцентильями ДТ ( $r_s = -0,451$ ), а уровень лептина положительно с МТ ( $r_s = + 0,424$ ), z-score МТ ( $r_s = + 0,521$ ), перцентилем МТ ( $r_s = + 0,530$ ). Уровень витамина D женщин Гр1 положительно взаимосвязан с z-score МТ ( $r_s = + 0,673$ ), перцентилем МТ ( $r_s = + 0,644$ ). Среди новорожденных Гр2 ЛПВП сыворотки матери отрицательно коррелировал с МТ ( $r_s = -0,592$ ,  $p < 0,01$ ), z-score МТ ( $r_s = -0,708$ ,  $p < 0,01$ ) и перцентилем МТ ( $r_s = -0,708$ ,  $p < 0,01$ ) при рождении, а витамин D пуповинной крови с z-score ДТ ( $r_s = -0,332$ ,  $p < 0,05$ ), перцентилем МТ ( $r_s = -0,329$ ,  $p < 0,05$ ). В группе крупновесных новорожденных от матерей с ожирением установлена корреляционная связь между уровнями лептина пуповинной крови новорождённых и z-score МТ ( $r_s = + 0,626$ ,  $p < 0,05$ ) и перцентильями МТ при рождении ( $r_s = + 0,625$ ,  $p < 0,05$ ). Уровень витамина D женщин Гр3 был положительно связан с z-score МТ ( $r_s = + 0,440$ ,  $p < 0,05$ ), перцентилем МТ ( $r_s = + 0,449$ ,  $p < 0,05$ ).

Для оценки сочетанного влияния нарушений жирового и углеводного обмена на показатели новорожденных Гр3, выделено две группы: Гр3а – дети от матерей с избыточной массой или ожирением и с ГСД или СД2 ( $n = 20$ ), Гр3б – дети от матерей с избыточной массой или ожирением без СД ( $n = 45$ ). У младенцев Гр3а уровни лептина и висфатина пуповинной крови значимо превышали показатели Гр3б (19,8 (15,9–37,4) против 12,4 (7,2–21,1) нг/мл,  $U = 137,0$ ,  $p = 0,007$  и 19,5 (14,5–62,0) против 10,3 (9,0–13,0) нг/мл,  $U = 4,5$ ,  $p = 0,034$  соответственно). Значимо отличалось содержание ТГ (Гр3а – 4,2 (2,6–6,4) ммоль/л, Гр3б – 3,3 (2,4–4,0) ммоль/л,  $U = 152,5$ ,  $p = 0,020$ ). Содержание 25(ОН)D в Гр3а было 18,4 (12,4–28,7) нг/мл, в Гр3б – 10,3 (7,9–14,6) нг/мл,  $U = 135,5$ ,  $p = 0,046$ . У детей Гр3а корреляционная зависимость была прослежена между ТГ и МТ ( $r_s = + 0,546$ ,  $p < 0,05$ ), ТГ и ДТ ( $r_s = + 0,527$ ,  $p < 0,05$ ). У крупновесных детей Гр3б установлена прямая корреляционная связь между ИФР-1 и МТ ( $r_s = + 0,474$ ,  $p < 0,01$ ), ДТ ( $r_s = + 0,455$ ,  $p < 0,01$ ) и ОГ ( $r_s = + 0,469$ ,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Выявлены адипоцитокинный дисбаланс и гиперлипидемия у матерей обследо-

ванных групп крупновесных детей, более выраженные при избыточной МТ и ожирении. Отношение ТГ/ЛПВП было достоверно выше в Гр3. Установлено влияние метаболических нарушений у женщин на показатели ФР, параметры гормонального статуса и липидограммы детей. Уровни лептина при рождении и в раннем неонатальном периоде были значимо выше у крупновесных детей всех трех групп по сравнению с нормовесными ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$ ,  $p < 0,001$ ), отмечался более высокий его уровень в Гр1 относительно Гр2 ( $p = 0,030$ ). В динамике РНП наблюдалось статистически значимое снижение содержания лептина на фоне повышения общего холестерина сыворотки. Установлено наличие значимых прямых корреляционных взаимосвязей лептина, ИФР-1 пуповинной крови детей и антропометрических параметров при рождении. Уровень ЛПВП матерей был ассоциирован с размерами макросомов. Выявленные перинатальные гормонально-метаболические закономерности оказывают выраженное влияние не только на течение беременности, состояние и антропометрический статус крупновесных новорожденных, но и программируют темпы ФР в периоде новорожденности.

### Литература

1. Сукало, А. В. Большевесные новорожденные дети: перспективы физического развития и состояния здоровья / А. В. Сукало, Г. Ф. Елиневская, В. А. Прилуцкая. – Минск: Беларуская навука, 2016. – 87 с.
2. Beta, J. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis / J. Beta, N. Khan, A. Khalil [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – Vol. 54, № 3. – P. 319–325.
3. Buck, C. O. Neonatal and adolescent adipocytokines as predictors of adiposity and cardiometabolic risk in adolescence / C. O. Buck, N. Li, C. B. Eaton [et al.] // *Obesity* (Silver Spring). – 2021. – Vol. 29, № 6. – P. 1036–1045.
4. Coelho, M. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ / M. Coelho, T. Oliveira, R. Fernandes // *Archives of medical science: AMS*. – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 191–200. – <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>.
5. Hong, Y. H. Large for gestational age and obesity-related comorbidities / Y. H. Hong, J. Lee // *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. – 2021. – Vol. 30, № 2. – P. 124–131.
6. Jin, W. Y. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China / W. Y. Jin., S. L. Lin, R. L. Hou [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2016. – Vol. 16. – P. 60.
7. Ornoy, A. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. A clinical review / A. Ornoy, M. Becker, L. Weinstein-Fudim [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 6. – Art. 2965.

8. Qiao, L. Adiponectin enhances mouse fetal fat deposition // L. Qiao, H. S. Yoo, A. Madon [et al.] // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, № 12. – P. 3199–3207.

9. *The Global Health network* [electronic resource]. – Access of mode: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>. – Date of access: 10.05.2020.

10. Yu, M., Wang W., Wang H. The Late-Gestational Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Is Associated with Neonatal Macrosomia in Women without Diabetes Mellitus // *International Journal of Endocrinology*. – 2020. – Vol. 2020. – Art. 7250287.

## References

1. Sukalo, A. V., Yelinevskaya G. F., Prylutskaya V. A. Bol'shevesnye novorozhdennye deti. Perspektivy fizicheskogo razvitiya i sostoyaniya zdorov'ya [Large for gestational age newborns: prospects for physical development and health]. – Minsk: Belaruskaya navuka, 2016. – 87 s.

2. Beta, J., Khan N., Khalil A., et al. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – Vol. 54, № 3. – P. 319–325.

3. Buck, C. O., Li N., Eaton C. B. et al. Neonatal and adolescent adipocytokines as predictors of adiposity and cardio-metabolic risk in adolescence // *Obesity (Silver Spring)*. – 2021. – Vol. 29, № 6. – P. 1036–1045.

4. Coelho, M., Oliveira T., Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ // *Archives of medical science: AMS*. – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 191–200. – <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>.

5. Hong, Y. H., Lee J. Large for gestational age and obesity-related comorbidities // *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. – 2021. – Vol. 30, № 2. – P. 124–131.

6. Jin, W. Y., Lin S. L., Hou R. L. et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2016. – Vol. 16. – P. 60.

7. Ornoy, A., Becker M., Weinstein-Fudim L., Ergaz Z. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. A clinical review // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 6. – Art. 2965.

8. Qiao, L., Yoo H. S., Madon A., Kinney B., Hay W. W. Jr., Shao J. Adiponectin enhances mouse fetal fat deposition // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, № 12. – P. 3199–3207.

9. *The Global Health network* [electronic resource]. – Available at: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed 10 May 2020).

10. Yu, M., Wang W., Wang H. The Late-Gestational Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Is Associated with Neonatal Macrosomia in Women without Diabetes Mellitus // *International Journal of Endocrinology*. – 2020. – Vol. 2020. – Art. 7250287.

Поступила 13.04.2022 г.