

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СИСТЕМИ ГОРМОН РОСТУ/ ІНСУЛІНОПОДІБНИЙ ЧИННИК РОСТУ-1 ТА ВІТАМІНУ D У ДІТЕЙ ІЗ НИЗЬКОРОСЛІСТЮ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.34-38>

О.В. БОЛЬШОВА

д. мед. н., професор, завідувачка відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-1999-6031

Н.А. СПРИНЧУК

д. мед. н., професор кафедри ендокринології, завідувачка відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-6729-6323

Д.А. КВАЧЕНЮК

лікар-ендокринолог дитячий відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-4670-2716

Н.М. МУЗЬ

к. мед. н., лікар-ендокринолог дитячий відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-1562-2174

М.О. РИЗНИЧУК

к. мед. н., доцент кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці
ORCID: 0000-0002-3632-2138

І.В. ЛУКАШУК

к. мед. н., науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-5850-7988

Т.М. МАЛІНОВСЬКА

к. мед. н., старший науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-6534-8433

ВСТУП

Гормон росту (ГР) та його медіатор інсуліно-подібний чинник росту-1 (ІЧР-1) є головними регуляторами росту на різних стадіях розвитку дитини [1, 2]. Однак інші фактори (тиреоїдні гормони, кортикостероїди, вітамін D) також мають пряму дію на систему ГР/ІЧР-1 або опосередкований вплив на проліферацію клітин у пластинах росту [3, 4].

Останнім часом значно підвищився інтерес до вивчення участі вітаміну D у метаболічних процесах, що відбуваються в організмі людини [5], зокрема його участі в розвитку захворювань ендокринної системи, як-от цукровий діабет, резистентність до інсуліну, ожиріння, аутоімунні стани тощо. На сьогодні встановлено чіткий взаємозв'язок між вітаміном D, рахітом та остеопорозом [6]. Розпочато вивчення ролі цього вітаміну в дорослих при цукровому діабеті 2-го типу, серцево-судинній патології, злоякісних пухлинах, інфекційних хворобах (туберкульозі); показана висока частота його дефіциту при ожирінні [7]. Вітамін D чинить суттєвий вплив на кальцієвий обмін, метаболізм кальційзалежних гормонів і ліпідний профіль [8, 9]. Крім того, показано, що в дітей дефіцит цього вітаміну дуже небезпечний, оскільки може призводити до гіпокальціємічних станів, переломів, затримки розвитку й формування кісток і зубів, анемії, кардіореспіраторних станів і навіть летального наслідку [10].

На жаль, дослідження вітаміну D у дітей та підлітків з ендокринного погляду вкрай обмежені. Здебільшого увагу приділяють вивченню поширеності дефіциту вітаміну в різних країнах світу, його клінічним виявам, визначенню оптимальних доз для його ліквідації та профілактики рахіту [11–17].

Практично не досліджено вплив вітаміну D на функціонування системи ГР/ІЧР-1 у дітей та підлітків із захворюваннями ендокринної системи, зокрема не вивчена роль вітаміну D у патогенезі різних форм патології росту й фізичного розвитку [18].

Взаємодія між вітаміном D та віссю ГР/ІЧР-1 є доволі складним процесом і відбувається як на ендокринному, так і на паракринному рівні [19]. Порушення будь-якої ланки осі ГР/ІЧР-1 призводить до уповільнення швидкості росту дитини і стає причиною значного зниження показників росту в дорослому віці [20]. Низка

авторів [21–23] визначають вищу частоту гіповітамінозу D у дітей із низькорослістю внаслідок дефіциту ГР. У деяких країнах дефіцит ГР і дефіцит вітаміну D визнають головними причинами низького росту дітей з адекватним харчуванням [24]. Пацієнти з дефіцитом вітаміну D мають вірогідно нижчу швидкість росту порівняно з особами, у яких недостатній або нормальний рівень цього вітаміну [25].

Особливий інтерес становить вивчення рівнів вітаміну D у пацієнтів, які зберігають суттєве відставання в рості на тлі низького стимульованого рівня ГР та низького рівня ІЧР-1 (часткова й повна соматотропна недостатність), і в таких, які мають нормальну соматотропну функцію гіпофіза та знижений рівень ІЧР-1 (синдром біологічно неактивного ГР (СБНГР)).

Мета дослідження: визначення рівнів 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) в плазмі крові дітей із низькорослістю залежно від стану системи ГР/ІЧР-1.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» проведено обстеження 101 дитини з низькорослістю, серед них:

- із частковою соматотропною недостатністю (1 група) – 33 особи (вік $9,95 \pm 0,59$; 11 дівчат і 22 хлопчики);
- з повною соматотропною недостатністю (2 група) – 44 особи (вік $9,71 \pm 0,60$; 19 дівчат і 25 хлопчиків);
- із СБНГР (3 група) – 24 особи (вік $10,91 \pm 0,76$; 7 дівчат і 17 хлопчиків).

Процедура залучення та інформування учасників дослідження відповідала етичним нормам і принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України.

Пацієнти 1 та 2 групи мали підтверджений дефіцит ГР та зниження або різке зниження рівнів ІЧР-1, пацієнти 3 групи – нормальний стимульований викид ГР на тлі зниженого рівня ІЧР-1.

Для визначення стимульованого рівня ГР проводили тести з інсуліном/клонідином за стандартними методиками відповідно до міжнародних протоколів [26]. За норму вважали

стимульований викид ГР ≥ 10 нг/мл. Усі обстежені діти були у стані еутиреозу.

Рівні ГР, ІЧР-1 досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulate 2000 ХРі.

Рівень 25(ОН)D в сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом (Abbott, США). Оцінювання результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists) від 2011 р.: ≤ 50 нмоль/л – дефіцит вітаміну D; від 50 до 75 нмоль/л – недостатність; вище за 75 нмоль/л – норма, понад 100 нмоль/л – гіпервітаміноз [27, 28].

Рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4в), вільного трийодтиронину (Т3в) досліджували імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів (Immunotech kit, Чехія).

Для визначення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи: вимірювання зросту за допомогою стадіометра System Dr. Keller J. і маси тіла за допомогою електронних ваг Tanita BC587 (Японія). Коефіцієнт стандартного відхилення показників зросту вираховували за допомогою перцентильних кривих зросту тіла, отриманих на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі [29].

Для визначення кісткового віку використовували атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle, 1993 [30]. Статевий розвиток оцінювали за шкалою Таннера для хлопців і дівчат [31]. Усі обстежені пацієнти мали 1 стадію статевого розвитку за Таннером.

Для статистичної обробки даних послуговувалися пакетом програм Microsoft Excel. Дані дослідження представлені у вигляді середніх

значень та стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну достовірність оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Для вивчення кореляційного зв'язку використовували метод прямої та зворотної кореляції, розраховуючи коефіцієнт кореляції (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено порівняльний аналіз аукологічних і гормональних показників у дітей із частковою та повною соматотропною недостатністю та в пацієнтів із СБНГР. Вік і маса тіла дітей достовірно не відрізнялися ($9,95 \pm 0,59$; $9,71 \pm 0,598$; $10,91 \pm 0,76$ року та $26,64 \pm 1,99$; $28,05 \pm 2,29$; $25,217 \pm 1,766$ кг відповідно в першій, другій і третій групах, $p > 0,05$).

Усі пацієнти мали майже однаковий рівень ТТГ і перебували в стані еутиреозу: рівень ТТГ в плазмі крові становив $2,23 \pm 0,235$, $2,14 \pm 0,19$, $2,454 \pm 0,246$ МО/мл відповідно в першій, другій та третій групах (табл. 1). Кістковий вік відставав від паспортного в усіх дітей, однак у пацієнтів із СБНГР відставання було більш суттєвим, але статистично не вірогідним.

Учасники всіх трьох груп мали значне відставання в рості: 1 група – мінус $2,16 \pm 0,129$ SDS (standard deviation score – коефіцієнт стандартного відхилення), 2 група – мінус $2,48 \pm 0,167$ SDS, 3 група – мінус $2,587 \pm 0,228$ SDS, $p > 0,05$.

Середній рівень вітаміну D вірогідно не відрізнявся у пацієнтів трьох груп та відповідав ступеню недостатності вітаміну згідно з міжнародними стандартами (від 50 до 75 нмоль/л): становив $52,24 \pm 5,99$ нмоль/л при частковій соматотропній недостатності, $67,6 \pm 5,35$ нмоль/л при повній соматотропній недостатності та $58,25 \pm 7,91$ нмоль/л при СБНГР.

О.Я. САМСОН

к. мед. н., старший науковий співробітник відділу дитячої ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ
ORCID: 0000-0002-9317-2367

О.А. ВИШНЕВСЬКА

к. мед. н., старший науковий співробітник відділу дитячої ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ
ORCID: 0000-0002-8668-8381

В.Г. ПАХОМОВА

к. мед. н., лікар-ендокринолог дитячий відділення дитячої ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ
ORCID: 0000-0003-0044-4069

Контакти:

Большова Олена Василівна
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ дитячої ендокринології та обміну речовин
04114, Київ, Вишгородська, 69
Тел.: +38 (044) 254-12-85
Email: evbolshova@gmail.com

Таблиця 1. Аукологічні та гормональні показники в пацієнтів із низькорослістю

| Показник | Часткова соматотропна недостатність (1 група) | Повна соматотропна недостатність (2 група) | СБНГР (3 група) |
|--|---|--|-----------------------|
| Кількість дітей (n) | 33 | 44 | 24 |
| Хлопчики/дівчатка | 22/11 | 25/19 | 17/7 |
| Вік (роки) | $9,95 \pm 0,59$ | $9,71 \pm 0,59$ | $10,91 \pm 0,76$ |
| ГР, фон (нг/мл) | $0,97 \pm 0,39$ | $1,02 \pm 0,29$ | $1,28 \pm 0,42$ |
| ГР, максимальний викид (нг/мл) | $6,96 \pm 0,43^*$ | $2,715 \pm 0,36^*$ | $14,85 \pm 1,15^{**}$ |
| ІЧР-1 (нг/мл) | $101,65 \pm 8,99$ | $83,12 \pm 12,85$ | $97,91 \pm 14,01$ |
| Вітамін D (нмоль/л) | $52,24 \pm 5,99$ | $67,6 \pm 5,35$ | $58,25 \pm 7,91$ |
| ТТГ (МО/мл) | $2,23 \pm 0,23$ | $2,14 \pm 0,19$ | $2,454 \pm 0,25$ |
| Коефіцієнт стандартного відхилення росту (H-SDS) | $-2,16 \pm 0,13$ | $-2,48 \pm 0,17$ | $-2,59 \pm 0,23$ |
| Маса тіла (кг) | $26,64 \pm 1,99$ | $28,05 \pm 2,29$ | $25,22 \pm 1,77$ |
| Рентгенологічний вік (роки) | $8,09 \pm 0,665$ | $7,09 \pm 0,72$ | $7,61 \pm 0,84$ |

* $p < 0,05$ між 1 та 2 групами

** $p < 0,05$ між 3 групою та групами 1 і 2

При частковій соматотропній недостатності найнижчі значення вітаміну D дорівнювали 21,8 нмоль/л, максимальні – 152,0 нмоль/л; при повній недостатності ГР мінімальні рівні вітаміну D сягали 25,6 нмоль/л, максимальні – 126,0 нмоль/л. У пацієнтів із СБНГР індивідуальний діапазон рівнів вітаміну D становив від 20,5 нмоль/л до 123,0 нмоль/л (табл. 2). У кожній групі були пацієнти зі значенням вітаміну D нижче від 50 нмоль/л: при частковій соматотропній недостатності – 11 осіб (50%), при повній соматотропній недостатності – 9 осіб (33,3%), при СБНГР – 5 осіб (35,7%), що відповідало дефіциту вітаміну D. Концентрація вітаміну D вище за 100 нмоль/л спостерігалася лише у 5 пацієнтів із 101 дитини з низькорослістю: в одного пацієнта з частковою соматотропною недостатністю (152,0 нмоль/л), у 4 дітей із повною соматотропною недостатністю (106,0–126,0 нмоль/л) та в одного пацієнта із СБНГР (123,0 нмоль/л).

Таблиця 2. Мінімальні та максимальні значення вітаміну D у крові дітей із низькорослістю (нмоль/л)

| Рівень | СБНГР | Часткова соматотропна недостатність | Повна соматотропна недостатність |
|----------------------|-------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Мінімальне значення | 20,5 | 21,8 | 25,6 |
| Максимальне значення | 123,0 | 152,0 | 126,0 |

Стимульований викид ГР у пацієнтів із частковою соматотропною недостатністю був вірогідно вищим, ніж в осіб із повною соматотропною недостатністю ($6,96 \pm 0,43$ та $2,715 \pm 0,365$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$). У пацієнтів із СБНГР стимульований викид ГР також був вірогідно вищим, ніж при частковій соматотропній недостатності ($14,85 \pm 1,15$ та $6,96 \pm 0,43$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$) і вірогідно вищим порівняно з пацієнтами з повною соматотропною недостатністю ($14,85 \pm 1,15$ та $2,715 \pm 0,365$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$).

У дітей із повним дефіцитом ГР і рівнем вітаміну D нижче за 50 нмоль/л стимульований викид ГР був вірогідно нижчим порівняно з пацієнтами, у яких рівень вітаміну D перевищував 50 нмоль/л ($1,22 \pm 0,74$ та $3,83 \pm 0,544$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$).

Встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнем вітаміну D та фоновим значенням ГР, стимульованим рівнем ГР і вітаміну D у пацієнтів як із частковою, так і з повною соматотропною недостатністю. У цих дітей виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та рівнем ІЧР-1 (рис. 1, 2). Водночас у пацієнтів із СБНГР такої кореляції не встановлено, що може бути пов'язане з вірогідно вищим стимульованим піком викиду ГР і/або генетичними особливостями синдрому (рис. 3). У пацієнтів із СБНГР зафіксована тільки пряма кореляція між рівнем вітаміну D та H-SDS. Зауважимо, що відомості про статус вітаміну D у пацієнтів із СБНГР у доступній літературі відсутні.

Отримані результати дослідження свідчать про тісний взаємозв'язок між забезпеченістю вітаміном D та системою ГР/ІЧР-1. Наші дані збігаються з результатами дослідження [32], у якому 40% дітей із недостатністю ГР мали недостатність вітаміну D, а 44% дітей – дефіцит вітаміну. Крім того, ці дослідники також встановили позитивну кореляцію між рівнем вітаміну D та піком стимульованого рівня ГР у дітей із дефіцитом ГР. У нашому дослідженні виявлена пряма

кореляція рівня вітаміну D не тільки зі стимульованим рівнем ГР, але і з його базальним рівнем та рівнем ІЧР-1 у дітей як із повним, так і частковим дефіцитом ГР.

Наявність прямої кореляції між рівнем вітаміну D і ГР та ІЧР-1 має суттєве практичне значення, а саме є підґрунтям для додаткового призначення препаратів вітаміну D пацієнтам із дефіцитом ГР, які отримують лікування рекомбінантним ГР. Pietro Ameri та співавт. показали, що вітамін D посилює циркуляцію ІЧР-1 у дорослих та сприяє досягненню нормальних значень ІЧР-1 при дефіциті ГР [33]. Крім того, у наших попередніх дослідженнях було показано вірогідне прискорення росту на тлі комбінованого лікування препаратами рекомбінантного ГР та вітаміну D дітей із низькорослістю внаслідок внутрішньоутробної затримки розвитку [34].

Необхідне подальше дослідження стану системи ГР/ІЧР-1 на тлі різного рівня забезпеченості вітаміном D у дітей і підлітків. Це допоможе встановити участь вітаміну D в патогенезі різних форм низькорослості, що зі свого боку дозволить розробити низку сучасних рекомендацій із профілактики та лікування зазначених захворювань.

ВИСНОВКИ

За практично однакових ауксологічних показників (маса тіла, ступінь відставання в рості та кістковому віці) значна частка дітей із низькорослістю (часткова й повна соматотропна недостатність, СБНГР) мала недостатність вітаміну D (у середньому від 50 до 75 нмоль/л). Водночас оцінювання індивідуальних рівнів вітаміну D свідчить про наявність у частини пацієнтів усіх трьох груп його дефіциту.

Пік викиду ГР при повній соматотропній недостатності за умов дефіциту вітаміну D був вірогідно нижчим, ніж у дітей із вмістом вітаміну D понад 50 нмоль/л.

У пацієнтів із частковою і повною соматотропною недостатністю, які мають різке зниження фонового, стимульованого рівнів ГР та різке зниження ІЧР-1, встановлено прямий кореляційний зв'язок між цими показниками й рівнем вітаміну D. У дітей із високим стимульованим рівнем ГР та низькими показниками ІЧР-1 виявлено лише пряму кореляцію зі ступенем відставання в рості.

З огляду на тісний взаємозв'язок системи ГР/ІЧР-1 та вітаміну D у дітей із частковою та повною соматотропною недостатністю, при проведенні діагностичних тестів слід враховувати рівень вітаміну D з метою отримання реальних показників стимульованого рівня ГР та ІЧР-1.

Конфлікт інтересів

Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів і зв'язків із фармацевтичною компанією.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Savage, M.O., Burren, C.P., Rosenfeld, R.G. "The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges." *Clin Endocrinol (Oxf)* 72.6 (2010): 721–8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03775.x
2. Rosenfeld, R.G. "Endocrinology of growth." *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 65 (2010): 225–34. DOI: 10.1159/000281170
3. Fernández-Cancio, M., Audi, L., Carrascosa, A. "Vitamin D and growth hormone regulate growth hormone/insulin-like growth factor (GH-IGF) axis gene expression in human fetal epiphyseal chondrocytes." *Growth Horm IGF Res* 19.3 (2009): 232–7. DOI: 10.1016/j.ghir.2008.10.004
4. Murray, P.G., Clayton, P.E. "Endocrine control of growth." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 163C.2 (2013): 76–85. DOI: 10.1002/ajmg.c.31357
5. Martinelli, C.E., Custódio, R.J., Aguiar-Oliveira, M.H. "Physiology of the GH-IGF axis." *Arq Bras Endocrinol Metabol* 52.5 (2008): 717–25. DOI: 10.1590/s0004-27302008000500002
6. Holick, M.F. "The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention." *Rev Endocr Metab Disord* 18.2 (2017): 153–65. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1
7. Lips, P. "Vitamin D physiology." *Prog Biophys Mol Biol* 92.1 (2006): 4–8. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016
8. Sahin, O.N., Serdar, M., Serteser, M. "Vitamin D levels and parathyroid hormone variations of children living in a subtropical climate: a data mining study." *Ital J Pediatr* 44.1 (2018): 40. DOI: 10.1186/s13052-018-0479-8
9. Gannagé-Yared, M.H., Sabbagh, R., Chédid, R. "Relationship between 25 hydroxyvitamin D and lipid profile in Lebanese school children." *J Endocrinol Invest* 41.9 (2018): 1043–9. DOI: 10.1007/s40618-018-0840-1
10. Shin, Y.H., Shin, H.J., Lee, Y.J. "Vitamin D status and childhood health." *Korean J Pediatr* 56.10 (2013): 417–23. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.10.417
11. Лук'янова, О.М. Теоретичні і практичні питання класифікації, профілактики та лікування рахіту у дітей на сучасному етапі / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Антипкін, Л.І. Омельченко, О.В. Квашніна // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2008. – № 4. – С. 11–12.
12. Квашніна, Л.В. Вплив вітаміну D-дефіцитних станів на фізичну працездатність дітей молодшого шкільного віку / Л.В. Квашніна, В.П. Родіонов, Ю.А. Маковкіна, О.В. Ониськова // *Перинатологія і педіатрія*. – 2011. – № 2. – С. 46–48.
13. Майданник, В.Г. Современные подходы к профилактике и лечению витамин D-дефицитного рахита с позиции доказательной медицины / В.Г. Майданник, С.М. Демчук // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. – 2015. – № 8 (1). – С. 133–143.
14. Pankiv, V.I., Povoroziuk, V.V., Pashkovska, N.V., et al. "Vitamin D status of an outpatient population attending the endocrinology center." *Nutrition and metabolism* 5 (2021): 204.
15. Beketova, G.V., Povoroziuk, V.V., Syvachenko, Y.V., et al. "Influence of age, gender, sexual development and seasonality at 25(OH)D level in schoolchildren of Kyiv city." *Nutrition and metabolism* 5 (2021): 56.
16. Povoroziuk, V.V., Beketova, G.V., Klymova, Y.V., et al. "25(OH)D level, deficiency and insufficiency in the Kyiv city schoolchildren." *World of Medicine and Biology* 17.75 (2020): 135–8.

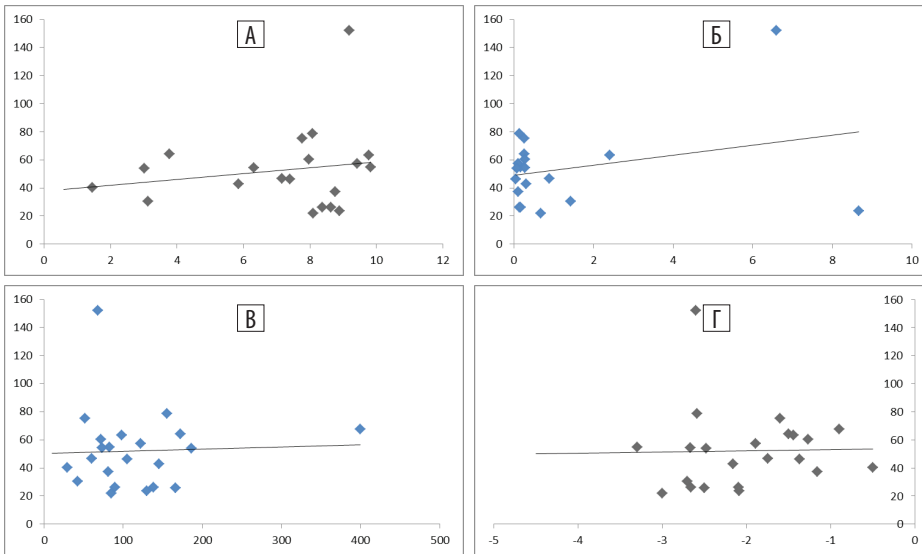


Рисунок 1. Кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D і максимальним викидом ГР $r_{xy} = 0,178$ (А), базальним ГР $r_{xy} = 0,286$ (Б), ІЧР-1 $r_{xy} = 0,112$ (В), H-SDS $r_{xy} = 0,024$ (Г) у пацієнтів із частковою соматотропною недостатністю (перша група)

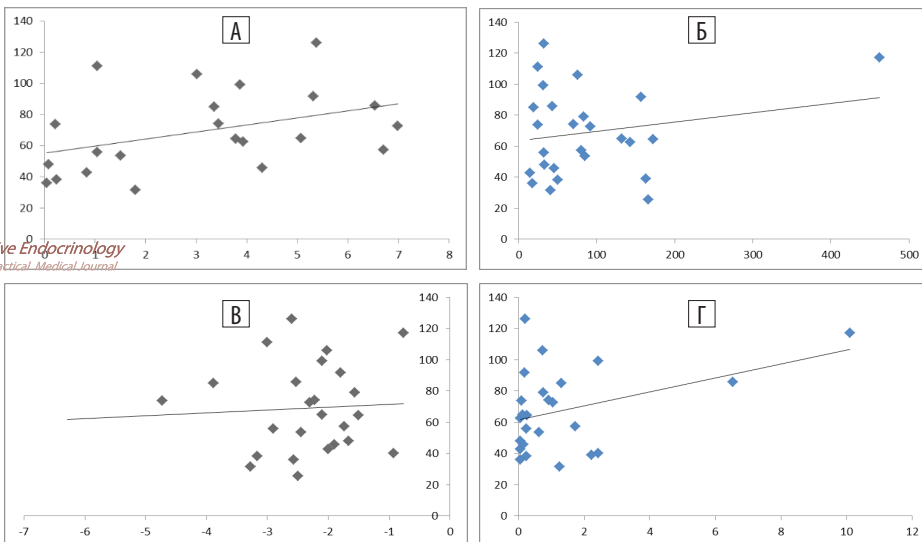


Рисунок 2. Кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D і максимальним викидом ГР $r_{xy} = 0,402$ (А), базальним ГР $r_{xy} = 0,391$ (Б), ІЧР-1 $r_{xy} = 0,202$ (В), H-SDS $r_{xy} = 0,055$ (Г) у пацієнтів із повною соматотропною недостатністю (друга група)

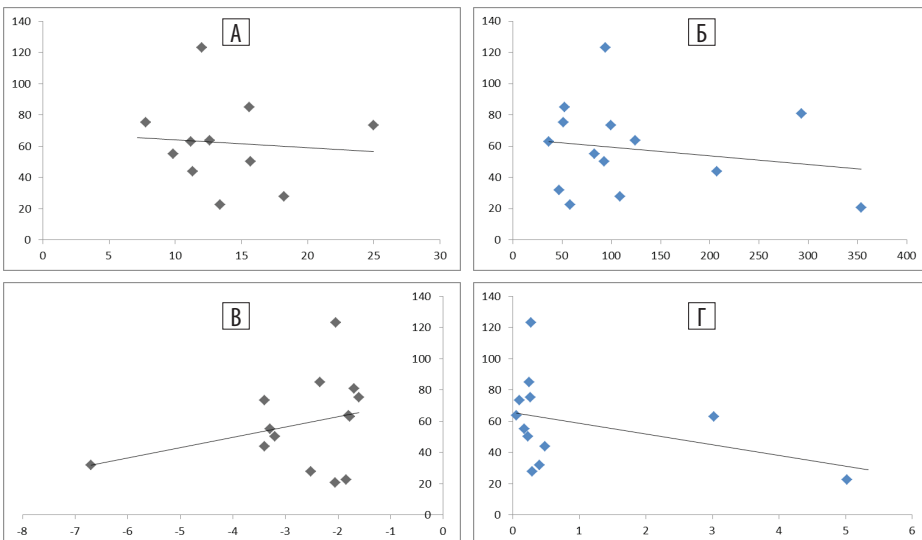


Рисунок 3. Кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D і максимальним викидом ГР $r_{xy} = -0,083$ (А), базальним ГР $r_{xy} = -0,375$ (Б), ІЧР-1 $r_{xy} = -0,187$ (В), H-SDS $r_{xy} = 0,31$ (Г) у пацієнтів із СБНГР (третя група)

17. Ncayiyana, J.R., Martinez, L., Goddard, E., et al. "Prevalence and Correlates of Vitamin D Deficiency among Young South African Infants: A Birth Cohort Study." *Nutrients* 13.5 (2021): 1500. DOI: 10.3390/nu13051500
18. Gannagé-Yared, M.H., Chahine, E., Farah, V., et al. "Serum insulin-like growth factor 1 in Lebanese schoolchildren and its relation to vitamin D and ferritin levels." *Endocr Pract* 23.4 (2017): 391–8. DOI: 10.4158/EP161623.0R
19. Morris, H.A., Anderson, P.H. "Autocrine and paracrine actions of vitamin D." *Clin Biochem Rev* 31.4 (2010): 129–38.
20. Ameri, P., Giusti, A., Boschetti, M. "Interactions between vitamin D and IGF-1: from physiology to clinical practice." *Clin Endocrinol (Oxf)* 79.4 (2013): 457–63. DOI: 10.1111/cen.12268
21. Ciresi, A., Ciccio, F., Giordano, C. "High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after 12 months of replacement treatment." *J Endocrinol Invest* 37.7 (2014): 631–8. DOI: 10.1007/s40618-014-0084-7
22. Hamza, R.T., Hamed, A.I., Sallam, M.T. "Vitamin D status in prepubertal children with isolated idiopathic growth hormone deficiency: effect of growth hormone therapy." *J Investig Med* 66.5 (2018): 1–8. DOI: 10.1136/jim-2017-000618
23. Ciresi, A., Giordano, C. "Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess." *Growth Horm IGF Res* 33 (2017): 35–42. DOI: 10.1016/j.ghir.2017.02.002
24. Jawa, A., Riaz, S.H., Khan Assir, M.Z. "Causes of short stature in Pakistani children found at an Endocrine Center." *Pak J Med Sci* 32.6 (2016): 1321–5. DOI: 10.12669/pjms.326.11077
25. Durá-Travé, T., Gallinas-Victoriano, F., Moreno-González, P. "Vitamin D status and response to growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency." *J Endocrinol Invest* 43.10 (2020): 1485–92. DOI: 10.1007/s40618-020-01227-3
26. Ranke, M.B. "Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents." *Basel, Karger* 4 (2003): 107–28. DOI: 10.1159/000073547
27. Bischoff-Ferrari, H.A., Giovannucci, E., Willett, W.C., et al. "Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes." *Am J Clin Nutr* 84 (2006): 18–28.
28. Gómez de Tejada Romero, M.J., Sosa Henríquez, M., Del Pino Montes, J., et al. "Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D." *Rev Osteoporos Metab Miner* 3.1 (2011): 53–64.
29. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards. World Health Organization classification of stunting among children (2007). Available from: <https://www.who.int/childgrowth/en/>.
30. Greulich, W.W., Pyle, S.I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. USA: Pyle Stanford University Press (1993): 256 p.
31. Tanner, J.M., Davies, P.S. "Clinical longitudinal standards for height and height velocity for north American children." *J Pediatr* 107.3 (1985): 317–29.
32. Hamza, R.T., Hamed, A.I., Sallam, M.T. "Vitamin D status in prepubertal children with isolated idiopathic growth hormone deficiency: effect of growth hormone therapy." *J Investig Med* 66.5 (2018): 1–8. DOI: 10.1136/jim-2017-000618
33. Ameri, P., Giusti, A., Boschetti, M. "Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency." *Eur J Endocrinol* 169.6 (2013): 767–72. DOI: 10.1530/EJE-13-0510
34. Большова, О.В. Рівень вітаміну D у дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіемії / О.В. Большова, Н.М. Музь, Д.А. Кваченюк, М.О. Ризничук // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 104–110.
- Bolshova, O.V., Muz, N.M., Kvacheniuk, D.A., Ryznychuk, M.O. "Vitamin D levels in children with short stature due to small for gestational age on the background of normosomatotropinemia." *Internat endocrinol J* 16.2 (2020): 104–10.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СИСТЕМИ ГОРМОН РОСТУ/ІНСУЛІНОПОДІБНИЙ ЧИННИК РОСТУ-1 ТА ВІТАМІН D У ДІТЕЙ ІЗ НИЗЬКОРОСЛІСТЮ

О.В. Большова, д. мед. н., професор, завідувачка відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
 Н.А. Спринчук, д. мед. н., професор кафедри ендокринології, завідувачка відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
 Д.А. Кваченюк, лікар-ендокринолог дитячий відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
 Н.М. Музь, к. мед. н., лікар-ендокринолог дитячий відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
 М.О. Ризничук, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці
 І.В. Лукашук, к. мед. н., науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
 Т.М. Маліновська, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
 О.Я. Самсон, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
 О.А. Вишневецька, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
 В.Г. Пахомова, к. мед. н., лікар-ендокринолог дитячий відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

У значній частині пацієнтів із низькорослістю наявні порушення в системі гормон росту (ГР)/чинники росту, передусім це стосується такого захворювання, як соматотропна недостатність, за якої відбувається різке зниження ГР, інсуліноподібного чинника росту-1 (ІЧР-1). Взаємозв'язок між вітаміном D та системою ГР/чинники росту залишається нез'ясованим. Виявлено, що вітамін D здатен підвищувати рівень ІЧР-1 у здорових осіб. Після лікування дефіциту вітаміну D у дітей прискорюється лінійний ріст, що може свідчити про зв'язувальну роль вітаміну D між проліферативними клітинами хряща ростової пластини та системою ГР/чинники росту.

Мета дослідження: визначення рівнів 25-гідроксिवітаміну D в плазмі крові дітей із низькорослістю залежно від стану системи ГР/ІЧР-1.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 101 дитини з низькорослістю: 33 дитини – з частковою соматотропною недостатністю (1 група); 44 – з повною соматотропною недостатністю (2 група); 24 – із синдромом біологічно неактивного ГР (3 група). Пацієнти 1 та 2 групи мали підтверджений дефіцит ГР та зниження або різке зниження рівнів ІЧР-1, пацієнти 3 групи – нормальний стимульований викид ГР на тлі зниженого рівня ІЧР-1. У всіх дітей визначали рівні ГР, ІЧР-1, 25-гідроксивітаміну D, тиреотропного гормону, вільного тироксину.

Результати. Середній рівень вітаміну D у пацієнтів трьох груп відповідав ступеню недостатності вітаміну згідно з міжнародними стандартами і становив $52,24 \pm 5,99$ нмоль/л при частковій соматотропній недостатності, $67,6 \pm 5,35$ нмоль/л при повній соматотропній недостатності та $58,25 \pm 7,91$ нмоль/л при синдромі біологічно неактивного ГР. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та фоновим рівнем ГР, стимульованим рівнем ГР у дітей як із частковою, так і повною соматотропною недостатністю. Також у цієї групи пацієнтів встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та рівнем ІЧР-1.

Висновки. У всіх дітей із низькорослістю доцільно визначати рівень сироваткового 25(OH)D. При проведенні діагностичних тестів з інсуліном/клонідином слід враховувати рівень вітаміну D з метою отримання реальних показників стимульованого рівня ГР та ІЧР-1.

Ключові слова: низькорослість, діти, гормон росту, інсуліноподібний чинник росту-1, 25-гідроксивітамін D.

AN INTERACTION BETWEEN GROWTH HORMONE/INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 AND VITAMIN D IN CHILDREN WITH SHORT STATURE

O.V. Bolshova, MD, professor, head of the Branch of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 N.A. Sprynchuk, MD, professor, Department of Endocrinology, head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 D.A. Kvacheniuk, paediatric endocrinologist, Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 N.M. Muz, PhD, paediatric endocrinologist, Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 M.O. Ryznychuk, PhD, associate professor, Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi
 I.V. Lukashuk, PhD, researcher, Branch of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 T.M. Malinivska, PhD, senior researcher, Branch of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 O.Y. Samson, PhD, senior researcher, Branch of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 O.A. Vyshnevetska, PhD, senior researcher, Branch of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 V.H. Pakhomova, PhD, paediatric endocrinologist, Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv

There are disorders in the growth hormone (GH)/growth factors system in a significant part of patients with short stature; first of all, this concerns such diseases as growth hormone deficiency, where there is a sharp decrease in GH, insulin-like growth factor-1 (IGF-1). The association between vitamin D and GH/growth factor system remains unclear. It was found that vitamin D is able to increase IGF-1 level in healthy individuals. Linear growth is accelerated after treatment of vitamin D deficiency in children, which may indicate the linking role of vitamin D between the proliferative cells of the growth plate cartilage and GH/growth factor system.

Research objective: to determine 25-hydroxyvitamin D level in blood plasma in children with short stature, depending on the state of GH/IGF-1 system.

Materials and methods. Study included 101 children with short stature: 33 children with partial somatotrophic insufficiency (group 1); 44 children with complete somatotrophic insufficiency (group 2); 24 children with syndrome of biologically inactive GH (group 3). Patients in groups 1 and 2 had a confirmed GH deficiency and a decrease or sharp decrease in IGF-1 level; patients in group 3 had a normal stimulated release of GH against the background of a reduced IGF-1 level. GH, IGF-1, 25-hydroxyvitamin D, thyroid-stimulating hormone, and free thyroxine were determined in all children.

Results. The average level of vitamin D in three groups corresponded to the vitamin deficiency according to international standards and was 52.24 ± 5.99 nmol/l in patients with partial somatotrophic insufficiency, 67.6 ± 5.35 nmol/l in patients with complete somatotrophic insufficiency and 58.25 ± 7.91 nmol/l in patients with syndrome of biologically inactive GH. A direct correlation was found between vitamin D and background GH level, stimulated GH level in children with both partial and complete somatotrophic insufficiency. A direct correlation between vitamin D and IGF-1 level in this group of patients was also detected.

Conclusions. It is advisable to determine the serum 25(OH)D in all children with short stature. Vitamin D levels should be taken into account in insulin/clonidine diagnostic tests in order to obtain a realistic indication of stimulated GH and IGF-1 levels.

Key words: short stature, children, growth hormone, insulin-like growth factor-1, 25-hydroxycalciferol.