

- L.E. Underwood // Dev. Biol. — 1980. — № 75. — P.315—328.
6. Insulin-like growth factor 1 alters fetoplacental protein and carbohydrate metabolism in fetal sheep / J.E. Harding, L. Liu, P.C. Evans, P.D. Gluckman // Endocrinology. — 1994. — № 134. — P. 1509—1514.
 7. Gluckman, P.D. The role of pituitary hormones, growth factors and insulin in the regulation of fetal growth / P.D. Gluckman; ed. J.R. Clarke // Oxford reviews of reproductive biology. — 1986. — Vol. 8. — P.1—60.
 8. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study / P.D. Gluckman, A.J. Gunn, A. Wray [et al.] // J. Pediatr. — 1992. — Vol. 121. — P.920—923.
 9. Yang, S.W. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight / S.W. Yang, J.S. Yu // Pediatr Internat. — 2000. — № 42. — P.31—36.
 10. Reduction of serum insulin-like growth factor-I by dietary protein restriction is age dependent / T. Fliesen, D. Maiter, G. Gerard [et al.] // Pediatr Res. — 1989. — № 26. — P.415—419.
 11. Expression of insulin-like growth factor I in cultured rat hepatocytes: effects of insulin and growth hormone / T.R. Johnson, B.K. Blossey, C.W. Denko, J. Ilan // Mol. Endocrinol. — 1989. — № 3. — P.580—587.
 12. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort / N. Soto, R.A. Bazaes, V. Pena [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — № 88. — P.3645—3650.
 13. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth / L.C. Giudice, F. de Zegher, S.E. Gargosky [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — № 80. — P.1548.
 14. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: учеб. пособие [Diagnosis and treatment of endocrine disorders in children and adolescents: a Tutoria] / pod red. prof. N.P. Shabalova. — 2-e izd., ispr. i dop. — M.: MEDpress-inform, 2009. — 528 s.
 15. Neonatologiya [Neonatology]: учеб. пособие: в 2 т. / N.P. Shabalov. — 5-e izd., ispr. i dop. — M.: MEDpress-inform, 2009. — Т. 2. — 768 s.
 16. Рост и развитие ребенка [Growth and development of the child] / V.V. Yur'ev, A.S. Simahodskii, A.S. Voronovich, M.M. Homich. — SPb.: Piter, 2007. — 197 s.

Поступила 23.10.2014

© К.Ф. Исламова, Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов, С.Н. Филиппова, 2014

УДК 616.43-053.3-07:616.15-074

ИЗМЕНЕНИЯ В ОСИ «ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1 — СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН» И ИНСУЛИНОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ТКАНЕЙ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

КРИСТИНА ФАИКОВНА ИСЛАМОВА, научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, тел. 8 (951)-677-25-11, e-mail: kislamova81@mail.ru

ЮРИЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ ПЕТРЕНКО, канд. мед. наук, зав. НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, тел. 8 (921)3365395, e-mail: alez1964@yandex.ru

ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ ИВАНОВ, докт. мед. наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, тел. 8 (911)-288-90-95, e-mail: doivanov@yandex.ru

СОФЬЯ НИКОЛАЕВНА ФИЛИППОВА, врач-педиатр КДО ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, тел. 8 (904)-633-55-48, e-mail: SophiaLeil@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучить изменения в оси «соматотропный гормон (СТГ) — инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)» и инсулиновой чувствительности тканей у детей, родившихся с ЗВУР в зависимости от динамики массоростовых показателей. *Материал и методы.* Проспективно обследовано 49 детей, родившихся с ЗВУР, и 30 детей контрольной группы, родившихся без ЗВУР. Уровни СТГ и IGF-1, определяемые в пуповинной крови, и оценка инсулиновой чувствительности тканей с помощью гомеостатической модели (НОМА-IR) проводились в возрасте 3 мес. *Результаты и их обсуждение.* Выявлено, что уровни IGF-1 в пуповинной крови у детей, родившихся с ЗВУР, по сравнению с группой контроля достоверно ниже — 52,20 (11,61—99,40) и 103,50 (46,17—181,99) нг/мл соответственно ($p < 0,05$). По уровню СТГ в пуповинной крови достоверных различий между группами не выявлено. В возрасте 3 мес различий по уровню IGF-1 и СТГ между основной и контрольной группами не отмечено. Выявлены достоверно более высокие значения показателя базальной инсулинорезистентности тканей (НОМА-IR) у детей основной группы по сравнению с контрольной — 1,12 (0,36—3,99) и 0,88 (0,21—1,64) соответственно ($p < 0,05$). Из 23 детей, родившихся с ЗВУР, у 16 (69,5%) в первые 3 мес жизни отмечен «ростовой скачок» по массе и/или по росту в 2 и более центильных коридора (ЦК). Ускорение темпов роста сочеталось с достоверно более высоким уровнем IGF-1 и СТГ в крови в 3 мес жизни. *Заключение.* Выявленные особенности в оси «СТГ—IGF-1» и инсулиновой чувствительности тканей у детей, родившихся с ЗВУР, направлены на стимуляцию постнатального роста и могут служить основой для развития нарушений углеводного обмена в дальнейшей жизни.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития, инсулиноподобные факторы роста, соматотропный гормон, инсулиновая чувствительность, инсулинорезистентность, постнатальный рост.

CHANGES IN «INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1—GROWTH HORMONE» AXIS AND INSULIN SENSITIVITY IN CHILDREN WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

KRISTINA F. ISLAMOVA, research associate Laboratory of physiology and pathology of the newborn, the Institute of perinatology and pediatrics, Federal Almazov Medical Research Centre of the Ministry of health of the Russia, Saint-Petersburg, tel. 8 (951)-677-25-11, e-mail: kislamova81@mail.ru

YURIY V. PETRENKO, Ph.D., Head of research Laboratory of physiology and pathology of the newborn, the Institute of perinatology and pediatrics, Federal Almazov Medical Research Centre of the Ministry of health of Russia, Saint-Petersburg, tel. 8 (921)-336-53-95, e-mail: alez1964@yandex.ru

DMITRIY O. IVANOV, M.D., Director of the Institute of perinatology and pediatrics, Head of the Department of children diseases, Federal Almazov Medical Research Centre of the Ministry of health of Russia, Saint-Petersburg, tel. 8 (911)-288-90-95, e-mail: doivanov@yandex.ru

SOPHIA N. FILIPPOVA, pediatrician Federal Almazov Medical Research Centre of the Ministry of health of Russia, Saint-Petersburg, tel. 8 (904)-633-55-48, e-mail: SophiaLeil@mail.ru

Abstract. *Aim.* To study the changes in the axis of the «growth hormone (GH) — insulin-like growth factor-1 (IGF-1)» and the insulin sensitivity of tissues in children born with IUGR, depending on the mass-height dynamics. *Material and methods.* 49 children born with IUGR and 30 control children born without IUGR were prospectively examined. Levels of GH and IGF-1 levels were determined in cord blood and estimation of the insulin sensitivity of tissues was carried out using the homeostatic model (HOMA-IR) at the age of 3 months. *Results and discussion.* Demonstrated that IGF-1 levels in cord blood in children with IUGR in comparison with the control group was significantly lower, 52,20 (11,61—99,40) and 103,50 (46,17—181,99) ng/ml, respectively ($p < 0,05$). There were no significant differences of growth hormone level in the umbilical cord blood between the groups. There were no significant differences of the level of IGF-1 and GH at the age of 3 months between the study and control groups. The values of basal insulin resistance of tissues (HOMA-IR) were significantly higher in children of study group: 1,12 (0,36—3,99) and 0,88 (0,21—1,64) ng/ml respectively ($p < 0,05$). 16 of 23 children born with IUGR (69,5%) had «growth leap» in the first 3 months of life assessed by weight, and/or an increase of 2 or more centile corridor (CC). Accelerating the pace of growth was associated with significantly higher levels of IGF-1 and GH levels in 3 months of life. *Conclusion.* Revealed features of «GH-IGF-1» axis and insulin sensitivity of tissues in children with IUGR aimed to stimulation of postnatal growth and can predispose the development of carbohydrate metabolism disorders in later life.

Key words: intrauterine growth restriction, insulin-like growth factors, growth hormone, insulin sensitivity, insulin resistance, postnatal growth.

Введение. Изменения в оси «гормон роста — инсулиноподобный фактор роста-1» рассматриваются как один из важных патогенетических механизмов внутриутробной задержки роста. Известно, что инсулиноподобные факторы роста (IGF-1, IGF-2), являясь пептидами структурно схожими с инсулином, играют центральную роль в эмбриогенезе, росте и развитии плода [1, 2, 3, 4]. При этом IGF-2 оказывает влияние на рост эмбриона на ранних сроках [5], тогда как IGF-1 (или соматомедин С) первично влияет на темпы роста плода на поздних стадиях беременности и в раннем постнатальном периоде [6, 7]. Он стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, обладая выраженным антиапоптотическим эффектом. В периферических тканях IGF-1 является основным посредником действия соматотропного гормона. Секреция IGF-1 внутриутробно и в младенческом возрасте в значительной степени зависит от достаточности поступления питательных веществ к плоду и ребенку [8] и секреции инсулина развивающимся островковым аппаратом поджелудочной железы. Инсулин играет ключевую роль в стимуляции клеточного деления, прежде всего, посредством стимуляции секреции IGF-1 [9, 10]. Несмотря на то что СТГ является главным регулятором роста, его влияние на рост плода, а также на рост в раннем постнатальном периоде ограничено. Это связано, прежде всего, с малым количеством рецепторов к СТГ в эти периоды. Количество рецепторов к СТГ начинает увеличиваться с 6 мес жизни, и его влияние на процессы роста возрастает [11, 12].

Недостаточное поступление питательных веществ к плоду при ЗВУР сопровождается снижением секреции IGF-1, что, в свою очередь, приводит к замедлению белкового синтеза и роста плода в целом [13]. Кроме того, недостаточное поступление глюкозы к плоду при ЗВУР (которая является основным энергетическим субстратом у плода) приводит к снижению количества и повреждению закладываемых β -клеток поджелудочной железы, а также к снижению выработки ими инсулина, что подтверждено в большом количестве экспериментальных исследований [14—16]. При этом включаются механизмы, направленные на поддержание относительного постоянства энергетического метаболизма, а именно повышается чувствительность тканей плода к инсулину и усиленное поступление глюкозы внутрь клеток, активируются процессы гликогенолиза и глюконеогенеза. Белковый дефицит у плода усугубляет повреждение и дисфункцию β -клеток поджелудочной железы. Предположительно, персистенция подобных изменений в условиях повышенной нагрузки на β -клетки постнатально может служить основой для развития метаболических нарушений в последующей жизни.

Изменения секреции инсулиноподобного фактора роста-1 и соматотропного гормона у детей с ЗВУР внутриутробно, а также постнатально, в зависимости от темпов роста, могут ассоциироваться с развитием метаболических расстройств в дальнейшем, в частности, с изменением показателей инсулиновой секреции, чувствительности тканей к инсулину и

развитием в более старшем возрасте синдрома гипергликемии различной степени: от нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) до развития сахарного диабета II типа. При этом данные, полученные в различных исследованиях на эту тему, достаточно противоречивы [17—20], поэтому вопрос о том, какие механизмы могут лежать в основе развития тех или иных гормонально-метаболических нарушений у детей, родившихся с ЗВУР, остается открытым для изучения.

Цель исследования — изучить изменения в оси «IGF-1—СТГ» и инсулиновой чувствительности тканей у детей, родившихся с ЗВУР, в зависимости от динамики массоростовых показателей.

Материал и методы. Всего обследовано 79 детей, родившихся в Перинатальном центре ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» г. Санкт-Петербурга в 2013 г.

Основную группу наблюдения (I группа) составили 49 детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, включая 35 доношенных детей (группа Ia) и 14 недоношенных (группа Ib) со сроком гестации 31—36 нед. В контрольную группу (II группа) включено 30 детей с соответствием массы и длины тела при рождении сроку гестации (26 доношенных и 4 недоношенных со сроком гестации 31—35 нед).

Оценка соответствия основных антропометрические показатели (масса тела и рост) гестационному возрасту проводилась по центильным таблицам Г.М. Дементьевой, Е.В. Короткой (1985). Критериями включения в основную группу являлись: а) масса тела при рождении ниже 10 перцентиля при данном сроке гестации; б) отсутствие хромосомной патологии.

Физическое развитие в динамике первых 3 мес жизни оценивалось по центильным таблицам, разработанным для Северо-Западного региона России [21].

В пуповинной крови проводилось определение уровня IGF-1, СТГ методом иммуноферментного анализа (ИФА). В возрасте 3 мес жизни в плазме крови определялись уровни IGF-1, СТГ и инсулина с помощью ИФА, а также уровня глюкозы с помощью глюкозолактатного анализатора Biosen C-line. Забор крови осуществлялся через 3 ч после кормления.

Оценка инсулиновой чувствительности тканей проводилась с помощью гомеостатической модели «Homeostasis model assessment» (HOMA), разработанной D. Matthews и J. Hosker (1985) [22]. Эта модель для определения базальной инсулинорезистентности (-IR) и состояния функции β -клеток поджелудочной железы, исходя из значений базальной гликемии (GLU_0) и инсулинемии (INS_0):

$$HOMA-IR = INS_0 \text{ мкЕд/мл} \times GLU_0 \text{ ммоль/л} / 22,5.$$

Значение показателя HOMA-IR дает количественную оценку уровня инсулиновой чувствительности и в норме не должно превышать 2,7—3. Наличие инсулинорезистентности косвенно характеризует повышение базального уровня иммунореактивного инсулина в крови.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием компьютерной программы Statistica 15.0.

Результаты и их обсуждение. При оценке основных антропометрических показателей при рождении асимметричная форма ЗВУР (гипотрофия) диагностирована у 29 детей (59,18%) — 23 доношенных и 6 недоношенных детей; симметричная форма (гипостатура) диагностирована у 20 детей (40,81%): 12 доношенных и 8 недоношенных.

У детей с асимметричной формой ЗВУР масса тела при рождении в среднем соответствовала 2 ЦК (1—2 ЦК) и составила 2680,0 (2140,0—2900,0) г у доношенных и 1837,0 (1329,5—2239,25) г у недоношенных, а рост соответствовал в среднем 3 ЦК (3—4 ЦК) и составил 49,0 (47,0—51,0) см у доношенных и 45,5 (40,75—46,85) см у недоношенных детей (указаны значения медианы и интервал 5—95%).

Масса тела и рост при рождении у детей с симметричной формой ЗВУР в среднем соответствовали 1 центильному коридору (ЦК) (1—2 ЦК) и составили 2385,0 (1892,5—2628,0) г и 47,0 (43,9—48,5) см у доношенных и 1240,0 (1012,5—1647,5) г и 37,5 (35,25—39,5) см у недоношенных соответственно (указаны значения медианы и интервал 5—95%). Масса тела и рост при рождении у детей контрольной группы в среднем соответствовали 4 ЦК (4—5 ЦК) и составили 3175,0 (2727,5—4000,5) г и 51,0 (48,0—53,85) см у доношенных и 1910 (1874,0—1946,0) г и 42,5 (41,15—43,85) см у недоношенных детей (указаны значения медианы и интервал 5—95%).

Осложненное течение раннего неонатального периода отмечено у 29 (82,9%) доношенных и 11 (78,6%) недоношенных детей основной группы. Гипогликемия (уровень глюкозы в плазме крови менее 2,6 ммоль/л) имела место у 11 (31,5%) доношенных и 4 (28,6%) недоношенных детей. Инфекция, специфичная для перинатального периода, отмечена у 13 (37,2%) доношенных новорожденных и у 10 (71,5%) недоношенных. Патологическая гипербилирубинемия наблюдалась у 17 (48,6%) доношенных и у 9 (64,3%) недоношенных новорожденных. Неврологические расстройства в виде синдрома угнетения ЦНС отмечены у 2 (5,8%) доношенных и у 4 (28,6%) недоношенных детей.

В отделение патологии новорожденных для дальнейшего выхаживания переведено 10 (28,6%) доношенных и 12 (85,8%) недоношенных новорожденных.

Ранний неонатальный период у доношенных детей контрольной группы протекал без особенностей. Дети были выписаны домой на 5—7-е сут жизни.

Все недоношенные дети контрольной группы (4 ребенка) имели осложненное течение раннего неонатального периода, при этом гипогликемия отмечена у 1 ребенка, инфекция, специфичная для перинатального периода — у 1 новорожденного, патологическая гипербилирубинемия наблюдалась у 3 детей. Все недоношенные дети были переведены в отделение патологии новорожденных.

Уровни IGF-1 и СТГ в пуповинной крови были определены у 41 ребенка основной группы (28 до-

ношенных и 13 недоношенных) и у 23 детей группы контроля (19 доношенных и 4 недоношенных).

Общепринятые нормативные значения уровней IGF-1 и СТГ в пуповинной крови не разработаны. Диапазон колебаний уровней IGF-1 в пуповинной крови составил 65 (21,66—160,6) нг/мл, уровня СТГ — 15,1 (5,4—37,44) нг/мл (указаны значения медианы и интервал 5—95%) (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, уровни IGF-1 и СТГ в пуповинной крови во всех группах колеблются в широком диапазоне. Достоверность различий между группами оценивалась с использованием критерия Манна — Уитни при уровне значимости < 0,05.

Нами были выявлены достоверные различия по уровням IGF-1 в пуповинной крови между группой детей с ЗВУР и группой контроля. Уровень IGF-1 в пуповинной крови в группе детей с ЗВУР (I группа) в 1,9 раза ниже, чем в группе контроля (II группа): 52,20 (11,61—99,40) и 103,50 (46,17—181,99) нг/мл соответственно. Эти различия сохраняются и при сравнении доношенных и недоношенных детей основной и контрольной групп. В группе детей с ЗВУР достоверных различий в концентрации IGF-1 между доношенными и недоношенными детьми не выявлено, также как и в контрольной группе. Концентрации IGF-1 в пуповинной крови в группе детей с ЗВУР у недоношенных детей в среднем ниже, чем у доношенных. По уровню СТГ в пуповинной крови достоверных различий между группами не выявлено.

В течение первых 3 мес жизни под динамическим наблюдением находилось 23 ребенка основной группы (15 доношенных и 8 недоношенных детей) и 11 детей группы контроля (10 доношенных и 1 недоношенный ребенок).

В возрасте 3 мес жизни у них определялись уровни IGF-1 и СТГ, а также базальные (тощаковые) уровни глюкозы и инсулина в плазме крови с оценкой инсулиновой чувствительности тканей с помощью гомеостатической модели [homeostasis model assessment (HOMA)]. Значения концентрации IGF-1, СТГ и показателя HOMA-IR в крови в возрасте 3 мес у детей основной и контрольной группы указаны в табл. 2.

У всех обследованных детей диапазон колебаний уровня IGF-1 в 3 мес жизни составил 85,00 (44,65—142,50) нг/мл, СТГ — 3,26 (1,3—12,45), а HOMA-IR — 0,90 (0,22—3,88) нг/мл (указаны значения медианы и интервал 5—95%).

Для детей от 0 до 2 лет предлагается следующий диапазон значений уровня IGF-1 в крови — 28—156 нг/мл (указаны значения в пределах 5—95%) [23]. Нормативные значения уровня СТГ в крови составляют 0,12—7,79 нг/мл. Значение показателя HOMA-IR дает количественную оценку уровня инсулиновой чувствительности и в норме не должно превышать 2,7—3,0. Наличие инсулинорезистентности косвенно характеризует повышение базального уровня иммунореактивного инсулина в крови.

Уровень IGF-1 соответствовал нормативным показателям. У части детей основной группы выявлено превышение нормативных значений для уровня СТГ как среди доношенных, так и недоношенных детей. У 3 доношенных детей и 1 недоношенного ребенка основной группы выявлено превышение нормативных значений показателя HOMA-IR. В контрольной группе значения уровня СТГ и показателя HOMA-IR были в пределах нормы.

Как видно из табл. 2, в возрасте 3 мес жизни значимых различий по уровню IGF-1 и СТГ в крови между группой детей с ЗВУР и группой контроля не

Таблица 1

Уровни IGF-1 и СТГ в пуповинной крови у детей, родившихся с ЗВУР, и в контрольной группе

Показатель	I группа (ЗВУР)			II группа (контроль)		
	Подгруппа			Подгруппа		
	I, n=41	Ia доношенные, n=28	Iб недоношенные, n=13	II, n=23	IIa доношенные, n=19	IIб недоношенные, n=4
IGF-1, нг/мл	52,20 (11,61—99,40)	64,00 (29,64—101,80)	38,64 (6,30—66,40)	103,50 (46,17—181,99)	114,00 (53,4—188,41)	55,00 (43,54—125,35)
СТГ, нг/мл	14,26 (7,02—39,65)	14,00 (3,47—43,40)	27,35 (7,82—38,22)	18,40 (5,4—26,55)	17,08 (5,3—24,45)	14,95 (7,13—29,72)

Примечание. В таблице указаны значения медианы и интервал 5—95%.

Таблица 2

Концентрации IGF-1, СТГ в крови и значения показателя HOMA-IR в возрасте 3 мес у детей основной и контрольной группы

Показатель	I группа (ЗВУР)			II группа (контроль)		
	Подгруппа			Подгруппа		
	I, n=23	Ia доношенные, n=15	Iб недоношенные, n=8	II, n=11	IIa доношенные, n=10	IIб недоношенные, n=1
IGF-1, нг/мл	91,00 (45,50—135,90)	97,50 (44,75—135,25)	91,00 (67,03—141,20)	83,00 (36,5—152,65)	83,50 (35,45—154,00)	75,00*
СТГ, нг/мл	3,70 (1,30—12,95)	2,40 (1,21—15,00)	5,30 (2,16—11,20)	3,15 (1,54—5,71)	3,30 (1,70—5,82)	1,60*
HOMA-IR**	1,12 (0,36—3,99)	1,30 (0,69—5,34)	0,47 (0,18—2,89)	0,88 (0,21—1,64)	0,89 (0,26—1,68)	0,31*

Примечание. В таблице указаны значения медианы и интервал 5—95%; *данные приведены для одного ребенка; **показатель базальной инсулинорезистентности тканей.

отмечено. В основной группе у недоношенных детей отмечался достоверно более высокий уровень СТГ по сравнению с доношенными детьми — 5,30 (2,16—11,20) нг/мл и 2,40 (1,21—15,00) нг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Выявлены достоверно более высокие значения показателя HOMA-IR у детей основной группы по сравнению с группой контроля — 1,12 (0,36—3,99) и 0,88 (0,21—1,64) соответственно (парный *t*-критерий Стьюдента $p = 0,031$ при уровне значимости $< 0,05$).

Эти различия сохраняются и при сравнении доношенных детей основной и контрольной групп — 1,30 (0,69—5,34) нг/мл и 0,89 (0,26—1,68) нг/мл соответственно (парный *t*-критерий Стьюдента $p = 0,031$ при уровне значимости $< 0,05$).

Выявить различия по показателю HOMA-IR между недоношенными детьми основной и контрольной групп на данном этапе работы не представляется возможным из-за малого количества детей в группах.

В основной группе значения HOMA-IR у доношенных детей в 2,7 раза выше, чем у недоношенных, и составляет 1,30 (0,69—5,34) и 0,47 (0,18—2,89) соответственно (парный *t*-критерий Стьюдента $p = 0,031$ при уровне значимости $< 0,05$).

Корреляции между показателем HOMA-IR и уровнями IGF-1 и СТГ в крови в возрасте 3 мес не выявлено.

При оценке массоростовых показателей в динамике первых 3 мес жизни было выявлено, что у 16 (69,5%) из 23 детей, родившихся с ЗВУР, к 3 мес показатели массы тела и роста соответствовали в среднем 4 ЦК (25—75 перцентили). То есть эти дети демонстрировали ускоренные темпы прибавки массы тела и/или роста — «ростовой скачок» по массе и/или по росту в 2 и более ЦК. Отсутствие «ростового скачка» (изменения на 0—1 ЦК) к 3-месячному возрасту отмечено у 7 (30,5%) детей, показатели массы тела и роста у них соответствовали в среднем 2—3 ЦК. Оценка темпов роста недоношенных детей проводилась с учетом скорректированного возраста. В контрольной группе у всех детей отмечались равномерные прибавки массы тела и роста (изменения на 0—1 ЦК) и к 3-месячному возрасту антропометрические показатели находились в пределах 4—5 центильных коридоров.

В табл. 3 указаны уровни IGF-1, СТГ и значения HOMA-IR у детей, родившихся с ЗВУР, в возрасте 3 мес в зависимости от наличия/отсутствия «ростового скачка».

Из табл. 3 видно, что уровни IGF-1 и СТГ у детей с ЗВУР, у которых был отмечен «ростовой скачок», достоверно выше, чем у детей без «ростового скачка». Уровень IGF-1 составил 114,00 (58,30—135,30) нг/мл и 74,00 (45,80—84,20) нг/мл соответственно, уровень СТГ составил 4,20 (1,21—11,30) нг/мл и 2,80 (1,47—18,25) нг/мл соответственно, $p < 0,05$. Эти различия сохраняются и при сравнении отдельно доношенных и недоношенных детей, имевших «ростовой скачок» и без такового. При этом наиболее низкие значения IGF-1 отмечены у доношенных детей без «ростового скачка».

Следует отметить, что наряду с указанной закономерностью отмечается широкий размах колебаний уровня IGF-1 и СТГ в крови в возрасте 3 мес как при наличии, так и при отсутствии «ростового скачка». Также следует отметить, что не выявлено достоверных различий в концентрациях IGF-1 и СТГ в крови в возрасте 3 мес между доношенными и недоношенными детьми основной группы, имеющими «ростовой скачок».

По показателю HOMA-IR у детей основной группы, имевших «ростовой скачок» и без такового, достоверных различий не выявлено, но у детей с «ростовым скачком» в среднем отмечены более высокие значения HOMA-IR по сравнению с детьми без «ростового скачка» — 1,30 (0,46—4,72) и 0,67 (0,16—3,82) соответственно. Не отмечено достоверных различий по показателю HOMA-IR и при сравнении отдельно доношенных и недоношенных детей с «ростовым скачком» и без такового. Также не выявлено достоверных различий в значениях HOMA-IR в крови в возрасте 3 мес между доношенными и недоношенными детьми, имеющими «ростовой скачок». Сравнить доношенных и недоношенных детей, не имевших «ростового скачка», на данном этапе работы не представляется возможным из-за малого объема выборки.

Выявленные изменения в оси «СТГ—IGF-1» в пуповинной крови и в 3 мес жизни у детей, родившихся с ЗВУР, могут указывать на важную роль IGF-1 в стимуляции внутриутробного и постнатального роста. По данным нашего исследования, у

Таблица 3

Уровни IGF-1 и СТГ и значения показателя HOMA-IR в зависимости от наличия/отсутствия ростового скачка у детей, родившихся с ЗВУР, в возрасте 3 мес

Ростовой скачок	Есть «ростовой скачок»			Нет «ростового скачка»		
	Подгруппа			Подгруппа		
	I (ЗВУР), <i>n</i> =15	Ia доношенные, <i>n</i> =10	Iб недоношенные, <i>n</i> =5	I (ЗВУР), <i>n</i> =7	Ia доношенные, <i>n</i> =5	Iб недоношенные, <i>n</i> =2
IGF-1, нг/мл	114,00 (58,30—135,30)	113,00 (57,60—135,55)	103,50 (66,50—142,50)	74,00 (45,80—84,20)	56,20 (45,20—77,12)	83,00 (80,30—85,70)
СТГ, нг/мл	4,20 (1,21—11,30)	3,25 (1,13—10,10)	4,76 (2,15—11,07)	2,80 (1,47—18,25)	2,20 (1,40—3,0)	14,50 (7,75—21,25)
HOMA-IR	1,30 (0,46—4,72)	1,30 (0,86—5,62)	1,30 (0,45—3,05)	0,67 (0,16—3,93)	2,37 (0,46—3,82)	0,23 (0,11—0,34)

Примечание. В таблице указаны значения медианы и интервал 5—95%.

детей, родившихся с ЗВУР, выявлены достоверно более низкие концентрации IGF-1 в пуповинной крови по сравнению с группой контроля как среди доношенных, так и недоношенных детей, но в возрасте 3 мес уровень IGF-1 в крови уже не отличался от группы контроля. Вероятно, более высокие концентрации IGF-1 способствуют так называемому «ростовому скачку», отмеченному в нашем исследовании у большинства детей, родившихся с ЗВУР, в первые 3 мес жизни независимо от срока гестации.

Полученные результаты согласуются с данными ряда исследований, демонстрирующих, что несмотря на низкий уровень IGF-1 в пуповинной крови при рождении (после периода белково-энергетического дефицита внутриутробно) в дальнейшем в условиях достаточного питания секреция IGF-1 быстро возрастает, стимулируя постнатальный рост [17, 18, 20].

Отсутствие различий в уровнях СТГ в пуповинной крови между детьми, родившимися с ЗВУР, и контрольной группой, вероятно, указывает преимущественную роль IGF-1 в стимуляции внутриутробного роста [13], а также на низкую чувствительность рецепторов к СТГ внутриутробно [11, 12]. Более высокие уровни СТГ в крови у недоношенных детей, родившихся с ЗВУР, в 3 мес жизни, возможно, связаны с сохраняющейся низкой чувствительностью рецепторов к СТГ.

Выявлены особенности инсулиновой чувствительности тканей у детей, родившихся с ЗВУР. Достоверно более высокие значения показателя базальной инсулинорезистентности (НОМА-IR) у детей основной группы по сравнению с детьми контрольной группы в возрасте 3 мес жизни в нашем исследовании косвенно характеризуют повышение базального уровня иммунореактивного инсулина в крови. Известно, что инсулин является важным стимулятором роста как внутриутробно, так и в младенческом возрасте прежде всего за счет стимуляции секреции IGF-1 [9, 10, 17]. После рождения нагрузка на β -клетки поджелудочной железы у детей, родившихся с ЗВУР, значительно повышается. Возможно, повышение уровня базального инсулина в крови у детей, родившихся с ЗВУР, в младенческом возрасте также направлено на стимуляцию постнатального роста. Существуют исследования, в которых показана положительная корреляция между уровнем IGF-1 и инсулинорезистентностью тканей у детей с ЗВУР уже на первом году жизни [20]. В нашем исследовании такой корреляции на данном этапе работы не выявлено.

Также в ряде исследований показано, что «ростовой скачок» у детей с ЗВУР сочетается с более высоким показателем инсулинорезистентности тканей [17—19]. Однако в нашем исследовании на данном этапе достоверных различий между детьми с «ростовым скачком» и без такового не выявлено. Это может быть связано с недостаточным объемом выборки и невозможностью применить более точные статистические методы.

Заключение. Выявленные в нашем исследовании особенности в оси «СТГ—IGF-1» и инсулиновой

чувствительности тканей у детей, родившихся с ЗВУР, вероятно, направлены на стимуляцию постнатального роста и, предположительно, могут служить основой для развития нарушений углеводного обмена в дальнейшей жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang, S.W. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight / S.W. Yang, J.S. Yu // *Pediatr Internat.* — 2000. — Vol. 42. — P.31—36.
2. Wan, G. Serum concentration of insulin-like growth factor-I in cord blood / G. Wan, G.S. Yu, J. Liu // *Zhonghua Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* — 1998. — № 33. — P.720—721.
3. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates / H.C. Lo, L.Y. Tsao, W.Y. Hsu [et al.] // *Nutrition.* — 2002. — Vol. 18. — P.604—608.
4. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth / L.C. Giudice, F. de Zegher, S.E. Gargosky [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80. — P.1548—1555.
5. The somatomedin hypothesis / D. Le Roith, C. Bondy, S. Yakar [et al.] // *Endocr. Rev.* — 2001. — Vol. 22. — P.53—74.
6. D'Ercole, A.J. Evidence that somatomedin is synthesized by multiple tissues in the fetus / A.J. D'Ercole, G.T. Applewhite, L.E. Underwood // *Dev. Biol.* — 1980. — № 75. — P.315—328.
7. Harding, J.E. Insulin-like growth factor 1 alters fetoplacental protein and carbohydrate metabolism in fetal sheep / J.E. Harding, L. Liu, P.C. Evans, P.D. Gluckman // *Endocrinology.* — 1994. — Vol. 134. — P.1509—1514.
8. Reduction of serum insulin-like growth factor-I by dietary protein restriction is age dependent / T. Fliesen, D. Maiter, G. Gerard [et al.] // *Pediatr Res.* — 1989. — Vol. 26. — P.415—419.
9. Fowden, A.L. The role of insulin in prenatal growth / A.L. Fowden // *J. Dev. Physiol.* — 1989. — № 12. — P.173—182.
10. Johnson, T.R. Expression of insulin-like growth factor I in cultured rat hepatocytes: effects of insulin and growth hormone / T.R. Johnson, B.K. Blossley, C.W. Denko, J. Ilan // *Mol. Endocrinol.* — 1989. — Vol. 3. — P.58—87.
11. Binding protein for human growth hormone: effects of age and weight / R.W. Holl, R. Snehotta, B. Siegler [et al.] // *Horm. Res.* — 1991. — № 35. — P.190—197.
12. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study / P.D. Gluckman, A.J. Gunn, A. Wray [et al.] // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 121. — P.920—923.
13. Randhawa, R.S. The insulin-like factor system and fetal growth restriction / R.S. Randhawa // *Ped. Endocrinol. Rev.* — 2008. — № 6 (2). — P.235—240.
14. Diminished beta-cell replication contributes to reduced beta-cell mass in fetal sheep with intrauterine growth restriction / S.W. Limesand, J. Jensen, J.C. Hutton, W.W. Hay // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P.1297—1305.
15. Attenuated insulin release and storage in fetal sheep pancreatic islets with intrauterine growth restriction

- / S. Limesand, P. Rozance, G. Zerbe [et al.] // *Endocrinology*. — 2006. — Vol. 147. — P.1488—1497.
16. The endocrine pancreas in small-for-dates infants / F.A. Van Assche, F. De Prins, L. Aerts, M. Verjans // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1977. — Vol. 84. — P.751—753.
 17. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children / V. Mericq, K.K. Ong, R. Bazaes [et al.] // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P.2609—2614.
 18. ALSPAC study team 2004 Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels / K.K. Ong, C.J. Petry, P.M. Emmett [et al.] // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 47. — P.1064—1070.
 19. Influence of Catch-up Growth on Glucose Tolerance and β -Cell Function in 7-Year-Old Children: Results From the Birth to Twenty Study / N.J. Crowther [et al.] // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 121. — P.1715—1722.
 20. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort / N. Soto, R.A. Bazaes, V. Pena [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P.3645—3650.
 21. Рост и развитие ребенка / В.В. Юрьев, А.С. Симаходский, А.С. Воронович, М.М. Хомич. — СПб.: Питер, 2007. — 197 с.
 22. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28, № 7. — P.412—419.
 23. *Blum, W.H.* Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs / W.H. Blum, B.H. Breier // *Growth Regulation*. — 1994. — Vol. 4. — P.11—19.
- REFERENCES**
1. *Yang, S.W.* Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight / S.W. Yang, J.S. Yu // *Pediatr Internat.* — 2000. — Vol. 42. — P.31—36.
 2. *Wan, G.* Serum concentration of insulin-like growth factor-I in cord blood / G. Wan, G.S. Yu, J. Liu // *Zhonghua Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* — 1998. — № 33. — P.720—721.
 3. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates / H.C. Lo, L.Y. Tsao, W.Y. Hsu [et al.] // *Nutrition*. — 2002. — Vol. 18. — P.604—608.
 4. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth / L.C. Giudice, F. de Zegher, S.E. Gargosky [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80. — P.1548—1555.
 5. The somatomedin hypothesis / D. Le Roith, C. Bondy, S. Yakar [et al.] // *Endocr. Rev.* — 2001. — Vol. 22. — P.53—74.
 6. *D'Ercole, A.J.* Evidence that somatomedin is synthesized by multiple tissues in the fetus / A.J. D'Ercole, G.T. Applewhite, L.E. Underwood // *Dev. Biol.* — 1980. — № 75. — P.315—328.
 7. *Harding, J.E.* Insulin-like growth factor 1 alters fetoplacental protein and carbohydrate metabolism in fetal sheep / J.E. Harding, L. Liu, P.C. Evans, P.D. Gluckman // *Endocrinology*. — 1994. — Vol. 134. — P.1509—1514.
 8. Reduction of serum insulin-like growth factor-I by dietary protein restriction is age dependent / T. Fliesen, D. Maiter, G. Gerard [et al.] // *Pediatr Res.* — 1989. — Vol. 26. — P.415—419.
 9. *Fowden, A.L.* The role of insulin in prenatal growth / A.L. Fowden // *J. Dev. Physiol.* — 1989. — № 12. — P.173—182.
 10. *Johnson, T.R.* Expression of insulin-like growth factor I in cultured rat hepatocytes: effects of insulin and growth hormone / T.R. Johnson, B.K. Blossey, C.W. Denko, J. Ilan // *Mol. Endocrinol.* — 1989. — Vol. 3. — P.58—87.
 11. Binding protein for human growth hormone: effects of age and weight / R.W. Holl, R. Snehotta, B. Siegler [et al.] // *Horm. Res.* — 1991. — № 35. — P.190—197.
 12. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study / P.D. Gluckman, A.J. Gunn, A. Wray [et al.] // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 121. — P.920—923.
 13. *Randhawa, R.S.* The insulin-like factor system and fetal growth restriction / R.S. Randhawa // *Ped. Endocrinol. Rev.* — 2008. — № 6 (2). — P.235—240.
 14. Diminished beta-cell replication contributes to reduced beta-cell mass in fetal sheep with intrauterine growth restriction / S.W. Limesand, J. Jensen, J.C. Hutton, W.W. Hay // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P.1297—1305.
 15. Attenuated insulin release and storage in fetal sheep pancreatic islets with intrauterine growth restriction / S. Limesand, P. Rozance, G. Zerbe [et al.] // *Endocrinology*. — 2006. — Vol. 147. — P.1488—1497.
 16. The endocrine pancreas in small-for-dates infants / F.A. Van Assche, F. De Prins, L. Aerts, M. Verjans // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1977. — Vol. 84. — P.751—753.
 17. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children / V. Mericq, K.K. Ong, R. Bazaes [et al.] // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P.2609—2614.
 18. ALSPAC study team 2004 Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels / K.K. Ong, C.J. Petry, P.M. Emmett [et al.] // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 47. — P.1064—1070.
 19. Influence of Catch-up Growth on Glucose Tolerance and β -Cell Function in 7-Year-Old Children: Results From the Birth to Twenty Study / N.J. Crowther [et al.] // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 121. — P.1715—1722.
 20. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort / N. Soto, R.A. Bazaes, V. Pena [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P.3645—3650.
 21. Рост и развитие ребенка / В.В. Юрьев, А.С. Симаходский, А.С. Воронович, М.М. Хомич. — СПб.: Питер, 2007. — 197 с.
 22. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28, № 7. — P.412—419.
 23. *Blum, W.H.* Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs / W.H. Blum, B.H. Breier // *Growth Regulation*. — 1994. — Vol. 4. — P.11—19.

Поступила 23.10.2014