

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.2.007>
УДК 616-056-053.2:577.171



Прилуцкая В.А. ✉, Сукало А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Роль лептина, адипонектина и инсулиноподобного фактора роста 1 у крупновесных детей в динамике первых двух лет жизни

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, сбор материала, написание текста – Прилуцкая В.А.; редактирование – Прилуцкая В.А., Сукало А.В.

Подана: 03.05.2022

Принята: 16.05.2022

Контакты: 2489861@rambler.ru

Резюме

Цель. Оценить уровни лептина, адипонектина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) у детей, рожденных крупновесными для гестационного возраста, в течение первых двух лет жизни, и сопоставить эти изменения с антропометрическими параметрами младенцев.

Материалы и методы. Проведено динамическое проспективное обследование 96 детей: 56 крупновесных к сроку гестации при рождении (основная группа, Гр1) и 40 нормовесных (контрольная группа). Выделено 2 подгруппы Гр1: Гр1а – дети с z-score индекса массы тела (ИМТ) в два года жизни 1 и более, Гр1b – с z-score ИМТ менее 1. Содержание лептина, адипонектина, инсулина, ИФР-1 определяли иммуноферментным методом в динамике первых двух лет жизни.

Результаты. Младенцы основной группы с избыточной массой тела в возрасте двух лет имели опережающие траектории роста, начиная с 3 месяцев жизни. У крупновесных детей установлены статистически значимые положительные корреляции уровней лептина и инсулина сыворотки крови младенцев с массой тела и ИМТ матерей. Сывороточная концентрация адипонектина в 3 месяца жизни у детей Гр1а была ниже уровня адипонектина Гр1b ($p=0,045$) и группы контроля ($p=0,003$). Отмечено значимо более высокое содержание ИФР-1 в 1, 3 и 12 месяцев жизни у крупновесных детей, имевших избыточную массу тела к 2 годам жизни, по сравнению с детьми без избыточной массы ($p=0,042$, $p=0,040$ и $p=0,048$). Длительность грудного вскармливания имела отрицательную корреляционную связь с уровнем инсулина сыворотки крови у двухлетних детей Гр1b ($r_s=-0,353$, $p<0,05$).

Выводы. Полученные данные обосновывают возможность применения изученных гормонов в качестве маркеров при прогнозировании формирования избыточной массы тела, нарушений метаболизма и пищевого поведения крупновесных детей.

Ключевые слова: дети, крупновесный для гестационного возраста, лептин, адипонектин, инсулиноподобный фактор роста 1, младенчество, индекс массы тела, z-score

Prylutsкая V. ✉, Sukalo A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Role of Leptin, Adiponectin and Insulin-Like Growth Factor 1 in Large for Gestational Age Children during the First Two Years of Life

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, collection of material, writing the text – Prylutsкая V.; editing – Prylutsкая V., Sukalo A.

Submitted: 03.05.2022

Accepted: 16.05.2022

Contacts: 2489861@rambler.ru

Abstract

Purpose. To assess the levels of leptin, adiponectin and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in children born large for gestational age during the first two years of life, and to compare these changes with the anthropometric parameters of infants.

Materials and methods. A dynamic prospective examination of 96 children was carried out: 56 large for gestational age at birth (main group, Gr1) and 40 normal-weight (control group). 2 subgroups Gr1 were distinguished: Gr1a – children with z-score of body mass index (BMI) at two years of age 1 or more, Gr1b – with z-score BMI less than 1. The content of leptin, adiponectin, insulin, IGF-1 was determined by enzyme immunoassay in the dynamics during first two years of life.

Results. Infants of the main group with overweight at the age of two years had advanced growth trajectories, starting from 3 months of age. In large-weight children, statistically significant positive correlations of the levels of leptin and insulin in the blood serum of infants with body weight and BMI of mothers were established. The serum concentration of adiponectin at 3 months of life in children Gr1a was lower than the level of adiponectin Gr1b ($p=0.045$) and the control group ($p=0.003$). There was a significantly higher content of IGF-1 at 1, 3 and 12 months of life in large children who were overweight by 2 years of age, compared with children without excess body weight ($p=0.042$, $p=0.040$ and $p=0.048$). The duration of breastfeeding had a negative correlation with the level of serum insulin in Gr1b two-year-old children ($r_s=-0.353$, $p<0.05$).

Conclusions. Obtained results explain the possibility of using the studied hormones as markers in predicting the formation of overweight, metabolic disorders and eating behavior of large for gestational age children.

Keywords: children, large for gestational age, leptin, adiponectin, insulin-like growth factor 1, infancy, body mass index, z-score

■ ВВЕДЕНИЕ

Избыточная масса тела и ожирение в настоящее время являются распространенными метаболическими нарушениями, их частота среди детей препубертатного возраста достигает 28–37% [1]. Одной из негативных тенденций признан рост

избыточной массы тела у детей младшего возраста. Поэтому поиск ранних предикторов развития детского ожирения привлекает все большее внимание исследователей. Масса тела (МТ) при рождении – один из важнейших показателей, регистрируемых при рождении ребенка. Дети, имеющие при рождении МТ 4000 грамм и более, диагностируются как новорожденные с крупной МТ. Масса тела, с одной стороны, является важным показателем состояния здоровья ребенка, с другой – отражает влияние наследственных факторов и может показывать генетическую предрасположенность к развитию детского ожирения.

В последние годы исследования продемонстрировали, что среди детей, рожденных с крупной МТ, высока вероятность развития ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома (МС), сердечно-сосудистой патологии [2, 3]. Особое внимание исследователей при выявлении предикторов данных заболеваний привлекает период первых двух лет жизни ребенка, учитывая известную концепцию о влиянии первых 1000 дней развития на всю последующую жизнь [4]. Доказана связь между большим размером тела при рождении и гиперинсулинемией как у детей, так и у взрослых [5]. Дети с ожирением, родившиеся крупновесными для гестационного возраста (КГВ), более склонны к развитию МС. Wang X. и соавторы обнаружили, что метаболический синдром у детей с ожирением, родившихся КСГ, был значительно выше, чем у детей с ожирением, родившихся нормовесными для гестационного возраста (65% против 42,3%) [6].

Роль жировой ткани в патофизиологии резистентности к инсулину показана в нескольких исследованиях [5, 7]. В настоящее время известно, что она секретирует большое количество факторов с разнообразными функциями, таких как свободные жирные кислоты, с хорошо описанными физиологическими и патофизиологическими эффектами на гомеостаз глюкозы, и адипоцитокины, которые действуют аутокринно и паракринно [7]. Метаболические эффекты адипоцитокинов заключаются в регуляции роста и развития в неонатальном периоде и периоде грудного возраста, контроле аппетита в детстве и во взрослом возрасте, программировании энергетических потребностей и регуляции состава тела. Некоторые адипоцитокины (адипонектин, лептин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6) могут действовать локально или дистально, изменяя чувствительность к инсулину в органах-мишенях инсулина (мышцы и печень), и через нейроэндокринные, вегетативные или иммунные пути.

Лептин и адипонектин являются самыми исследуемыми адипоцитокинами, связанными с модуляцией метаболизма и энергетического гомеостаза [8]. Лептин продуцируется адипоцитами жировой ткани (белой и бурой), может синтезироваться в плаценте [9]. Он связывается со специфическими центральными и периферическими рецепторами гипоталамуса, жировой ткани, печени, β -клеток поджелудочной железы. Лептин поддерживает отрицательный энергетический баланс за счет увеличения расхода энергии и снижения потребления пищи. Уровни лептина у новорожденных коррелируют с жировой массой тела при рождении [10, 11]. Согласно данным метаанализа 22 исследований, лептин пуповинной крови доношенных новорожденных положительно связан с массой тела при рождении, но обратно пропорционален избытку массы тела до 3 лет [12]. Авторами проведенного метаанализа сделано заключение о потенциальном использовании адипоцитокинов при рождении в качестве инструмента стратификации риска ожирения.

Уровень адипонектина крови у взрослых людей обратно пропорционален индексу массы тела (ИМТ) и показателям резистентности к инсулину [11, 13]. Адипонектин способен оказывать влияние на рост и развитие плода, в кровотоке существует в виде комплексов с низкой, средней и высокой молекулярной массой, которые вызывают различные эффекты на ткани-мишени [14]. Установлена протективная роль адипонектина при различных процессах (энергетический обмен, воспаление и пролиферация клеток и др.) [15].

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) – гормон, который действует как первичный медиатор эффектов гормона роста и ассоциирован с уровнем инсулина и МТ при рождении [16]. 75% циркулирующего ИФР-1 продуцируется печенью. Уровни ИФР-1 возрастают при продолжительном голодании и снижаются после приема пищи. У младенцев, которые получали заменители грудного молока в течение первых месяцев жизни, выявлены более высокие уровни ИФР-1 по сравнению с детьми, находившимися на естественном вскармливании [17, 18].

Однако исследования, изучающие особенности содержания адипоцитокинов, инсулина и инсулиноподобных факторов роста в раннем возрасте, особенно при исходном избыточном внутриутробном росте, ограничены, что обосновывает актуальность настоящего исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить сывороточные уровни лептина, адипонектина и ИФР-1 у детей, рожденных крупновесными для гестационного возраста в течение первых двух лет жизни, и сопоставить эти изменения с антропометрическими параметрами младенцев.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное проспективное обследование детей, рожденных в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя». В исследование включены 96 младенцев: 56 крупновесных к сроку гестации при рождении (основная группа, Гр1) и 40 нормовесных детей (группа контроля, ГрК). Дети были сопоставимы по полу и гестационному возрасту. Критерии включения: срок гестации 37–41 неделя; МТ при рождении более 90-й перцентили для пола и гестационного возраста, информированное согласие родителя ребенка. В качестве критериев исключения определены сахарный диабет (СД), гестационный СД с инсулинотерапией, декомпенсированные эндокринные и соматические заболевания женщины, многоплодная беременность, врожденные пороки развития или наследственные синдромы у ребенка. При оценке антропометрического статуса рассчитывался показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. ИМТ вычисляли как отношение МТ в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат. Для оценки физического развития (ФР) и вычисления производных антропометрических показателей (ИМТ и z-score) использовали антропометрический калькулятор программы BO3 Anthro [19]. Антропометрические данные детей были определены при рождении, в 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца жизни.

В группе крупновесных при рождении младенцев избыточная МТ в возрасте двух лет (z-score ИМТ ≥ 1 SDS) выявлена у 53,6% детей (30/56). Поэтому в основной группе выделено 2 подгруппы: 1-я подгруппа (Гр1а) – 30 новорожденных с показателями

z-score ИМТ 1 и более, 2-я подгруппа (Гр1b) – 26 детей с показателями z-score ИМТ менее 1 в два года жизни. Детей с показателями z-score ИМТ менее –1 в основной группе не было.

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

Содержание адипоцитокинов, инсулина и ИФР-1 определяли в пуповинной крови и сыворотке крови детей в 1, 3, 6, 12 и 24 месяца жизни методом иммуноферментного анализа. Определение сывороточных концентраций адипокинов, инсулина и ИФР-1 проводилось с использованием коммерческих наборов «DRG International» (Германия) на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора Freedom evo 75, TECAN Austria GmbH в гормональной лаборатории УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска (зав. лабораторией – Е.И. Дашкевич).

Полученные результаты обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладной программы Statistica 10.0. Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли. Проверка на нормальность распределения количественных признаков осуществлена по критериям Лиллиефорса, Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах [25%; 75%]. Для определения статистически значимых количественных различий между группами использовали критерии Краскела – Уоллиса (H) и Манна – Уитни (U), качественных различий – критерий Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера (F). Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считались статистически значимыми при величине уровня значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ антропометрических параметров крупновесных детей при рождении и в динамике анализируемого временного периода в зависимости от z-score ИМТ в 2 года отражен в табл. 1. Не выявлено значимых различий исходной массы тела прямых и производных ауксологических показателей у детей 1-й и 2-й подгрупп основной группы крупновесных новорожденных. Исходя из дизайна исследования, отмечались статистически значимые различия анализируемых антропометрических параметров Гр1а и Гр1b при рождении в сравнении с группой нормовесных детей. В 1 месяц жизни показатели ФР у крупновесных новорожденных как Гр1а, так и Гр1b не имели статистически значимых различий, но отличались от группы контроля. Однако уже в возрасте 3 месяцев жизни у детей первой подгруппы обнаружены статистически значимо более высокие показатели значений z-score ИМТ по сравнению с младенцами Гр1b и ГрК. В 6 месяцев различия производных ауксологических показателей не достигли статистически значимого уровня. В возрасте 1 года жизни у детей первой подгруппы выявлены достоверно более высокие показатели ряда антропометрических параметров (МТ, z-score и перцентили массы тела, z-score длины тела). Похожие изменения сохранились и в возрасте 2 лет жизни: у детей Гр1а были статистически значимо выше МТ, z-score и перцентили массы тела, z-score ИМТ по сравнению с Гр1b и ГрК.

Таблица 1
Антропометрические показатели обследованных детей в динамике анализируемого периода в зависимости от z-score ИМТ в двухлетнем возрасте, Ме [25; 75%]
Table 1
Anthropometric indicators of the examined children in the dynamics of the analyzed period, depending on the z-score BMI at the age of two, Me [25; 75%]

Показатель	Период					
	Рождение	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
1-я подгруппа						
Масса тела, кг	4,34 [4,17; 4,40] ***	4,99 [4,85; 5,37] ***	7,30 [6,85; 7,89] ***	8,85 [8,20; 9,50] ***	11,8 [11,3; 12,9] ***, °	15,0 [14,5; 16,6] ***, °°°
Z-score МТ	1,92 [1,58; 2,27] ***	1,07 [0,86; 1,39] ***	1,47 [0,84; 1,95] ***, °	1,53 [0,35; 2,43] ***	2,06 [1,54; 2,56] ***, °°	2,03 [1,59; 2,83] ***, °°°
Перцентиль МТ	97,1 [94,1; 98,6] ***	85,9 [80,4; 91,7] ***	91,5 [75,8; 96,6] ***	88,6 [62,8; 96,4] ***	96,7 [93,6; 99,1] ***, °°	97,5 [94,3; 99,7] ***, °°°
Z-score длины тела	3,23 [2,70; 3,76] ***	1,72 [1,64; 2,67] ***	1,74 [1,00; 2,29] ***	1,71 [0,99; 2,03] ***	2,11 [1,40; 2,85] ***, °°	0,99 [0,66; 1,69] *
Z-score ИМТ	0,39 [0,04; 0,65] ***	0,15 [-0,56; 0,69] *	0,75 [0,10; 1,37] ***, °	1,10 [-0,35; 1,61] **	1,29 [0,59; 1,87] ***	1,91 [1,61; 2,61] ***, °°°
2-я подгруппа						
Масса тела, кг	4,23 [4,11; 4,39] ***	5,09 [4,63; 5,29] ***	7,10 [6,50; 7,30] ***	8,40 [8,22; 8,90] ***	11,1 [10,4; 11,6] **	13,0 [12,0; 13,8]
Z-score МТ	1,73 [1,48; 2,20] ***	1,03 [0,70; 1,36] ***	1,21 [0,62; 1,41] ***	0,99 [0,52; 1,44] ***	1,28 [0,67; 1,80] **	0,76 [0,26; 1,21]
Перцентиль МТ	95,9 [93,0; 98,6] ***	84,8 [75,9; 91,2] ***	83,5 [73,2; 92,1] ***	83,8 [69,7; 92,4] ***	89,5 [73,1; 95,9] **	77,6 [60,3; 88,8]
Z-score длины тела	3,23 [2,17; 3,68] ***	1,53 [1,13; 2,24] ***	1,67 [0,89; 2,20] ***	1,13 [0,55; 1,57] **	1,11 [0,48; 2,07]	0,91 [0,11; 1,67]
Z-score ИМТ	0,50 [0,07; 0,74] ***	0,12 [-0,42; 0,72] *	0,28 [-0,22; 0,47] *	0,54 [0,01; 1,13] **	0,73 [0,09; 1,09] *	0,44 [-0,05; 0,80]
Контрольная группа						
Масса тела, кг	3,32 [3,19; 3,49]	4,40 [4,07; 4,76]	6,15 [5,72; 6,43]	7,70 [7,32; 8,20]	10,2 [9,5; 10,8]	12,5 [11,6; 13,2]
Z-score МТ	0,11 [-0,18; 0,41]	-0,08 [-0,65; 0,33]	0,05 [-0,37; 0,57]	0,07 [-0,17; 0,27]	0,72 [0,29; 1,04]	0,59 [-0,06; 0,99]
Перцентиль МТ	54,2 [42,9; 65,9]	47,2 [25,9; 62,8]	51,5 [30,8; 70,2]	52,8 [43,2; 60,5]	76,4 [61,5; 85,0]	72,3 [47,5; 83,9]
Z-score длины тела	1,53 [0,99; 2,07]	0,68 [-0,12; 0,99]	0,50 [-0,48; 1,23]	0,22 [-0,47; 1,21]	0,82 [0,09; 1,39]	0,38 [-0,22; 1,28]
Z-score ИМТ	-0,90 [-1,33; -0,59]	-0,48 [-1,22; 0,17]	-0,30 [-0,93; 0,25]	-0,18 [-0,82; 0,39]	0,32 [-0,29; 0,74]	0,51 [0,06; 0,95]

Примечания: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 – разница статистически значима по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля в соответствующее время; ° p<0,05, °° p<0,01, °°° p<0,001 – статистически значимая разница между показателями детей 1-й и 2-й подгрупп в соответствующее время.

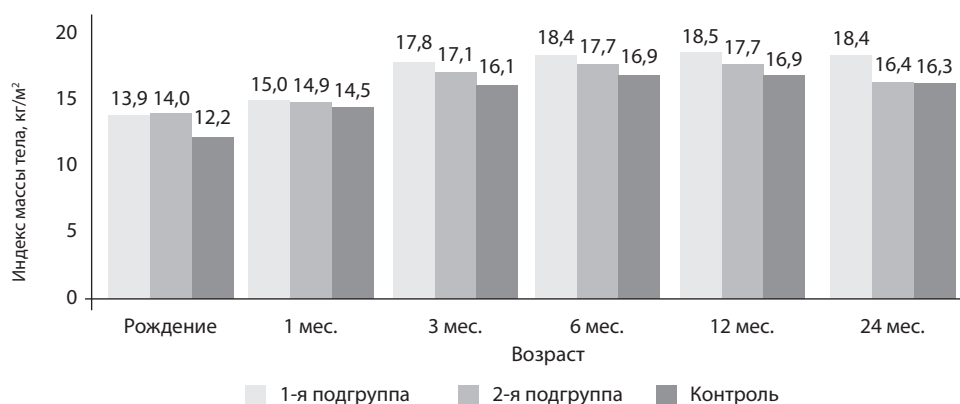


Рис. 1. Динамика индекса массы тела у детей обследованных групп в первые 2 года жизни
Fig. 1. Dynamics of body mass index in children of the examined groups in the first 2 years of life

Динамика медианных значений ИМТ у обследованных детей в течение первых двух лет жизни представлена на рис. 1. Крупновесные дети с показателем z-score ИМТ в два года жизни 1 и более начали существенно опережать своих сверстников по ИМТ с возраста 3 месяцев, при этом показывая прогрессирующее превышение данного параметра. Wen X. и соавторами на большой выборке младенцев также показано, что более высокая МТ при рождении предсказывала более раннее начало и пролонгированный характер скачка ИМТ в периоде младенчества [20].

Преэклампсия матерей детей как первой, так и второй подгрупп значимо превышала аналогичный показатель группы контроля ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно) (табл. 2). Прибавка за беременность была статистически значимо выше у

Таблица 2

Антропометрические показатели родителей обследованных детей в зависимости от z-score ИМТ в двухлетнем возрасте, Me [25; 75%]

Table 2

Anthropometric indicators of the parents of the examined children depending on the z-score of BMI at the age of two, Me [25; 75%]

Показатель	Основная группа		Контрольная группа (n=40)
	1-я подгруппа (n=30)	2-я подгруппа (n=26)	
Возраст матери, лет	28,5 [24,0; 31,0]	29,0 [27,0; 32,0]	29,0 [26,5; 32,5]
Преэклампсия масса матери, кг	69,0 [63,5; 74,3] ***	66,6 [62,0; 71,4] **	59,0 [53,0; 65,0]
Рост матери, м	1,72 [1,66; 1,75] **	1,69 [1,63; 1,74]	1,66 [1,63; 1,70]
ИМТ матери, кг/м ²	24,1 [21,6; 24,9] **	23,3 [21,9; 26,7] **	21,3 [19,2; 23,0]
Прибавка за беременность, кг	16,0 [13,5; 21,0] *	14,0 [13,0; 20,0]	13,5 [12,0; 16,4]
Возраст отца, лет	30,0 [26,0; 33,0]	30,0 [29,0; 35,0]	29,0 [27,0; 34,0]
Масса отца, кг	88,5 [82,0; 97,5] *, °	80,0 [75,0; 88,0] *	80,0 [77,5; 93,0]
Рост отца, м	1,83 [1,79; 1,90]	1,80 [1,76; 1,86]	1,80 [1,77; 1,87]
ИМТ отца, кг/м ²	26,6 [25,3; 29,0] **, °	24,2 [22,9; 26,3] **	24,9 [23,4; 26,0]

Примечания: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – разница статистически значима по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля; ° $p < 0,05$, °° $p < 0,01$, °°° $p < 0,001$ – статистически значимая разница между показателями детей 1-й и 2-й подгрупп.

Таблица 3

Показатели гормонального статуса обследованных детей в динамике анализируемого периода в зависимости от z-score ИМТ в двухлетнем возрасте, Me [25; 75%]

Table 3

Indicators of the hormonal status of the examined children in the dynamics of the analyzed period depending on the z-score BMI at the age of two, Me [25; 75%]

Показатель	Основная группа		Контрольная группа
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	
Пуповинная кровь			
Лептин, нг/мл	18,09 [10,97; 40,00] *. °	11,06 [7,10; 13,22]	5,30 [2,74; 8,02]
Адипонектин, мкг/мл	31,2 [24,8; 47,6]	25,4 [18,9; 29,4]	32,6 [26,1; 36,1]
Инсулин, мкМЕ/мл	23,58 [8,83; 28,32] *	22,36 [7,64; 26,77] *	6,63 [4,88; 7,97]
ИФР-1, нг/мл	82,2 [49,3; 115,1]	48,9 [35,7; 82,0]	42,6 [38,9; 48,7]
1 месяц жизни			
Лептин, нг/мл	2,97 [2,49; 8,14] °	2,10 [1,11; 3,24]	1,67 [0,68; 2,94]
Адипонектин, мкг/мл	39,2 [21,4; 48,3]	38,7 [25,9; 43,6]	39,3 [39,2; 39,3]
Инсулин, мкМЕ/мл	13,88 [6,56; 15,00]	11,04 [8,74; 18,35]	15,85 [8,71; 16,27]
ИФР-1, нг/мл	79,4 [52,9; 104,2] °	43,6 [35,3; 65,4] *	84,7 [83,4; 86,6]
3 месяца жизни			
Лептин, нг/мл	2,74 [1,47; 4,72]	2,10 [1,41; 3,92]	2,00 [1,10; 4,19]
Адипонектин, мкг/мл	22,4 [13,4; 32,0] *. °°	34,4 [20,9; 40,3] *	42,7 [36,5; 46,6]
Инсулин, мкМЕ/мл	11,90 [6,03; 17,20]	6,91 [3,97; 10,37] *	10,49 [8,39; 21,30]
ИФР-1, нг/мл	62,9 [43,4; 100,4] °	42,5 [35,2; 59,8]	45,2 [38,9; 70,1]
6 месяцев жизни			
Лептин, нг/мл	2,78 [1,40; 3,80]	2,33 [1,29; 3,08]	1,97 [1,32; 2,86]
Адипонектин, мкг/мл	31,0 [27,3; 38,9]	19,1 [6,5; 27,0]	29,3 [18,4; 33,7]
Инсулин, мкМЕ/мл	6,90 [4,99; 8,14]	17,40 [8,97; 25,10]	5,40 [3,80; 14,57]
ИФР-1, нг/мл	37,7 [37,5; 52,2]	36,7 [34,0; 39,6]	32,2 [28,2; 47,9]
12 месяцев жизни			
Лептин, нг/мл	1,41 [0,81; 2,28] *	1,03 [0,39; 1,27]	0,71 [0,41; 0,90]
Адипонектин, мкг/мл	27,3 [19,2; 31,5]	14,2 [12,9; 29,8]	21,7 [18,8; 23,7]
Инсулин, мкМЕ/мл	10,79 [6,20; 15,54]	3,40 [3,20; 7,00]	7,31 [3,17; 10,36]
ИФР-1, нг/мл	103,7 [48,2; 126,7] °	50,1 [38,4; 63,3]	52,1 [36,1; 96,5]
24 месяца жизни			
Лептин, нг/мл	2,20 [1,17; 2,35] *. °	1,11 [1,09; 1,12]	1,16 [0,56; 1,88]
Адипонектин, мкг/мл	24,4 [20,0; 29,8] *	13,5 [13,2; 16,0]	14,8 [11,3; 18,1]
Инсулин, мкМЕ/мл	4,00 [2,30; 6,73]	3,30 [2,90; 4,50]	3,70 [2,20; 7,60]
ИФР-1, нг/мл	84,3 [65,0; 88,6]	96,6 [70,2; 130,2]	68,0 [55,5; 97,0]

Примечания: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – разница статистически значима по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля в соответствующее время; ° $p < 0,05$, °° $p < 0,01$ – статистически значимая разница между показателями детей 1-й и 2-й подгрупп в соответствующее время.

женщин 1-й подгруппы по сравнению с контролем (16,0 [13,5; 21,0] кг против 13,5 [12,0; 16,4] кг, $p < 0,05$). Значимые различия в подгруппах основной группы с учетом z-score ИМТ детей в двухлетнем возрасте выявлены только в отношении МТ и ИМТ отцов. Данные аукологические параметры были статистически значимо выше в 1-й подгруппе по сравнению показателями 2-й подгруппы и группы контроля.

В табл. 3 приведены показатели гормонального статуса детей в динамике анализируемого двухлетнего периода. Уровень лептина пуповинной крови новорожденных первой подгруппы (18,09 [10,97; 40,00] нг/л) был выше показателей контрольной группы (5,30 [2,74; 8,02] нг/л, $p=0,044$) и второй подгруппы (11,06 [7,10; 13,22] нг/л, $p=0,048$). Снижение уровня лептина и повышение уровня инсулина после рождения у детей контрольной группы, вероятно, отражает физиологические механизмы стимуляции пищевого поведения и формирования энергетического гомеостаза в постнатальном периоде жизни.

Нами установлены статистически значимые различия инсулина пуповинной крови ($N=10,14$, $p=0,027$) и адипонектина сыворотки крови трехмесячных детей ($N=9,99$, $p=0,046$) в группах наблюдения. Сывороточная концентрация адипонектина в 3 месяца жизни у детей 1-й подгруппы была ниже уровня адипонектина во 2-й подгруппе (22,4 [13,4; 32,0] мкг/мл против 34,4 [20,9; 40,3] мкг/мл, $p=0,045$) и ниже, чем в контроле (42,7 [36,5; 46,6] мкг/мл, $p=0,003$). Уровень адипонектина сыворотки крови второй подгруппы также был статистически значимо ниже показателя группы контроля ($p=0,028$). Отмечено статистически значимо более высокое содержание ИФР-1 сыворотки крови в 1, 3 и 12 месяцев жизни у детей, родившихся крупновесными и имевшими избыток массы тела к 2 годам жизни, по сравнению в детьми второй подгруппы ($p=0,042$, $p=0,040$ и $p=0,048$ соответственно). К двум годам жизни отмечались значимые различия содержания лептина ($N=9,45$, $p=0,034$). Уровень лептина сыворотки крови был выше в 1-й подгруппе детей, чем во 2-й (2,20 [1,17; 2,35] нг/мл против 1,11 [1,09; 1,12] нг/мл, $p=0,041$). В группе контроля показатель колебался от 0,56 до 1,88 нг/мл с Ме 1,16 ($p=0,047$). У двухлетних детей 1-й подгруппы уровень адипонектина в сыворотке был выше, чем аналогичный показатель в группе контроля (24,4 [20,0; 29,8] мкг/мл и 14,8 [11,3; 18,1] мкг/мл соответственно, $p=0,034$). По-видимому, выявленные нами особенности динамики адипонектина, обладающего антигипергликемическими, антиатерогенными и противовоспалительными свойствами, могут иметь значение при разработке методов профилактики ожирения у крупновесных детей.

Нами впервые с учетом данных доступной литературы проанализированы уровни лептина, адипонектина и ИФР-1 в течение первых двух лет жизни у крупновесных и нормовесных при рождении детей. Динамика медианных значений лептина, адипонектина и ИФР-1 в сыворотке крови у детей обследованных групп в первые 24 месяца жизни, которые считаются критическим окном для программирования ожирения, представлена на рис. 2–4.

Использование регрессионных методов анализа позволило установить статистически значимые корреляционные связи z-score показателей ФР двухлетних детей, анамнестических данных и параметров гормонального статуса детей. В исследуемой группе пациентов отмечена отрицательная корреляция z-score ИМТ с содержанием адипонектина в сыворотке крови крупновесных детей в 3 месяца ($r_s=-0,321$; $p=0,036$), положительная – с массой тела в трехмесячном возрасте ($r_s=0,379$, $p=0,015$), с уровнем лептина сыворотки крови в 1 год жизни ($r_s=0,420$, $p=0,043$). Масса тела матерей основной группы была ассоциирована с уровнями инсулина сыворотки крови при рождении ($r_s=0,377$, $p=0,020$) и в возрасте 2 лет жизни ($r_s=0,387$, $p=0,028$), а также содержанием лептина в пуповинной крови новорожденных ($r_s=0,341$, $p=0,031$) и сыворотке крови двухлетних детей ($r_s=0,321$, $p=0,033$), что согласуется с данными

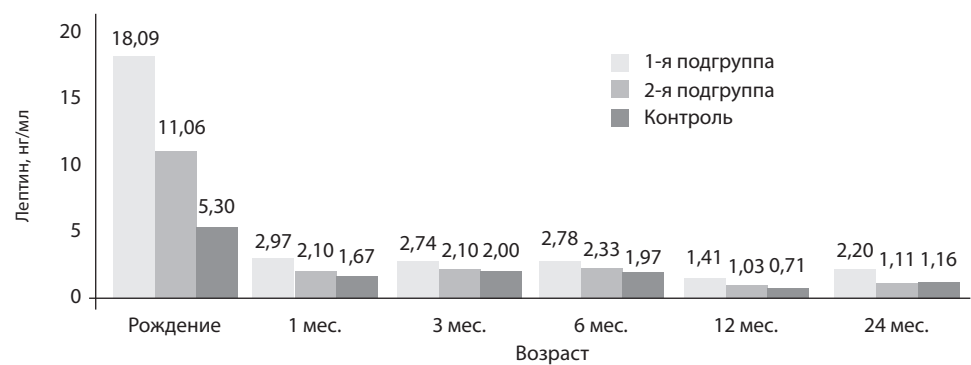


Рис. 2. Динамика содержания лептина в сыворотке крови у детей обследованных групп в первые 2 года жизни
Fig. 2. Dynamics of leptin content in blood serum in children of the examined groups in the first 2 years of life

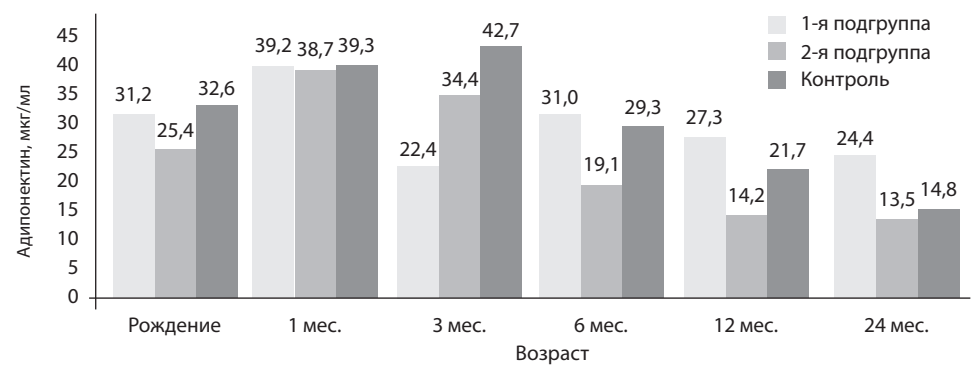


Рис. 3. Динамика содержания адипонектина в сыворотке крови у детей обследованных групп в первые 2 года жизни
Fig. 3. Dynamics of the content of adiponectin in blood serum in children of the examined groups in the first 2 years of life

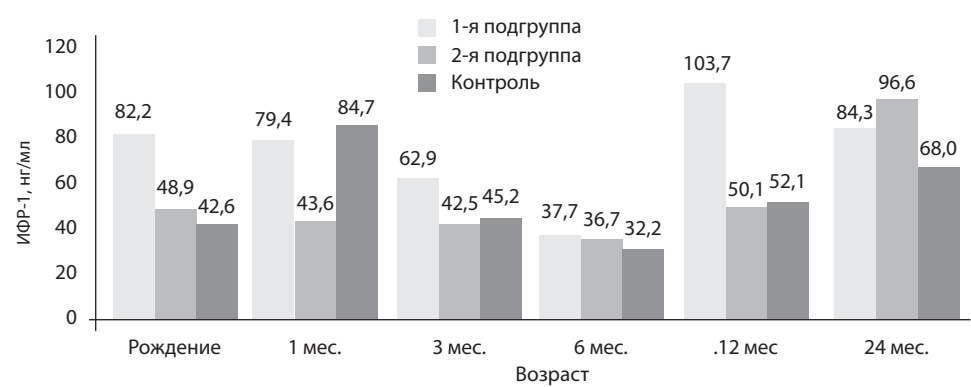


Рис. 4. Динамика содержания ИФР-1 в сыворотке крови у детей обследованных групп в первые 2 года жизни
Fig. 4. Dynamics of IGF-1 content in blood serum in children of the examined groups in the first 2 years of life

других авторов и нашими предыдущими исследованиями [21–23]. В годовалом возрасте у детей основной группы выявлена положительная корреляция лептинемии и с ИФР-1 ($r_s=0,634$, $p=0,029$). Установлена положительная корреляционная связь между ростом матерей контрольной группы и уровнями ИФР-1 пуповинной крови ($r_s=0,407$, $p=0,011$) и сывороточного ИФР-1 двухлетних детей ($r_s=0,589$, $p=0,044$). При внутригрупповом анализе в основной группе с учетом z-score ИМТ в двухлетнем возрасте установлены прямые корреляционные взаимосвязи ИФР-1 сыворотки крови двухлетних детей второй подгруппы и z-score ИМТ ($r_s=0,749$, $p<0,05$) и z-score ДТ младенцев ($r_s=0,700$, $p<0,05$), отрицательные лептина и ИМТ ($r_s=-0,414$, $p<0,05$).

В настоящее время опубликованы противоречивые результаты исследований взаимосвязи содержания адипоцитокинов и маркеров метаболического синдрома в детской популяции, а работы, посвященные изучению профиля гормонов у крупновесных при рождении детей, единичны. Giargros V. и соавт. выявили, что у детей препубертатного возраста КГВ средний уровень адипонектина в сыворотке был выше, чем у нормовесных детей контрольной группы, несмотря на более высокую инсулинорезистентность [24]. Авторы также показали, что у младенцев, рожденных с МТ более 97-го процентиля, средний уровень лептина в сыворотке был значительно выше, чем у нормовесных и крупновесных с МТ 90–97-го процентиля. В исследовании Huang R. и соавт. установлено, что крупная масса тела при рождении не имеет значения для концентраций лептина и адипонектина в младенчестве, и могут существовать специфические для крупновесности положительные ассоциации между увеличением МТ или ИМТ и концентрацией адипонектина, что рассматривается авторами как дисфункция в формировании механизма отрицательной обратной связи между избыточной массой тела, ожирением и адипонектином [25].

При изучении длительности грудного вскармливания среди детей исследуемых групп были установлены значимые различия ($H=10,72$, $p=0,031$). Выявлено, что значения у младенцев первой подгруппы были статистически значимо меньше, чем у детей второй подгруппы (5,0 [0,3; 10,0] месяца против 11,5 [3,0; 18,0] месяца, $p=0,025$), что подчеркивает значимость грудного вскармливания на темпы роста и потенциальное формирование избыточной массы тела и согласуется с результатами других исследователей [26]. У детей контрольной группы длительность грудного вскармливания составила 5,8 [1,5; 12,0] месяца. Длительность грудного вскармливания имела отрицательную корреляционную взаимосвязь с уровнем инсулина сыворотки крови у двухлетних детей второй подгруппы ($r_s=-0,353$, $p<0,05$).

■ ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного лонгитудинального исследования установлены закономерности динамики массы тела и производных антропометрических показателей детей с момента рождения и на протяжении первых двух лет жизни. У крупновесных младенцев с избыточной массой тела в возрасте 2 лет отмечались опережающие траектории роста массы тела и производных показателей физического развития в динамике двухлетнего периода, начиная с 3 месяцев жизни.
2. Выявлены взаимосвязи антропометрических показателей и параметров гормонального статуса детей с анамнестическими характеристиками их матерей и отцов. Показано влияние прегравидарного ИМТ и прибавки МТ за время беременности женщин на соматометрические показатели крупновесных детей при

рождении и в два года жизни. Установлено наличие значимых корреляционных взаимосвязей сывороточных концентраций адипоцитокинов и параметров ФР матерей и детей обследованных групп. У крупновесных детей отмечены положительные корреляции уровней лептина и инсулина сывотки крови младенцев с прегравидарными массой и ИМТ матерей.

3. Полученные статистически значимые различия концентраций лептина, адипонектина и ИФР-1 между группами младенцев с крупной массой тела при рождении с учетом величины z-score ИМТ в двухлетнем возрасте, детьми контрольной группы и их взаимосвязи с антропометрическими параметрами свидетельствуют о пре- и постнатальном программировании обменных процессов и обосновывают возможность применения данных гормонов в качестве маркеров при прогнозировании формирования нарушений метаболизма и пищевого поведения детей, для определения групп пациентов с высокой вероятностью формирования метаболических нарушений и/или ожирения.
4. Выявленные факторы, ассоциированные с избыточной массой тела в младенчестве у большевесных для гестационного возраста пациентов, важны, они должны учитываться для разработки основанных на фактических данных мероприятий по улучшению здоровья, формированию пищевого поведения у детей с крупной массой тела при рождении.
5. Установлены корреляционные взаимосвязи продолжительности грудного вскармливания с некоторыми показателями ФР и гормонального статуса детей раннего возраста. Выявленное положительное влияние грудного вскармливания на уровень инсулина сывотки и динамику роста у крупновесных при рождении детей в первые два года жизни подтверждает, что мероприятия, поощряющие грудное вскармливание, актуальны для профилактики избыточной массы тела и ожирения в раннем возрасте.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Peterkova V.A., Bezlepikina O.B., Bolotova N.V. et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
2. Magnusson Å., Laivuori H., Loft A., Oldereid N.B., Pinborg A., Petzold M., Romundstad L.B., Söderström-Anttila V., Bergh C. The Association Between High Birth Weight and Long-Term Outcomes-Implications for Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021;9:675775. doi: 10.3389/fped.2021.675775.
3. Ratnasingham A., Eiby Y.A., Dekker Nitert M., Donovan T., Lingwood B.E. Review: Is rapid fat accumulation in early life associated with adverse later health outcomes? *Placenta*. 2017;54:125–130. doi: 10.1016/j.placenta.2017.01.101.
4. Epure A.M., Rios-Leyvraz M., Anker D. et al. Risk factors during first 1,000 days of life for carotid intima-media thickness in infants, children, and adolescents: A systematic review with meta-analyses. *PLoS Med*. 2020;17(11):e1003414.
5. Mi D., Fang H., Zhao Y., Zhong L. Birth weight and type 2 diabetes: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2017;14(6):5313–5320. doi: 10.3892/etm.2017.5234.
6. Wang X., Liang L., Junfen FU, Lizhong DU. Metabolic syndrome in obese children born large for gestational age. *Indian J Pediatr*. 2007 Jun;74(6):561–5. doi: 10.1007/s12098-007-0108-9.
7. Moreno-Mendez E., Quintero-Fabian S., Fernandez-Mejia C., Lazo-de-la-Vega-Monroy M.L. Early-life programming of adipose tissue. *Nutr Res Rev*. 2020 Dec;33(2):244–259. doi: 10.1017/S0954422420000037.
8. Sethi J.K., Vidal-Puig A.J. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res*. 2007 Jun;48(6):1253–62. doi: 10.1194/jlr.R700005-JLR200.
9. Yalinbas E.E., Binay C., Simsek E., Aksit M.A. The Role of Umbilical Cord Blood Concentration of IGF-I, IGF-II, Leptin, Adiponectin, Ghrelin, Resistin, and Visfatin in Fetal Growth. *Am J Perinatol*. 2019 May;36(6):600–608. doi: 10.1055/s-0038-1672141.
10. Ahmed S.F., Phillip M., Grimberg A. The Physiology and Mechanism of Growth. *World Rev Nutr Diet*. 2016;114:1–20. doi: 10.1159/000441808.
11. Simpson J., Smith A.D., Fraser A., Sattar N., Lindsay R.S., Ring S.M., Tilling K., Davey Smith G., Lawlor D.A., Nelson S.M. Programming of Adiposity in Childhood and Adolescence: Associations With Birth Weight and Cord Blood Adipokines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Feb 1;102(2):499–506. doi: 10.1210/jc.2016-2342.

12. Bagias C., Sukumar N., Weldelesassie Y., Oyebo O., Saravanan P. Cord Blood Adipocytokines and Body Composition in Early Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1897. doi: 10.3390/ijerph18041897.
13. Coelho M., Oliveira T., Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):191–200. doi: 10.5114/aoms.2013.33181
14. Bozzola E., Meazza C., Arvigo M., Travaglino P., Pagani S., Stronati M., Gasparoni A., Bianco C., Bozzola M. Role of adiponectin and leptin on body development in infants during the first year of life. *Ital J Pediatr*. 2010;36:26. doi: 10.1186/1824-7288-36-26.
15. Nigro E., Scudiero O., Monaco M.L., Palmieri A., Mazzarella G., Costagliola C., Bianco A., Daniele A. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:658913. doi: 10.1155/2014/658913.
16. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res*. 2003;13(4):113–70. doi: 10.1016/s1096-6374(03)00038-8.
17. Emlinger M.W., Hochhaus F., Loui A., Frommer K.W., Obladen M., Ranke M.B. Insulin-like growth factors and binding proteins in early milk from mothers of preterm and term infants. *Horm Res*. 2007;68(3):124–31. doi: 10.1159/000100488.
18. Savino F., Nanni G.E., Maccario S., Oggero R., Mussa G.C. Relationships between IGF-I and weight Z score, BMI, tricipital skin-fold thickness, type of feeding in healthy infants in the first 5 months of life. *Ann Nutr Metab*. 2005;49(2):83–7. doi: 10.1159/000084740.
19. The WHO Child Growth Standards / World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/childgrowth>. (accessed 10 May 2020).
20. Wen X., Kleinman K., Gillman M.W. et al. Childhood body mass index trajectories: modeling, characterizing, pairwise correlations and socio-demographic predictors of trajectory characteristics. *BMC Med. Res. Method*. 2012;12:38.
21. Larnkjær A., Ong K.K., Carlsen E.M., Ejlerskov K.T., Mølgaard C., Michaelsen K.F. The Influence of Maternal Obesity and Breastfeeding on Infant Appetite – and Growth-Related Hormone Concentrations: The SKOT Cohort Studies. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(1):28–38. doi: 10.1159/000490114.
22. Prylutska V.A., Sukalo A.V., Dashkevich E.I., Sapotnitsky A.V. Hormonal status characteristics of large for gestational age newborns during the first month of life. *Paediatrics Eastern Europe*. 2020;8(4):486–497. (in Russian)
23. Mantzoros C.S., Rifas-Shiman S.L., Williams C.J., Fargnoli J.L., Kelesidis T., Gillman M.W. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(2):682–9. doi: 10.1542/peds.2008-0343.
24. Giapros V., Evagelidou E., Challa A., Kiortsis D., Drougia A., Andronikou S. Serum adiponectin and leptin levels and insulin resistance in children born large for gestational age are affected by the degree of overweight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(3):353–359. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02736.x.
25. Huang R., Dong Y., Levy E., Julien P., Marc I., He H., Xu Y.J., Wei S.Q., Fraser W.D., Luo Z.C. Large-for-Gestational-Age, Leptin, and Adiponectin in Infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(2):e688–e697. doi: 10.1210/clinem/dgab642.
26. Dubois L., Feng C., Bédard B., Yu.Y., Luo Z.C., Marc I., Fraser W.D. Breast-feeding, rapid growth in the first year of life and excess weight at the age of 2 years: the 3D Cohort Study. *Public Health Nutr*. 2022;1–11. doi: 10.1017/S1368980022000015.