

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.67

Система гормон росту/ інсуліноподібний чинник росту-1 та вміст вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю

О.В. Большова¹,
Д.А. Кваченюк¹,
М.О. Ризничук²

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України»

²Буковинський державний медичний університет

Резюме. У значної частини пацієнтів із низькорослістю встановлено наявність порушень у системі гормон росту (ГР)/ростові фактори. У першу чергу це стосується такого захворювання як соматотропна недостатність (СН), за якого відбувається різке зниження рівнів ГР, інсуліноподібного чинника росту-1 (ІПЧР-1) і білка, що його зв'язує. Не можна виключити, що дефіцит вітаміну D (віт. D) може впливати на зростання дитини на різних етапах розвитку. Практично не вивчена роль віт. D у патогенезі різних форм патології росту та фізичного розвитку. **Мета** — вивчити стан системи ГР/ІПЧР-1 та вміст віт. D у дітей із СН. **Матеріал і методи.** Обстежено 66 дітей (44 хлопчика, 66,70%) із СН препубертатного віку. Ізольована СН (ІСН) встановлена в 54 дітей (81,82%), повна форма СН — у 32 дітей (59,26%), часткова форма СН — у 22 дітей (40,74%). Множинна гіпофізарна недостатність (МГН) діагностована у 12 дітей (18,18%). Рівні ГР та ІПЧР-1 досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів до системи «Immulate 2000 XPI Immunoassay System» («Siemens», Німеччина). Рівень 25 гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові визначали імунохемилюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Оцінювання результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists): ≤ 50 нмоль/л — дефіцит віт. D; 50-75 нмоль/л — недостатність віт. D; >75 нмоль/л — норма, >100 нмоль/л — гіпервітаміноз D. **Результати.** У всіх обстежених спостерігали суттєве відставання в рості: SDS зросту (height-standard deviation score, H-SDS) становив мінус $2,34 \pm 0,10$. Пік викиду ГР у дітей із МГН був вірогідно меншим ніж у дітей із ІСН ($p < 0,05$), однак обидва показники свідчили про наявність значного дефіциту ГР. У пацієнтів із МГН середній рівень ІПЧР-1 становив $63,71 \pm 17,58$ нг/мл і вірогідно відрізнявся від такого при ІСН ($p < 0,05$). У 71,21% обстежених мав місце гіповітаміноз D ($63,70 \pm 3,98$ нмоль/л), що відповідало ступеню недостатності цього вітаміну. Гіповітаміноз D мали 83,33% дітей із МГН та 68,49% з ІСН. На тлі дефіциту віт. D у пацієнтів із МГН спостерігали вірогідно нижчі показники ІПЧР-1 ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР ($p < 0,05$). **Висновки.** Встановлено, що в дітей, які страждають на СН, у більшості випадків (71,21%) мав місце гіповітаміноз D; дефіцит віт. D спостерігався в 37,88%, недостатність віт. D — у 33,3% пацієнтів. Гіповітаміноз D спостерігався частіше в пацієнтів із МГН (83,33%) ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР (68,49%) внаслідок більшої частки осіб із

Оригінальні дослідження

дефіцитом віт. D (58,33%). У дітей із СН наявний дефіцит віт. D асоціювався з найнижчими показниками ІПЧР-1, що підтверджує тісний взаємозв'язок віт. D та ІПЧР-1. При МГН на тлі значного дефіциту віт. D спостерігався вірогідно ($p < 0,05$) менший пік стимульованого викиду ГР та вірогідно нижчий вміст ІПЧР-1. Проведення діагностики та лікування СН вимагає попередньої оцінки та моніторингу вмісту 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів для отримання коректного уявлення про стан системи ГР/ІПЧР-1.

Ключові слова: діти, соматотропна недостатність, вітамін D, гормон росту, інсуліноподібний чинник росту-1.

Затримка росту залишається однією з провідних проблем сучасної ендокринології. Важливою причиною затримки росту та фізичного розвитку дитини є СН, що виникає внаслідок порушення секреції ГР гіпофізом, порушення гіпоталамічної регуляції секреції ГР гіпоталамусом, дефекту біосинтезу ГР, зниження чутливості периферичних тканин до ГР (зниження продукції ростових факторів). Відрізняють ізольований дефіцит ГР та множинний дефіцит гормонів аденогіпофіза, при якому дефіцит ГР супроводжується недостатністю інших тропних гормонів гіпофіза. Лінійне зростання дитини доволі складний процес, який регулюється багатьма факторами — пренатальними, харчовими, гормональними, екологічними, генетичними [1]. У значній частини пацієнтів із низькорослістю встановлено наявність порушень у системі ГР/ростові фактори, у першу чергу це стосується такого захворювання як СН, за якого відбувається різке зниження ГР, ІПЧР-1 і білка, що його зв'язує. Не можна виключити, що дефіцит віт. D може впливати на зростання дитини на різних етапах розвитку [2, 3]. Практично не вивчена роль віт. D в патогенезі різних форм патології росту та фізичного розвитку, не досліджений вплив віт. D на функціонування системи ГР/ростові фактори в дітей та підлітків із дефіцитом ГР [4].

Мета роботи — вивчити стан системи ГР/ІПЧР-1 та вмісту віт. D у дітей із СН.

Матеріал і методи

Під час дослідження автори дотримувались принципів біоетики: основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної

клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 р. та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» №66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр. Всі пацієнти та їх батьки підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Обстежено 66 дітей (44 хлопчика, 66,70%) із СН препубертатного віку ($10,30 \pm 0,50$ року), які перебували на обстеженні у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». У дослідженні брали участь пацієнти, які ніколи не отримували лікування рекомбінантним ГР, препаратами кальцію та вітаміну D упродовж 6 місяців.

Були враховані: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень віт. D у крові (виключені літні місяці набору хворих), кістковий вік, базальний та піковий рівні ГР на тлі стимуляційних тестів (клонідин, інсулін), рівні ІПЧР-1. Всі пацієнти перебували в стані еугіреозу.

Для вивчення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи (вимірювання росту за допомогою стадіометра «Harpender stadiometer» («Holtain Ltd», Велика Британія) та маси тіла — за допомогою електронних ваг «Tanita BC-587» («Tanita», Японія). Масу тіла хворих оцінювали за нормованими відхиленнями та співвідносили з ростовими показниками. H-SDS враховували за допомогою перцентильних кривих

зросту тіла, отриманих на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі [5]. Для визначення кісткового віку використовували атлас W.W. Greulich і S.P. Pyle [6]. Усі обстежені пацієнти мали 1-у стадію статевого розвитку за шкалою Tanner.

Діагностика СН ґрунтувалась на дослідженні фонового значення і піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (проби з клонідином та інсуліном). Клінічними показаннями до проведення стимуляційних проб були: зниження швидкості лінійного росту (у середньому менше ніж на 4 см/рік) та відставання в рості $\geq 2\text{SDS}$ від нормального значення росту для відповідного віку та статі, затримка кісткового віку ≥ 2 роки. За норму стимульованої секреції ГР при стандартних тестах вважали рівні ≥ 10 нг/мл [7]. Рівні ГР і ІПЧР-1 досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів до системи «Immulate 2000 XPr Immunoassay System» («Siemens», Німеччина).

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохемилюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Оцінювання результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists): ≤ 50 нмоль/л – дефіцит віт. D; $50\text{--}75$ нмоль/л – недостатність віт. D; >75 нмоль/л – норма, >100 нмоль/л – гіпервітаміноз [8, 9].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм Microsoft Excel. Дані дослідження представлені у вигляді середніх значень та стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

ІСН (група 1) встановлена в 54 дітей (81,82%, 37 хлопчиків/17 дівчат), більшість із них мали повну форму СН (32 дитини, 59,26%) (група 1А), часткову форму мали 22 дитини (40,74%, група 1Б); МГН була визначена у 12 дітей (18,18%, 7 хлопчиків, 5 дівчат) (група 2), серед них 3 пацієнти мали пангіпогітаризм (дефіцит ГР, тиреотропного гормону, адренкортикотропного гормону,

лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів гіпофіза), 6 дітей – дефіцит ГР та тиреотропного гормону гіпофіза, 2 дитини – дефіцит ГР, тиреотропного гормону та адренкортикотропного гормону, 1 дитина – дефіцит ГР та гонадотропних гормонів гіпофіза.

У всіх обстежених спостерігали суттєве відставання в рості (H-SDS мінус $2,34 \pm 0,10$). Коефіцієнт стандартного відхилення росту в дітей з ІСН становив мінус $2,26 \pm 0,10$, у дітей із МГН – мінус $2,81 \pm 0,31$ ($p > 0,05$). H-SDS у хлопчиків і дівчат при ІСН (мінус $2,19 \pm 0,14$ та мінус $2,41 \pm 0,14$ відповідно) та при МГН (мінус $2,33 \pm 0,24$ та мінус $3,40 \pm 0,53$ відповідно) вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1. Ауксологічні, гормональні показники, вміст 25(OH) D у сироватці крові дітей з ізольованим дефіцитом ГР (група 1) і МГН (група 2).

Table 1. Auxological, hormonal parameters, 25-hydroxyvitamin D content in blood serum of children with isolated growth hormone deficiency (group 1) and multiple pituitary hormone deficiency (group 2).

Показники Indicators	Група 1 Group 1 (n=54)	Група 2 Group 2 (n=12)	Обидві групи Both groups (n=66)
Коефіцієнт стандартного відхилення росту Height standard deviation score	$-2,26 \pm 0,10$	$-2,81 \pm 0,31$	$-2,34 \pm 0,10$
Маса тіла (кг) Body weight, kg	$26,68 \pm 1,46$	$33,71 \pm 6,68$	$27,96 \pm 1,66$
ГР (базальний рівень) (нг/мл) Growth hormone (basal), ng/mL	$1,38 \pm 0,31$	$1,08 \pm 0,62$	$1,33 \pm 0,28$
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл) Growth hormone (clonidine test), ng/mL	$5,97 \pm 0,35^*$	$2,02 \pm 1,04^*$	$5,35 \pm 0,38$
ГР (інсуліновий тест) (нг/мл) Growth hormone (insulin test), ng/mL	$4,19 \pm 0,37$	-	$4,09 \pm 0,37$
ІПЧР-1 (нг/мл) Insulin-like growth factor-1, ng/mL	$109,98 \pm 10,64^*$	$63,71 \pm 17,58^*$	$101,44 \pm 9,44$
Кістковий вік (роки) Bone age, years	$8,04 \pm 0,53$	$8,49 \pm 1,71$	$8,13 \pm 0,52$
25(OH)D (нмоль/л) 25-hydroxyvitamin D, nmol/L	$64,49 \pm 4,29$	$60,12 \pm 11,14$	$63,7 \pm 3,98$

Примітка: * — вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником групи 1 ($p < 0,05$).

Note: * — significant difference compared with the similar indicator of group 1 ($p < 0.05$).

Оригінальні дослідження

Маса тіла дітей із СН у цілому по групі становила $27,96 \pm 1,66$ кг. Маса тіла в пацієнтів груп 1 та 2 вірогідно не відрізнялась і становила при ІСН $26,68 \pm 1,46$ кг, при МГН $33,71 \pm 6,38$ кг ($p > 0,05$), однак хлопчики з ІСН мали вірогідно більшу масу тіла, ніж дівчата ($29,30 \pm 1,83$ кг і $20,96 \pm 1,78$ кг, відповідно; $p < 0,05$). При МГН маса тіла в хлопчиків і дівчат вірогідно не відрізнялась ($39,39 \pm 9,09$ кг та $25,76 \pm 10,40$ кг, відповідно; $p > 0,05$). Кістковий вік у середньому становив $8,13 \pm 0,52$ роки та вірогідно не відрізнявся залежно від форми захворювання та статі ($p > 0,05$).

Базальні ($1,33 \pm 0,28$ нг/мл) та пікові значення викиду ГР (клонідиновий тест $5,35 \pm 0,38$ нг/мл; інсуліновий тест $4,10 \pm 0,37$ нг/мл), а також вміст ІПЧР-1 ($101,44 \pm 9,44$ нг/мл) у всіх пацієнтів із СН були різко зниженими.

Таблиця 2. Ауксологічні, гормональні показники, вміст 25(ОН) D у сироватці крові дітей з ізольованим дефіцитом ГР (група 1) і МГН (група 2) залежно від статі пацієнтів (хлопці/дівчата).

Table 2. Auxological, hormonal indicators, 25-hydroxyvitamin D content in the blood serum of children with isolated growth hormone deficiency (group 1) and multiple pituitary hormone deficiency (group 2) depending on the gender of the patients (boys/girls).

Показники Indicators	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2
Коефіцієнт стандартного відхилення росту Height standard deviation score	$-2,19 \pm 0,14 / -2,41 \pm 0,14$	$-2,33 \pm 0,24 / -3,40 \pm 0,53$
Маса тіла (кг) Body weight, kg	$29,30 \pm 1,83 / 20,96 \pm 1,78^*$	$39,39 \pm 9,09 / 25,76 \pm 10,40$
ГР (базальний рівень) (нг/мл) Growth hormone (basal), ng/mL	$1,65 \pm 0,42 / 0,78 \pm 0,39$	$0,11 \pm 0,04 / 2,22 \pm 1,28$
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл) Growth hormone (clonidine test), ng/mL	$6,27 \pm 0,42 / 5,39 \pm 0,62$	$1,19 \pm 0,797 / 3,06 \pm 2,38$
ГР (інсуліновий тест) (нг/мл) Growth hormone (insulin test), ng/mL	$4,26 \pm 0,45 / 4,08 \pm 0,69$	- / -
ІПЧР-1 (нг/мл) Insulin-like growth factor-1, ng/mL	$121,97 \pm 14,83 / 84,59 \pm 8,55^*$	$63,19 \pm 25,79 / 64,45 \pm 28,98$
Кістковий вік (роки) Bone age, years	$8,59 \pm 0,67 / 6,89 \pm 0,82$	$9,49 \pm 2,11 / 7,08 \pm 3,49$
25(ОН)D, (нмоль/л) 25-hydroxyvitamin D, nmol/L	$64,36 \pm 5,68 / 64,77 \pm 6,16$	$44,91 \pm 4,99 / 81,39 \pm 25,28$

Примітка: * — вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником у хлопців цієї ж групи ($p < 0,05$).

Note: * — significant difference compared with the similar indicator among boys of the same group ($p < 0,05$).

Пік викиду ГР (клонідиновий тест) у дітей групи 2 був вірогідно меншим, ніж у дітей з ІСН ($2,02 \pm 1,04$ нг/мл і $5,97 \pm 0,35$ нг/мл, відповідно; $p < 0,05$), однак обидва показники свідчили про наявність значного дефіциту ГР.

Стимульований викид ГР (клонідиновий тест) у пацієнтів групи 1Б був вірогідно вищим, ніж в осіб із повною ІСН ($7,42 \pm 0,41$ нг/мл і $4,85 \pm 0,42$ нг/мл, відповідно; $p < 0,05$). Проведення інсулінового тесту показало різке зниження піка ГР у дітей із частковою і повною ІСН, однак вірогідно не відрізнялися ($4,88 \pm 0,70$ нг/мл і $3,77 \pm 0,41$ нг/мл, відповідно; $p > 0,05$). Суттєвих статевих відмінностей не встановлено (табл. 2).

Рівні ІПЧР-1 у пацієнтів із частковою і повною ІСН були знижені відносно реферативних значень та становили $115,69 \pm 15,17$ нг/мл і $105,93 \pm 15,00$ нг/мл відповідно; у середньому в пацієнтів групи 1 рівень ІПЧР-1 становив $109,98 \pm 10,64$ нг/мл. Хлопчики з ІСН мали вірогідно вищий показник ІПЧР-1 ніж дівчата

Таблиця 3. Ауксологічні, гормональні показники, вміст 25(ОН)D у сироватці крові дітей із повною (група 1А) і частковою (група 1Б) формами ІСН.

Table 3. Auxological, hormonal indicators, the content of 25-hydroxyvitamin D in the blood serum of children with full (group 1A) and partial (group 1B) forms of isolated growth hormone deficiency.

Показники Indicators	Група 1А Group 1A (n=32)	Група 1Б Group 1B (n=22)
Коефіцієнт стандартного відхилення росту Height standard deviation score	$-2,39 \pm 0,15$	$-2,06 \pm 0,14$
Маса тіла (кг) Body weight, kg	$26,69 \pm 2,09$	$26,66 \pm 1,98$
ГР (базальний рівень) (нг/мл) Growth hormone (basal), ng/mL	$1,42 \pm 0,43$	$1,32 \pm 0,48$
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл) Growth hormone (clonidine test), ng/mL	$4,85 \pm 0,42^*$	$7,42 \pm 0,41^*$
ГР (інсуліновий тест) (нг/мл) Growth hormone (insulin test), ng/mL	$3,77 \pm 0,41$	$4,88 \pm 0,7$
ІПЧР-1 (нг/мл) Insulin-like growth factor-1, ng/mL	$105,93 \pm 15$	$115,69 \pm 15,17$
Кістковий вік (роки) Bone age, years	$7,95 \pm 0,71$	$8,18 \pm 0,81$
25(ОН)D (нмоль/л) 25-hydroxyvitamin D, nmol/L	$68,37 \pm 4,68$	$58,85 \pm 8,21$

Примітка: * — вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником групи 1А ($p < 0,05$).

Note: * — significant difference compared with the similar indicator of group 1A ($p < 0,05$).

(121,97±11,83 нг/мл і 84,59±8,55 нг/мл відповідно; $p<0,05$). У пацієнтів із МГН середній рівень ІПЧР-1 становив 63,71±17,58 нг/мл і вірогідно відрізнявся від такого при ІСН ($p<0,05$) (табл. 3).

Визначення вмісту 25(ОН)D у сироватці крові дітей із СН показало наявність гіповітамінозу віт. D як при ІСН (64,49±4,29 нмоль/л), так і при МГН (60,12±11,14 нмоль/л); вміст 25(ОН)D становив у середньому 63,70±3,98 нмоль/л, що відповідало ступеню недостатності цього вітаміну. Важливо зазначити, що дефіцит або недостатність віт. D спостерігали в переважній більшості пацієнтів із СН — відповідно в 37,88% (25 осіб) та 33,3% (22 особи), таким чином у 47 дітей із 66 обстежених (71,21%) мав місце гіповітаміноз D (табл. 4).

Встановлено наявність дефіциту або недостатності віт. D у більшості пацієнтів групи 2 (58,33% та 25,00% відповідно), нормальний або підвищений рівень 25(ОН)D спостерігали у двох дітей. При ІСН гіповітаміноз D був присутнім у 68,49% дітей, нормальний вміст віт. D спостерігали в 1/3 дітей (табл. 4). Таким чином, гіповітаміноз D мали 83,33% дітей із МГН та 68,49% дітей з ІСН, із перевагою в бік дефіциту в пацієнтів із МГН.

Цікаво відмітити, що діти груп 1 і 2, які мали саме дефіцит віт. D, мали найнижчі показники вмісту 25(ОН)D у сироватці крові. На тлі дефіциту віт. D у пацієнтів із МГН спостерігали вірогідно нижчі показники ІПЧР-1 ($p<0,05$) ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР.

Таблиця 4. Розподіл пацієнтів з ІСН (група 1) і МГН (група 2) залежно від вмісту вітаміну D.

Table 4. Distribution of patients with isolated growth hormone deficiency (group 1) and multiple pituitary hormone deficiency (group 2) depending on vitamin D content.

Вміст вітаміну D Vitamin D content	Група 1 Group 1 (n=54)	Група 2 Group 2 (n=12)	Обидві групи Both groups (n=66)
Дефіцит (<50 нмоль/л) Deficiency, <50 nmol/L	18 (33,30%)	7 (58,33%)	25 (37,88%)
Недостатній (50-75 нмоль/л) Insufficient, 50-75 nmol/L	19 (35,19%)	3 (25,00%)	22 (33,30%)
Нормальний (>75 нмоль/л) Normal, >75 nmol/L	16 (29,63%)	1 (8,33%)	17 (25,76%)
Підвищений (>150 нмоль/л) Elevated, >150 nmol/L	1 (1,85%)	1 (8,33%)	2 (3,03%)

Все більше доказів свідчить про можливу взаємодію між віт. D та ІПЧР-1 [10-12]. Показано, що віт. D підвищує рівень ІПЧР-1 у дорослих із дефіцитом ГР [13]. Виявлена позитивна кореляція між концентраціями 25(ОН)D та ІПЧР-1 [14]. Однак, взаємодія між віт. D і системою ГР/ІПЧР-1 дуже складна і на сьогодні не повністю вивчена. Лінійний ріст після лікування харчової недостатності віт. D, вірогідно, опосередковується через активацію осі ГР/ІПЧР-1, і це свідчить про важливу роль віт. D як зв'язку між хрящовими клітинами пластини росту, що проліферують, і секрецією ГР та ІПЧР-1 [15]. Рівні віт. D зазвичай нижчі в пацієнтів із дефіцитом ГР, ніж у контрольній групі, із різною частотою недостатності або дефіциту, і цей стан може погіршити вже відомий серцево-судинний та метаболічний ризик дефіциту ГР, але Durá-Travé T. et al. (2020) не виявили суттєвих відмінностей у дефіциті віт. D серед контрольної групи (12,50%) і групи з дефіцитом ГР (15,30%), однак пацієнти з дефіцитом віт. D показали нижчу швидкість росту ($p<0,05$) при проведенні лікування рекомбінантним ГР [16].

Отримані нами результати показали, що більшість пацієнтів із СН (71,21%) мали гіповітаміноз D, що збігається з даними інших дослідників [17-19] — дефіцит віт. D встановлено в 37,88%, недостатність — у 33,30% дітей. Ми вперше провели порівняння вмісту показників 25(ОН)D при ІСН (повній і частковій) та МГН, та не виявили вірогідної різниці в пацієнтів цих груп; вміст 25(ОН)D відповідав у середньому ступеню недостатності віт. D. Однак, якщо при МГН гіповітаміноз був присутнім у 83,33% пацієнтів із перевагою в бік дефіциту (58,33%), то в пацієнтів з ІСН гіповітаміноз D мав місце в 68,49% осіб із практично рівним розподілом між дефіцитом/недостатністю/нормальним вмістом віт. D (табл. 4).

Встановлено, що пацієнти з МГН мали дефіцит віт. D (38,06±3,15 нмоль/л) на тлі, вірогідно, нижчого вмісту ІПЧР-1 (38,77±8,15 нг/мл) порівняно з вмістом ІПЧР-1 при повній та частковій формах ІСН ($p<0,05$) (табл. 5).

У цілому, у дітей всіх груп наявний дефіцит віт. D асоціювався з найнижчими показниками ІПЧР-1, що підтверджує тісний взаємозв'язок віт. D і ІПЧР-1 та узгоджується з основними поглядами на взаємозв'язок віт. D із ГР та його

Оригінальні дослідження

Таблиця 5. Рівні 25(OH)D та ІПЧР-1 у сироватці крові дітей із повною (група 1А) і частковою (група 1Б) формами ІСН (група 1) і МГН (група 2) та дефіцитом вітаміну D.

Table 5. Levels of 25-hydroxycalciferol and insulin-like growth factor-1 in blood serum of children with full (group 1A) and partial (group 1B) forms of isolated growth hormone deficiency (group 1) and multiple pituitary hormone deficiency (group 2) and vitamin D deficiency.

Групи Groups	25(OH)D (нмоль/л) 25-hydroxycalciferol, nmol/L	ІПЧР-1 (нг/мл) Insulin-like growth factor-1, ng/mL
1 (n=17)	33,91±2,59	83,20±10,82*
1A (n=7)	34,80±4,67	77,22±10,27*
1B (n=10)	33,29±3,37	76,79±11,836*
2 (n=7)	38,06±3,15	38,77±8,15

Примітка: * — вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником групи 2 ($p < 0,05$).

Note: * — significant difference compared with the similar indicator of group 2 ($p < 0,05$).

вплив на розвиток дитини [20, 21]. Також це свідчить про збереженість взаємозв'язку віт. D та ІПЧР-1 при СН, оскільки раніше було встановлено, що здорові особи з важким дефіцитом 25(OH)D також мають нижчі значення ІПЧР-1, ніж особи з легким або відсутнім дефіцитом 25(OH)D [22].

Вірогідної різниці між вмістом 25(OH)D у сироватці крові хлопчиків та дівчат з ІСН або МГН не було визначено.

Ciresi A. et al. [18] встановили позитивну кореляцію між віт. D та базальним рівнем ГР при СН у дітей, однак у нашому дослідженні ми не знайшли асоціації між базальним рівнем ГР та вмістом 25(OH)D залежно від форми захворювання та в цілому по групі — низькі показники базального рівня ГР спостерігалися на тлі як гіповітамінозу D, так і при нормальному або підвищеному вмісті 25(OH)D у сироватці крові. Водночас, ми спостерігали вірогідно ($p < 0,05$) менший пік стимульованого викиду ГР при проведенні клонідинового тесту в пацієнтів із МГН — більшість таких пацієнтів цієї групи мали саме дефіцит віт. D на тлі вірогідно нижчого вмісту ІПЧР-1. Можна припустити ширшу участь віт. D та його рецепторів у патогенезі МГН.

Проведені дослідження свідчать про наявність тісного патогенетичного зв'язку між віт. D та вісью ГР/ростові фактори. Встановлено, що в дітей, які страждають на СН у більшості випадків є гіповітаміноз D, що потрібно враховувати при лікуванні та моніторингу

пацієнтів із СН. Необхідні подальші поглиблені дослідження для розуміння взаємозв'язку віт. D та порушеннями росту в дитячому віці. Взаємодія між віт. D, ГР і ростовими факторами, безумовно, має велике значення та заслугове подальшого дослідження.

Висновки

1. Встановлено, що в дітей, які страждають на СН, у більшості випадків (71,21%) мав місце гіповітаміноз D; дефіцит віт. D спостерігався в 37,88%, недостатність віт. D — у 33,33% пацієнтів.
2. Гіповітаміноз D спостерігався частіше в пацієнтів із МГН (83,33%) ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР (68,49%) внаслідок більшої частки осіб із дефіцитом віт. D (58,33%).
3. У дітей із СН наявний дефіцит віт. D асоціювався з найнижчими показниками ІПЧР-1, що підтверджує тісний взаємозв'язок віт. D та ІПЧР-1. Більшість пацієнтів із МГН мали дефіцит віт. D (58,33%).
4. При МГН на тлі значного дефіциту віт. D спостерігався вірогідно ($p < 0,05$) менший пік стимульованого викиду ГР та вірогідно нижчий вміст ІПЧР-1.
5. Проведення діагностики та лікування СН вимагає попередньої оцінки та моніторингу вмісту 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a Growth Hormone Research Society international perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14. doi: 10.1159/000502231.
2. Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jan;175:146-50. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.010.
3. Ciresi A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res.* 2017 Apr;33:35-42. doi: 10.1016/j.ghir.2017.02.002.
4. Gannagé-Yared MH, Chahine E, Farah V, Ibrahim T, Asmar N, Halaby G. Serum Insulin-like growth factor 1 in Lebanese schoolchildren and its relation to vitamin D and ferritin levels. *Endocr Pract.* 2017 Apr 2;23(4):391-8. doi: 10.4158/EP161623.OR.
5. World Health Organization. WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press; 2017. 217 p.
6. Greulich WW, Pyle SI. Radiological atlas of skeletal development of the hand and wrist. USA: Pyle Stanford University Press; 1959. 272 p.
7. Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. In: *Diagnostics of endocrine function in*

- children and adolescents. Ranke MB, ed. Basel: Karger; 2003. pp. 107-28. doi: 10.1159/000073547.
8. Ströhle A. Die aktuellen Empfehlungen des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) für die Vitamin-D-Zufuhr. Eine kritische Würdigung [The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal]. *Med Monatsschr Pharm.* 2011 Aug;34(8):291-8. German.
 9. Grant WB, ed. Vitamin D – minimum, maximum, optimum. Conference; 2012 Oct 19-20; Warsaw, Poland.
 10. Trummer C, Schwetz V, Pandis M, Grübler MR, Verheyen N, Gaksch M, et al. Effects of vitamin D supplementation on IGF-1 and calcitriol: a randomized-controlled trial. *Nutrients.* 2017 Jun 17;9(6):623. doi: 10.3390/nu9060623.
 11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601.
 12. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013 Jul;88(7):720-55. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
 13. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M, Teti C, Leoncini G, et al. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 21;169(6):767-72. doi: 10.1530/EJE-13-0510.
 14. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrzak B. Relationship between 25(OH)D and IGF-I in children and adolescents with growth hormone deficiency. *Adv Exp Med Biol.* 2016;912:43-9. doi: 10.1007/5584_2016_212.
 15. Soliman AT, Al Khalaf F, Alhemaidi N, Al Ali M, Al Zyoud M, Yakoot K. Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulin-like growth factor I, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency. *Metabolism.* 2008 Jan;57(1):95-102. doi: 10.1016/j.metabol.2007.08.011.
 16. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Moreno-González P, Urrutavizcaya-Martinez M, Berrade-Zubiri S, Chueca-Guindulain MJ. Vitamin D status and response to growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2020 Oct;43(10):1485-92. doi: 10.1007/s40618-020-01227-3.
 17. Savanelli MC, Scarano E, Muscogiuri G, Barrea L, Vuolo L, Rubino M, et al. Cardiovascular risk in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: is there a role for vitamin D? *Endocrine.* 2016 Apr;52(1):111-9. doi: 10.1007/s12020-015-0779-3.
 18. Cirelli A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res.* 2017 Apr;33:35-42. doi: 10.1016/j.ghir.2017.02.002.
 19. Delecroix C, Brauner R, Souberbielle JC. Vitamin D in children with growth hormone deficiency due to pituitary stalk interruption syndrome. *BMC Pediatr.* 2018 Jan 24;18(1):11. doi: 10.1186/s12887-018-0992-3.
 20. Pludowski P, Grant WB, Konstantynowicz J, Holick MF. Editorial: classic and pleiotropic actions of vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 May 29;10:341. doi: 10.3389/fendo.2019.00341.
 21. Cediél G, Pacheco-Acosta J, CastiUo-Durdn C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr.* 2018 Feb 1;116(1):e75-e81. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e75.
 22. Bogazzi F, Rossi G, Lombardi M, Tomisti L, Sardella C, Manetti L, et al. Vitamin D status may contribute to serum insulin-like growth factor I concentrations in healthy subjects. *J Endocrinol Invest.* 2011 Sep;34(8):e200-3. doi: 10.3275/7228.

Список скорочень

віт. D — вітамін D

ГР — гормон росту

ІПЧР-1 — інсуліноподібний чинник росту-1

ІСН — ізольована соматотропна недостатність

МГН — множинна гіпофізарна недостатність

СН — соматотропна недостатність

Н-SDS — коефіцієнт стандартного відхилення росту

25(OH)D — 25-гідроксिवітамін D

Growth hormone/insulin-like growth factor-1 system and vitamin d content in children with growth hormone deficiency

O.V. Bolshova¹, D.A. Kvachenyuk¹, M.O. Ryznychuk²

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²Bukovinian State Medical University

Abstract. In a significant number of patients with short stature, the presence of disorders in the growth hormone/growth factor system has been established. First of all, this concerns such a disease as growth hormone deficiency (GHD), in which there is a sharp decrease in the levels of growth hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its binding protein. It cannot be ruled out that vitamin D deficiency can affect the growth of a child at different stages of development. The role of vitamin D in the pathogenesis of various forms of pathology of growth and physical development has not been studied. **The aim** — to study the state of the GH/IGF-1 system and the vitamin D content in children with GHD. **Material and methods.** 66 prepubertal children (44 boys, 66.7%) with GHD were examined. Isolated GHD was established in 54 children (81.82%), 32 children (59.26%) had the full form of GHD, 22 children (40.74%) — the partial form of GHD. Multiple pituitary hormone deficiency (MPHD) was diagnosed in 12 children (18.18%). The levels of GH and IGF-1 were studied by the method of solid-phase immunoenzyme analysis using «Immulate 2000 XPI Immunoassay System» («Siemens», Germany). The level of 25-hydroxyvitamin D in blood serum was determined with immunochemiluminescence method on microparticles («Abbott», USA). An evaluation of the results was carried out according to the recommendations of the International Society of Endocrinologists: ≤50 nmol/L — vit. D deficiency; 50-75 nmol/L — vit. D insufficiency; >75 nmol/L — the norm, >100 nmol/L — hypervitaminosis D. **Results.** All the examinees had a significant growth retardation: height-standard deviation score was minus 2.34±0.10. Peak of GH response to provocative testing in children with MPHD was significantly lower than in children with an isolated form of GHD (p<0.05), however both indicators showed the presence of a significant deficit of GH. In patients with MPHD, the average level of IGF-1 was 63.71±17.58 ng/mL which significantly differed from that in the isolated form of GHD (p<0.05). 71.21% of the examined had hypovitaminosis D (63.70±3.98 nmol/L), which corresponded to the degree of this vitamin insufficiency. 83.33% of children with MPHD and 68.49% with isolated form of GHD had hypovitaminosis D. Against the background of vitamin D deficiency, patients with MPHD had significantly lower level of IGF-1 than those with isolated GHD

Оригінальні дослідження

($p < 0.05$). **Conclusions.** It was found that in most cases (71.21%) children with GHD had hypovitaminosis D; vitamin D deficiency was observed in 37.88%, vitamin D insufficiency — in 33.3% of patients. Hypovitaminosis D was observed more often in patients with MPH (83.33%) than in those with isolated GHD (68.49%) due to a greater proportion of people with vitamin D deficiency (58.33%). Existing deficiency of vitamin D in children with GHD was associated with the lowest indicators of IGF-1, which confirms the close relationship between vitamin D and IGF-1. With MPH against the background of severe vitamin D deficiency, a significantly ($p < 0.05$) smaller peak of GH response to provocative testing and a significantly lower IGF-1 content were observed. Diagnosis and therapy of GHD require a preliminary evaluation and monitoring of 25-hydroxyvitamin D content in the blood serum of patients in order to obtain a correct picture of the state of the GH/IGF-1 system.

Keywords: children, growth hormone deficiency, vitamin D, growth hormone, insulin-like growth factor-1.

Для цитування: Большова ОВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Система гормон росту/ інсуліноподібний чинник росту-1 та вміст вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. *Ендокринологія*. 2023;28(1):67-74. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.67.

Адреса для листування: Большова Олена Василівна; evbolshova@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Большова Олена Василівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-1999-6031; Кваченюк Дмитро Андрійович, лікар ендокринолог відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ризничук Мар'яна Олександрівна, канд. мед. наук, доц., доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, ORCID: 0000-0002-3632-2138.

Особистий внесок: Большова О.В. — концепція роботи, аналіз літератури, аналіз отриманих результатів; Кваченюк Д.А. — аналіз літератури, проведення статистичної обробки отриманих

результатів, написання та оформлення статті; Ризничук М.О. — аналіз літератури, аналіз отриманих результатів і клінічне обстеження пацієнтів.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 05.01.2023 р.; перероблена 11.01.2023 р.; прийнята до друку 24.03.2023 р.; надрукована 30.03.2023 р.

For citation: Bolshova OV, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 system and vitamin D content in children with growth hormone deficiency. *Endokrynologia*. 2023;28(1):67-71. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.67.

Correspondence address: Bolshova Olena Vasylivna; evbolshova@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bolshova Olena Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrinology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0003-1999-6031; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych, Pediatric Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrinology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ryznychuk Mariana Oleksandrivna, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3632-2138.

Personal contribution: Bolshova O.V. — idea of the work, analysis of literary sources, analysis of the obtained results, consultation when editing an article; Kvachenyuk D.A. — analysis of literary sources, statistical processing of research results, writing and design of the article; Ryznychuk M.O. — analysis of literary sources, analysis of obtained results and clinical examination of patients.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received January 05, 2023; revised January 11, 2023; accepted March 24, 2023; published March 30, 2023.