

УДК 616-007.2-053.1:612.018:612.121

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199125

Большова О.В. , Музь Н.М. 

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Вміст кислотно-лабільної субодиноці в крові дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіемії

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(1):32-38. doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199125

Резюме. Актуальність. Недостатній для гестаційного віку ріст становить приблизно 20 % від усіх випадків низькорослості в дітей. Незважаючи на те, що більшість дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) наздоганяють у рості в ранньому дитинстві (протягом першого-другого років життя), майже 10 % таких пацієнтів за невідомих причин залишаються низькорослими. Рівень кислотно-лабільної субодиноці (КЛС) відіграє критичну роль у регуляції рівнів інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) та зв'язуючого білка 3 (ІФР-ЗБ-3), яким належить важлива роль у регуляції фетального і постнатального росту дитини. На сьогодні невідомо, як саме ці гормони впливають на виникнення ЗВУР та постнатальний ріст таких пацієнтів. **Мета роботи:** визначити рівень КЛС у сироватці крові в пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, які мають нормальний стимульований викид гормона росту. **Матеріали та методи.** Обстежені 25 дітей із низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР, середній вік яких становив $6,98 \pm 0,55$ року. Усім пацієнтам проведено по два стимуляційні тести (інсулін, клонідин). Установлена наявність нормального викиду гормона росту у всіх обстежених ($> 10,0$ нг/мл). Рівні гормона росту, ІФР-1, ІФР-ЗБ-3 визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulate 2000 XPI. Рівні тиреотропного гормону, вільного T_4 визначали імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів (Immunotech[®] kit, Czech Republic). Рівень кислотно-лабільної субодиноці в сироватці крові визначали за допомогою набору ELISA Cusabio (Х'юстон, США). Значення виражали в Standard Deviation Score (SDS) відповідно до віку і статі. Для статистичної обробки даних використовували пакет програм Microsoft Excel. Результати дослідження представлені у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Для перевірки кореляції був використаний коефіцієнт кореляції Пірсона. Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. **Результати.** Середнє значення КЛС для всіх обстежених пацієнтів становило мінус 0,8 SDS, що значно нижче 0 SDS ($p < 0,05$). Зниження рівня КЛС супроводжується різким зменшенням рівнів ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3. КЛС SDS значно корелює з ІФР-1 SDS ($r = 0,79$) і ІФР-ЗБ-3 SDS ($r = 0,67$). Загалом по групі виявлений слабкий кореляційний зв'язок рівнів SDS кислотно-лабільної субодиноці і показників росту пацієнтів з ознаками ЗВУР ($r = 0,25$) і маси тіла ($r = 0,18$). У 9 осіб (36 %) з ознаками ЗВУР показники рівнів КЛС, ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 знаходились у межах нижче мінус 1,5 SDS (від мінус 1,5 до мінус 2,0 SDS). У цій групі пацієнтів КЛС SDS значно корелювала із SDS росту ($r = 0,66$). Дівчатка з ознаками ЗВУР при народженні мали нижчі показники КЛС, ніж хлопчики, а саме мінус $0,91 \pm 0,18$ SDS і мінус $0,74 \pm 0,17$ SDS відповідно, хоча різниця між цими показниками була невірогідною ($p > 0,05$). Виявлено, що рівень КЛС у сироватці крові збільшується з віком ($r = 0,74$, $p < 0,05$). **Висновки.** У дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіемії спостерігається вірогідне зниження рівнів кислотно-лабільної субодиноці в сироватці крові, причому в 36 % випадків — різке зниження цього показника (від мінус 1,5 до мінус 2,0 SDS). Знижений рівень кислотно-лабільної субодиноці супроводжується суттєвим зменшенням рівнів інсуліноподібного фактора росту 1 та білка, що його зв'язує. Загалом по групі виявлено слабкий

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Большова Олена Василівна, доктор медичних наук, професор, керівник відділу дитячої ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: evbolshova@gmail.com; конт. тел.: +3 8067 236-54-64

For correspondence: Olena Bolshova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatric endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: evbolshova@gmail.com; phone +3 8067 236-54-64

Full list of author information is available at the end of the article.

кореляційний зв'язок рівнів SDS кислотно-лабільної субоднини і показників росту пацієнтів з ознаками ЗВУР і маси тіла. Однак встановлено, що найнижчі рівні кислотно-лабільної субоднини асоціюються з найбільшим відставанням у рості пацієнтів зі ЗВУР, найнижчими показниками ІФР-1 і ІФР-3Б-3. Виявлено, що і в групі пацієнтів, які народились з ознаками ЗВУР, і в дітей із соматотропною недостатністю рівень кислотно-лабільної субоднини в сироватці крові зростає із віком.

Ключові слова: затримка внутрішньоутробного розвитку; діти; кислотно-лабільна субодниниця; гормон росту; інсуліноподібний фактор росту 1; інсуліноподібний фактор росту — зв'язуючий білок 3

Вступ

Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) визначається в доношеного новонародженого за наявності відставання в довжині та/або масі тіла менше мінус 2 стандартних відхилень (Standard Deviation Score — SDS) від середніх показників для гестаційного віку [1]. Недостатній для гестаційного віку ріст становить приблизно 20 % від усіх випадків низькорослості в дітей. Діти, які народились з ознаками ЗВУР, мають у 7 разів вищий ризик залишитися з низьким ростом у дорослому віці [2]. Виникнення ЗВУР у дитини пов'язують із різними факторами: плацентарною дисфункцією, материнською та акушерською причинами, демографічними чинниками, генетичними аномаліями плода. Однак на сьогодні майже в половині пацієнтів етіологія захворювання залишається не з'ясованою. Незважаючи на те, що більшість дітей зі ЗВУР наздоганяє у рості у ранньому дитинстві (протягом перших двох років життя), майже 10 % дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку за невідомих причин залишаються низькорослими [3].

Було висунуто гіпотезу, що в основі збою спонтанного постнатального компенсаторного зростання в дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку можуть бути порушення в системі «гормон росту (ГР) — інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1) — кислотно-лабільна субодниниця (КЛС)» [4]. КЛС — глікопротеїн із масою 85 кДа, що є одним з елементів потрійного комплексу з ІФР-1 та ІФР-зв'язуючим білком 3 (ІФР-3Б-3) у кровообігу [5]. Було встановлено, що для ефективного створення комплексу необхідно у 2–3 рази більше КЛС, ніж ІФР-1 та ІФР-3Б-3. Вважається, що головною та найбільш відомою функцією КЛС є регуляція біодоступності ІФР-1 шляхом збільшення його періоду напіввиведення в сироватці крові, що таким чином сприяє ендокринній дії ІФР [6]. Рівень КЛС відіграє критичну роль у регуляції рівнів ІФР та ІФР-3Б-3, що підтверджується експериментальними дослідженнями, які показали зниження темпів росту в мишей-гомозигот із мутацією гена ІФР-КЛС, що пов'язане з різким зниженням рівнів ІФР-1 і ІФР-3Б-3 у крові [7]. За відсутності КЛС рівень ІФР-1 у сироватці крові та ІФР-3Б-3 помітно знижується [8]. Концентрація КЛС у дорослих та дітей із дефіцитом ГР нижча, ніж у здорових групи контролю [9]. Низка авторів вказує на важливість вивчення комплексу ІФР-1/ІФР-3Б-3/КЛС [10–12]. Продукція КЛС регулюється головним чином гормоном росту — індуктором мРНК КЛС у печінці, який збільшує транскрипцію генів КЛС, секрецію гепатоцитами та її сироватковій концентрації [13]. У той же час ІФР-3Б-3 та КЛС є важливими факторами у фізіології ІФР, якому належить важлива роль у регу-

ляції фетального і постнатального росту дитини. Однак на сьогодні не відомо, як саме ці гормони впливають на виникнення затримки внутрішньоутробного розвитку та показники постнатального росту.

Мета роботи: визначити рівень кислотно-лабільної субодниниці в сироватці крові в пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, які мають нормальний стимульований викид гормона росту.

Матеріали та методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комисаренка НАМН України» проведено обстеження 25 дітей (10 дівчаток і 15 хлопчиків) із затримкою росту (середній вік — $6,98 \pm 0,55$ року), які при народженні мали ознаки ЗВУР.

Для визначення стимульованого рівня ГР проводили тести з інсуліном та клонідином за стандартними методиками [14]. За результатами функціональних тестів встановлено наявність нормального піку викиду ГР (> 10 нг/мл). Рівні ГР, ІФР-1, ІФР-3Б-3 досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulate 2000 ХРі. Рівні ТТГ, Т4 вільного досліджували імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів (Immunotech® kit, Чеська Республіка). Усі обстежені пацієнти перебували в стані еутиреозу [15]. Зразки крові для визначення кислотно-лабільної субодниниці були взяті до початку лікування рекомбінантним гормоном росту (rГР). Рівень кислотно-лабільної субодниниці в сироватці крові визначали за допомогою набору ELISA Cusabio (Х'юстон, США). Значення виражали в SDS відповідно до віку і статі.

Для визначення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи: вимірювання росту за допомогою стадіометра System Dr. Keller J. і маси тіла за допомогою електронних вагів Tanita BC587 (Японія). Коефіцієнт стандартного відхилення показників зросту вираховували за допомогою перцентильних кривих зросту тіла, що отримані на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі. Статевий розвиток оцінювали за шкалою Таннера для хлопців і дівчат [16]. Усі обстежені пацієнти мали першу стадію статевого розвитку за Таннером. Групу порівняння становили 15 пацієнтів (5 дівчаток і 10 хлопчиків) з ізольованою повною соматотропною недостатністю. Середній вік дітей становив $6,44 \pm 0,61$ року.

Для статистичної обробки даних використовували пакет програм Microsoft Excel. Дані дослідження подані у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різницю вважали

вірогідною при $p < 0,05$. Для вивчення кореляційного зв'язку використовували метод прямої та оберненої кореляції за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати

На підставі отриманих результатів дослідження пацієнти були розподілені на три групи: I — нормальний викид ГР, нормальний або незначно знижений рівень КЛС ($n = 16$); II група — нормальний викид ГР, різко знижений рівень КЛС (від мінус 1,5 до мінус 2,0 SDS, $n = 9$); III група — ізольований дефіцит ГР, різко знижений рівень КЛС ($n = 15$) (табл. 1).

У загальній групі дітей ($n = 25$), які народились з ознаками ЗВУР, виявили вірогідне зниження середнього рівня кислотно-лабільної субоддиниці порівняно з референтними значеннями в здорових дітей. Середнє значення КЛС для всіх обстежених пацієнтів становило мінус 0,8 SDS, що суттєво нижче 0 SDS ($p < 0,05$). Зниження рівня КЛС супроводжується різким зниженням рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3. КЛС SDS значно корелює з ІФР-1 SDS ($r = 0,79$) і ІФР3Б-3 SDS ($r = 0,67$). Загалом по групі виявлено слабкий кореляційний зв'язок рівнів SDS кислотно-лабільної субоддиниці і показників росту пацієнтів з ознаками ЗВУР ($r = 0,25$) і маси тіла ($r = 0,18$).

У пацієнтів II групи (36 % від народжених з ознаками ЗВУР) відставання в рості становило $-3,00 \pm 0,25$ SDS і відповідало ступеню нанізму, однак вірогідно не відрізнялось від ступеня відставання в рості загалом по групі ($-2,96 \pm 0,16$ SDS). У пацієнтів I групи ріст становив $-2,90 \pm 0,21$ SDS, у дітей III групи із соматотропною недостатністю — ($-2,82 \pm 0,17$) SDS ($p > 0,05$).

За результатами проведеного аналізу встановлено, що пацієнти із соматотропною недостатністю мали нижчі середні показники КЛС, ніж пацієнти загальної групи зі ЗВУР, а саме $-1,50 \pm 0,12$ SDS і $-0,80 \pm 0,12$ відповідно ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи SDS КЛС становило $-1,28 \pm 0,07$ та суттєво корелювало із SDS росту ($r = 0,66$).

У групі пацієнтів із соматотропною недостатністю виявлено вірогідно нижчі показники кислотно-лабільної субоддиниці в дівчаток порівняно з хлопчиками, а

саме $-1,78 \pm 0,13$ SDS і $-1,40 \pm 0,16$ SDS відповідно ($p = 0,05$). Дівчатка з ознаками ЗВУР при народженні загальної групи мали нижчі показники КЛС, ніж хлопчики, а саме $-0,91 \pm 0,18$ SDS і $-0,74 \pm 0,17$ SDS відповідно, хоча різниця між цими показниками була невірогідна ($p > 0,05$).

Показники рівнів ІФР-1 у пацієнтів II групи були значно знижені порівняно з I групою ($-1,73 \pm 0,08$ SDS і $-1,17 \pm 0,07$ SDS відповідно, $p < 0,05$). Показники рівнів ІФР-3Б-3 у пацієнтів II групи також були знижені порівняно з I групою, становили $-1,55 \pm 0,04$ SDS і $-1,14 \pm 0,04$ SDS відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, у дітей з ознаками ЗВУР спостерігали зниження показників ІФР-1 та ІФР-3Б-3, причому більше зниження КЛС супроводжувалось більшим зниженням ІФР-1 та ІФР-3Б-3 ($r = 0,81$) ($p < 0,05$).

Не встановлено вірогідних відмінностей у загальній групі ЗВУР і соматотропною недостатності за показниками SDS росту, ІФР-1, ІФР-3Б-3, що свідчить про те, що і нормальний викид ГР, і різко знижений рівень ГР супроводжуються однаково спрямованими змінами в системі «ГР — ростові фактори». У той же час у пацієнтів I і III груп спостерігався однаковий ступінь відставання в рості, хоча показники SDS КЛС і ІФР-3Б-3 мали вірогідні відмінності ($p < 0,05$): у пацієнтів із дефіцитом гормону росту показники SDS КЛС і ІФР-3Б-3 були суттєво знижені.

Під час дослідження встановлено, що і в загальній групі пацієнтів, які народились з ознаками ЗВУР, і в дітей із соматотропною недостатністю рівень кислотно-лабільної субоддиниці в сироватці крові значно збільшувався з віком ($r = 0,74$, $p < 0,05$ і $r = 0,43$ відповідно, $p < 0,05$) (рис. 1).

Обговорення

Нами було обстежено 25 дітей із низькорослістю віком $6,98 \pm 0,55$ року, які при народженні мали ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку. При дослідженні встановлено наявність нормального викиду гормону росту на тлі провокаційних тестів з інсуліном та клоні-

Таблиця 1. Клінічні та лабораторні показники дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку та соматотропною недостатністю

Показник	Загальна група (ЗВУР), $n = 25$	I група (ЗВУР), $n = 16$	II група (ЗВУР), $n = 9$	III група (соматотропна недостатність), $n = 15$
Хлопчики/дівчатка	15/10	9/7	6/3	10/5
Гестаційний вік, тижні	$39,52 \pm 0,19$	$39,50 \pm 0,24$	$39,40 \pm 0,33$	$39,13 \pm 0,27$
Довжина тіла при народженні, SDS	$-1,85 \pm 0,10$	$-1,81 \pm 0,15$	$-1,92 \pm 0,13$	$1,21 \pm 0,29^{1-3}$
Маса тіла при народженні, SDS	$-1,90 \pm 0,12$	$-2,00 \pm 0,17$	$-1,77 \pm 0,14$	$0,30 \pm 0,12^{1-3}$
Вік, роки	$6,98 \pm 0,55$	$6,83 \pm 0,71$	$7,25 \pm 0,93$	$6,44 \pm 0,61$
Ріст, SDS	$-2,96 \pm 0,16$	$-2,90 \pm 0,21$	$-3,00 \pm 0,25$	$-2,82 \pm 0,17$
Маса тіла, SDS	$-2,12 \pm 0,14$	$-1,93 \pm 0,12$	$-2,45 \pm 0,30$	$-2,53 \pm 0,25^{1,2}$
ІФР-1, SDS	$-1,37 \pm 0,07$	$-1,17 \pm 0,07$	$-1,73 \pm 0,08^4$	$-1,4 \pm 0,15^3$
ІФР-3Б-3, SDS	$-1,30 \pm 0,05$	$-1,14 \pm 0,04$	$-1,55 \pm 0,07^4$	$-1,4 \pm 0,11^2$
Кислотно-лабільна субоддиниця, SDS	$-0,80 \pm 0,12$	$-0,53 \pm 0,16$	$-1,28 \pm 0,07^4$	$-1,50 \pm 0,12^{1,2}$

Примітки: ¹ — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників загальної групи із ЗВУР і III групи із соматотропною недостатністю; ² — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників I групи із ЗВУР і III групи із соматотропною недостатністю; ³ — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників II групи із ЗВУР і III групи із соматотропною недостатністю; ⁴ — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників I і II груп із ЗВУР.

дином, хоча всі діти мали значне відставання в рості: $-2,96 \pm 0,16$ SDS. Причина того, що частина пацієнтів зі ЗВУР залишаються низькорослими та не мають «спонтанного зростання», на сьогодні точно не встановлена.

Деякі дослідники вважає, що 60 % дітей зі ЗВУР без «спонтанного зростання» мають зниження фізіологічної секреції ГР протягом доби [17, 18]. Знижений рівень ІФР-1 у низькорослих дітей з ознаками ЗВУР може бути наслідком зниженої спонтанної секреції ГР, але оскільки рівень ГР в обстежених пацієнтів перебував у межах норми, таку причину зниження ІФР-1 можна виключити. Однак можна припустити, що в таких дітей синтезується біологічно неактивний ГР або такі діти мають нечутливість тканин до гормону росту. Проте в більшості вони все ще були в нормальному діапазоні, тоді як рівні ІФР-1 вже були менше -1 SDS. Це відповідає останнім даним про рівень КЛС у дітей з ідіопатичною низькорослістю [19].

Оскільки ГР є єдиним відомим основним гормоном, під контролем якого синтезується КЛС у сироватці крові, то ми також очікували аналогічно низький рівень КЛС, як і ГР. Але цього в більшості випадків у дітей з ознаками ЗВУР не спостерігалось на відміну від пацієнтів із соматотропною недостатністю. Можливим поясненням може бути те, що рівень ГР у дітей з ознаками ЗВУР не знижується настільки, щоб впливати на синтез КЛС. Іншою причиною може бути те, що існують інші, невідомі механізми, що беруть участь у секреції КЛС.

Більшість авторів спостерігали в дітей із низькорослістю та з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку середній рівень ІФР-1, ближчий до нижньої межі норми або нижчий за норму, й особливо низький рівень ІФР-3Б-3 [9, 20, 21]. Однак у нашому дослідженні ми встановили в більшості дітей (64 % загальної групи зі ЗВУР) нормальні або незначно знижені рівні КЛС, асоційовані із суттєво зниженими рівнями ІФР-1 та ІФР-3Б-3. Більше зниження КЛС супроводжувалось більшим зниженням ІФР-1 та ІФР-3Б-3. Можна припустити нездатність КЛС за таких обставин створити комплекс з ІФР-3Б-3, що в подальшому впливає на ростові фактори. Оскільки всі пацієнти зі ЗВУР мали нормосоматотропінемію, знижені рівні КЛС можна пояснити синтезом біологічно неактивного гормону росту, який не здатен стимулювати продукцію КЛС. Зниження рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 на тлі нормального або незначно зниженого рівня КЛС може бути пов'язане з генетичними або іншими невизначеними факторами або нездатністю утворювати потрійний комплекс.

Ми припускаємо, що в дітей із рівнем кислотного-лабільної субоднини менше $-1,5$ SDS утворення потрійного комплексу відбувається менш адекватно, що призводить до зниження рівня ІФР-1 та ІФР-3Б-3. Більш низькі їх рівні можуть сприяти недостатньому «спонтанному зростанню» у цих 36 % дітей з ознаками ЗВУР. Це узгоджується з даними, описаними в пацієнтів із гетерозиготною мутацією ІФР-КЛС, які також демонструють нижчий рівень КЛС, ІФР-1 та ІФР-3Б-3, у результаті чого утворення комплексу КЛС — ІФР-1 — ІФР-3Б-3 [22]. Унаслідок цього кінцевий зріст був зменшеним приблизно на 1 SDS [9].

У нашому дослідженні спостерігалось зниження рівня КЛС у середньому по загальній групі пацієнтів зі ЗВУР $-0,80 \pm 0,12$ SDS, що збігається з даними J.S. Renes та співавт. ($-0,5$ SDS) порівняно зі здоровими дітьми такого ж віку [9]. Ці дослідники також встановили, що рівні КЛС менше знижені, ніж рівні ІФР-1 та ІФР-3Б-3 (< -1 SDS). Однак у нашій роботі ми спостерігали більш суттєве зниження рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 ($-1,37 \pm 0,07$ SDS та $-1,30 \pm 0,05$ SDS) — практично таке ж, як у дітей із соматотропною недостатністю ($-1,40 \pm 0,15$ SDS та $-1,40 \pm 0,11$ SDS відповідно). Автори пов'язують не дуже різке зниження КЛС із несуттєвим зниженням спонтанної секреції ГР у дітей зі ЗВУР, яка не здатна серйозно вплинути на продукцію КЛС. У більшості (64 %) наших пацієнтів зі ЗВУР рівні КЛС все ж були в нормальному діапазоні, тоді як рівні ІФР-1 вже були менше -1 SDS. Однак можуть існувати й інші фактори впливу на КЛС.

У той же час у нашому дослідженні ми спостерігали різке зниження КЛС у 36 % пацієнтів із нормальним піком викиду ГР. Таким чином, можна припустити, що в даному випадку рівень ГР не відіграє вирішальну роль для «спонтанного зростання». З іншого боку, рівень КЛС у дітей із дефіцитом ГР вірогідно менший, ніж у дітей зі ЗВУР ($-1,50 \pm 0,12$ SDS та $-0,80 \pm 0,12$ SDS відповідно). Нами встановлена слабка кореляція між рівнем КЛС та ростом загалом по групі, причому чим меншими були рівні КЛС, тим більше відставання в рості спостерігалось ($r = 0,66$). У більшості пацієнтів зі ЗВУР ми спостерігали практично нормальні рівні КЛС, а в 36 % дітей — різке зниження рівня КЛС — саме в цій групі встановлена сильна позитивна кореляція з показниками росту.

Ми з'ясували, що відмічався сильний кореляційний зв'язок між рівнем КЛС у сироватці крові і рівнем ІФР-1, а особливо з рівнем ІФР-3Б-3. Більш сильна кореляція з рівнями ІФР-3Б-3 може свідчити про те, що більша частина ІФР-3Б-3 пов'язана з кислотно-лабільною субоднинцею, оскільки його незв'язана форма швидко втрачає свою функцію [23].

Низька маса тіла для даного гестаційного віку описана в дітей із мутацією ІФР-КЛС, але ми не знайшли кореляції між довжиною і масою тіла при народженні в



Рисунок 1. Рівень кислотно-лабільної субоднини (мг/л) у дітей з ознаками ЗВУР та із соматотропною недостатністю

дітей з ознаками ЗВУР та рівнем КЛС [13]. У мишей з мутацією гена ІФР-КЛС маса тіла при народженні також була нормальною [7]. Нещодавня публікація показала значно нижчий рівень КЛС у пуповинній крові у новонароджених з ознаками ЗВУР [24]. Однак у цьому дослідженні були зареєстровані лише рівень сироватки та відсутність стандартних відхилень відносно статі та терміну гестації. Загалом по групі виявлено слабкий кореляційний зв'язок рівнів SDS кислотно-лабільної субодиниці і показників росту пацієнтів з ознаками ЗВУР ($r = 0,25$) і маси тіла ($r = 0,18$). В одному з досліджень показали, що мутації в послідовності ДНК гена ІФР-КЛС та низький рівень експресії білків ІФР-КЛС можуть призвести до затримки росту та розвитку у тварини [25].

Рівні ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у сироватці крові регулюються декількома чинниками. Можна припустити, що статус харчування також впливає на регуляцію синтезу та секрецію КЛС. Ми виявили, що в дітей із меншою масою тіла був нижчий рівень КЛС у сироватці крові. В одному з досліджень продемонстровано нижчий рівень КЛС у хворих після обмеження вживання калорій та в пацієнтів із нервовою анорексією [26, 27]. Ці результати свідчать про те, що статус харчування відіграє певну роль у регуляції рівня КЛС у сироватці крові.

Наші дані показують, що рівень кислотно-лабільної субодиниці в сироватці крові в дітей з ознаками ЗВУР поступово збільшується з віком. Це узгоджується з даними, описаними в дітей із нормальним ростом при одночасному збільшенні рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у сироватці крові [6].

Зниження рівня кислотно-лабільної субодиниці в сироватці крові в дітей із низькорослістю з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, які мають нормальні показники стимульованого викиду гормона росту, супроводжується зниженням рівнів інсуліноподібного фактора росту 1 та білка, який його зв'язує, що може бути причиною порушення спонтанного постнатального компенсаторного зростання. Дослідження останніх років вказують на необхідність поглибленого вивчення як гормональних, так і молекулярно-генетичних аспектів затримки внутрішньоутробного розвитку.

Висновки

1. У дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії спостерігається вірогідне зниження рівнів кислотно-лабільної субодиниці в сироватці крові, причому в 36 % випадків знайдено різке зниження цього показника (менше $-1,5$ SDS).

2. Знижений рівень кислотно-лабільної субодиниці супроводжується суттєвим зниженням рівнів інсуліноподібного фактора росту 1 та білка, що його зв'язує.

3. Загалом по групі виявлено слабкий кореляційний зв'язок рівнів SDS кислотно-лабільної субодиниці і показників росту пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку і маси тіла. Проте встановлено, що найнижчі рівні кислотно-лабільної субодиниці асоціюються з найбільшим відставанням у рості в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.

4. Установлено, що і в групі пацієнтів, які народились з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, і в

дітей із соматотропною недостатністю рівень кислотно-лабільної субодиниці в сироватці крові зростає з віком.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Конкурентні інтереси: фінансуючі організації не відігравали жодної ролі в розробці дослідження; у зборі, аналізі й інтерпретації даних; при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

Участь авторів у підготовці статті: *Большова О.В.* — концепція і дизайн дослідження, клінічні консультації, написання тексту, редагування; *Музь Н.М.* — збір та обробка матеріалу, клінічні консультації, аналіз отриманих даних, аналіз літератури, написання тексту.

Етичні аспекти. Усі процедури, проведені в дослідженні із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам установ із клінічної практики і Гельсінській декларації 1964 року (з поправками), а також дозволу комісії з біоетики (протокол № 3 засідання комісії з питань етики від 24.06.2019 р. ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна). Пацієнти/батьки або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди, у яких вони погодилися на лікування й усі необхідні діагностичні процедури.

Список літератури

1. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapoport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):804–810. doi:10.1210/jc.2006-2017.
2. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height [published correction appears in *Pediatr Res* 1996 Jan;39(1):175]. *Pediatr Res.* 1995;38(5):733–739. doi:10.1203/00006450-199511000-00017.
3. Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications [published correction appears in *Endocr Rev.* 2019 Feb 1;40(1):96]. *Endocr Rev.* 2018;39(6):851–894. doi:10.1210/er.2018-00083.
4. Renes JS, van Doorn J, Breukhoven PE, Lem AJ, de Ridder MA, Hokken-Koelega AC. Acid-labile subunit levels and the association with response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(2):126–132. doi:10.1159/000356926.
5. Khosravi MJ, Diamandi A, Mistry J, Krishna RG, Khare A. Acid-labile subunit of human insulin-like growth factor-binding protein complex: measurement, molecular, and clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):3944–3951. doi:10.1210/jcem.82.12.4415.
6. Baxter RC, Martin JL, Beniac VA. High molecular weight insulin-like growth factor binding protein complex. Purification and properties of the acid-labile subunit from human serum. *J Biol Chem.* 1989;264(20):11843–11848.
7. Boisclair YR, Seto D, Hsieh S, Hurst KR, Ooi GT. Organization and chromosomal localization of the gene encoding the mouse acid labile subunit of the insulin-like growth factor binding complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(19):10028–10033. doi:10.1073/pnas.93.19.10028.
8. Domené HM, Hwa V, Argente J, et al. Human acid-labile sub-

unit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. *Horm Res.* 2009;72(3):129–141. doi:10.1159/000232486.

9. Renes JS, van Doorn J, Hokken-Koelega ACS. Current Insights into the Role of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor System in Short Children Born Small for Gestational Age. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):15–27. doi:10.1159/000502739.

10. Baxter RC. Circulating levels and molecular distribution of the acid-labile (alpha) subunit of the high molecular weight insulin-like growth factor-binding protein complex. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(5):1347–1353. doi:10.1210/jcem-70-5-1347.

11. Juul A, Møller S, Mosfeldt-Laursen E, et al. The acid-labile subunit of human ternary insulin-like growth factor binding protein complex in serum: hepatosplanchnic release, diurnal variation, circulating concentrations in healthy subjects, and diagnostic use in patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(12):4408–4415. doi:10.1210/jcem.83.12.5311.

12. Fofanova-Gambetti OV, Hwa V, Kirsch S, et al. Three novel IGFALS gene mutations resulting in total ALS and severe circulating IGF-I/IGFBP-3 deficiency in children of different ethnic origins. *Horm Res.* 2009;71(2):100–110. doi:10.1159/000183899.

13. van Duyvenvoorde HA, Kempers MJ, Twickler TB, et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel mutation of the acid-labile subunit. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):113–120. doi:10.1530/EJE-08-0081.

14. Ranke MB. Diagnosis of Growth Hormone Deficiency and Growth Hormone Stimulation Tests. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents.* 2003;107–128. doi:10.1159/000073547.

15. Muz NM, Bolshova OV. Thyroid function in full-term small-for-gestational-age (SGA) children during rGH-therapy. *Science Rise: Medical Science.* 2017;11:48–51. doi:10.15587/2519-4798.2017.116466. (in Ukrainian).

16. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985;107(3):317–329. doi:10.1016/s0022-3476(85)80501-1.

17. Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(9):2599–2606. doi:10.1210/jcem.80.9.7673401.

18. de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. *The Dutch Work-*

ing Group on Growth Hormone. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;41(5):621–630. doi:10.1111/j.1365-2265.1994.tb01828.x.

19. Trivin C, Souberbielle JC, Aubertin G, Lawson-Body E, Adan L, Brauner R. Diagnosis of idiopathic growth hormone deficiency: contributions of data on the acid-labile subunit, insulin-like growth factor (IGF)-I and-II, and IGF binding protein-3. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(4):481–489.

20. Rotwein P. Large-scale analysis of variation in the insulin-like growth factor family in humans reveals rare disease links and common polymorphisms. *J Biol Chem.* 2017;292(22):9252–9261. doi:10.1074/jbc.M117.783639.

21. Zaidman VE. Analysis of acid-labile subunit and its usefulness in pediatrics. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(4):391–398. doi:10.5546/aap.2017.eng.391.

22. Işık E, Haliloglu B, van Doorn J, et al. Clinical and biochemical characteristics and bone mineral density of homozygous, compound heterozygous and heterozygous carriers of three novel IGFALS mutations. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):657–667. doi:10.1530/EJE-16-0999.

23. Walenkamp MJ, Losekoot M, Wit JM. Molecular IGF-I and IGF-I receptor defects: from genetics to clinical management. *Endocr Dev.* 2013;24:128–137. doi:10.1159/000342841.

24. Iñiguez G, Argandoña F, Medina P, et al. Acid-labile subunit (ALS) gene expression and protein content in human placentas: differences according to birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):187–191. doi:10.1210/jc.2010-0244.

25. Li GL, Niu LL, Liu HF, Guo JZ. Structure and Function of Insulin-Like Growth Factor Acid-Labile Subunits in Mammalian Homologues. *Yi Chuan.* 2015;37(12):1185–1193. doi:10.16288/j.ycz.15-192. (in Chinese).

26. Barrios V, Argente J, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA, Hernández M. Diagnostic interest of acid-labile subunit measurement in relationship to other components of the IGF system in pediatric patients with growth or eating disorders. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(3):245–250. doi:10.1530/eje.0.1440245.

27. Fukuda I, Hotta M, Hizuka N, et al. Decreased serum levels of acid-labile subunit in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):2034–2036. doi:10.1210/jcem.84.6.5737.

Отримано/Received 04.10.2019

Рецензовано/Revised 14.11.2019

Прийнято до друку/Accepted 03.12.2019 ■

Information about authors

Olena V. Bolshova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine. E-mail: evbolshova@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1999-6031

Nataliia M. Muz, physician paediatric endocrinologist at the Department of Pediatric Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine. E-mail: n.muzz@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1562-2174

Большова Е.В., Музь Н.Н.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Уровень кислотно-лабильной субъединицы в крови детей с признаками задержки внутриутробного развития на фоне нормосоматотропинемии

Резюме. Актуальность. Недостаточный для гестационного возраста рост составляет примерно 20 % от всех случаев низкорослости у детей. Несмотря на то, что у большинства детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) отмечается скачок роста в раннем детстве (в течение первого-второго

года жизни), почти 10 % таких пациентов по неизвестным причинам остаются низкорослыми. Уровень кислотно-лабильной субъединицы (КЛС) играет критическую роль в регуляции уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и связывающего белка 3 (ИФР-СБ-3), которым принадлежит

важная роль в регуляции фетального и постнатального роста ребенка. На сегодняшний день неизвестно, как именно эти гормоны влияют на возникновение ЗВУР и постнатальный рост таких пациентов. **Цель работы:** определить уровень кислотно-лабильной субъединицы в сыворотке крови детей, родившихся с признаками задержки внутриутробного развития, при нормальном стимулированном выбросе гормона роста. **Материалы и методы.** Обследованы 25 детей с низкорослостью, родившихся с признаками ЗВУР, средний возраст которых составил $6,98 \pm 0,55$ года. Всем пациентам проведено по два стимуляционных теста (инсулин, клонидин). Установлено наличие нормального выброса гормона роста у всех обследованных ($> 10,0$ нг/мл). Уровни гормона роста, ИФР-1, ИФР-СБ-3 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов Immulate 2000 ХРi. Уровни тиреотропного гормона, свободного T_4 определяли иммунорадиометрическим методом с помощью стандартных наборов (Immunotech® kit, Czech Republic). Уровень кислотно-лабильной субъединицы в сыворотке крови определяли при помощи набора ELISA Cusabio (Хьюстон, США). Значения выражали в Standard Deviation Score (SDS) соответственно возрасту и полу. Для статистической обработки данных использовали пакет программ Microsoft Excel. Результаты исследования представлены в виде средних значений и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Для проверки корреляции был использован коэффициент корреляции Пирсона. Статистическую достоверность оценивали по параметрическому t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. **Результаты.** Среднее значение КЛС для всех обследованных пациентов составляло минус 0,8 SDS, что значительно ниже 0 SDS ($p < 0,05$). Снижение уровня КЛС сопровождается резким уменьшением уровней ИФР-1 и ИФР-СБ-3. КЛС SDS существенно коррелирует с ИФР-1 SDS, $r = 0,79$, и ИФР-СБ-3 SDS, $r = 0,67$. В целом по группе выявлена сла-

бая коррелятивная связь уровней SDS кислотно-лабильной субъединицы и показателей роста пациентов с признаками ЗВУР ($r = 0,25$) и массы тела ($r = 0,18$). У 9 человек (36 %) с признаками ЗВУР показатели уровней КЛС, ИФР-1 и ИФР-СБ-3 находились в пределах ниже минус 1,5 SDS (от минус 1,5 до минус 2,0 SDS). В этой группе пациентов КЛС SDS значительно коррелировала с SDS роста ($r = 0,66$). У девочек с признаками ЗВУР при рождении были более низкие показатели КЛС, чем у мальчиков, а именно $-0,91 \pm 0,18$ SDS и $-0,74 \pm 0,17$ SDS соответственно, хотя различие между этими показателями было недостоверным ($p > 0,05$). Выявлено, что уровень КЛС в сыворотке крови повышается с возрастом ($r = 0,74$, $p < 0,05$). **Выводы.** У детей с признаками задержки внутриутробного развития на фоне нормосоматотропинемии наблюдается достоверное снижение уровней кислотно-лабильной субъединицы в сыворотке крови, причем в 36 % случаев — резкое снижение этого показателя (от минус 1,5 SDS до минус 2 SDS). Снижение уровня кислотно-лабильной субъединицы сопровождается существенным уменьшением уровней инсулиноподобного фактора роста 1 и связывающего его белка. В целом по группе выявлена слабая коррелятивная связь уровней SDS кислотно-лабильной субъединицы и показателей роста и массы тела пациентов с признаками ЗВУР. Однако установлено, что самые низкие уровни кислотно-лабильной субъединицы ассоциируются с наибольшим отставанием в росте пациента со ЗВУР. Определено, что и в группе пациентов, которые родились со ЗВУР, и у детей с соматотропной недостаточностью уровень кислотно-лабильной субъединицы в сыворотке крови повышался с возрастом.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития; дети; кислотно-лабильная субъединица; гормон роста; инсулиноподобный фактор роста 1; инсулиноподобный фактор роста — связывающий белок 3

O.V. Bolshova, N.M. Muz

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The blood level of acid-labile subunit in short children born small for gestational age with normosomatotropinemia

Abstract. Background. Insufficient growth in children born small for gestational age (SGA) is about 20 % of all cases of short stature. Despite the fact that most children born small for gestational age have a catch-up growth in early childhood (within 1–2 years of life), almost 10 % of these patients remain with persistent short stature for unknown reasons (Finken M.J.J. et al., 2018). The level of acid-labile subunit (ALS) plays a critical role in regulating the levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and the binding protein-3 (IGF-BP-3), which have an important role in regulating fetal and postnatal growth of the child. Today, it is not known exactly how these hormones affect the occurrence of SGA and postnatal growth of such patients. The purpose of the study was to determine the level of acid-labile subunit in the blood serum in SGA children with short stature with normal growth hormone. **Materials and methods.** We examined 25 prepubertal SGA children with short stature with the average age of 6.98 ± 0.55 years. All patients had two stimulation tests (insulin, clonidine). The growth factor was normal in all examined patients (> 10.0 ng/ml). The blood serum ALS was determined using a Cusabio ELISA kit (Houston, USA). The values are presented in SDS according to the age and gender. For statistical data processing, the Microsoft Excel software package was used. The results of the study are presented in the form of mean values and their standard error ($M \pm m$). Pearson's correlation coefficient was used to test for correlations. A P-value < 0.05 was considered significant. **Results.** The mean ALS level for all examined patients was -0.8 SDS, which is significantly lower than 0 SDS ($p < 0.05$). A decrease in the ALS level is accompanied by a significant de-

crease of IGF-1 and IGF-BP-3 levels. ALS SDS significantly correlates with IGF-1 SDS, $r = 0.79$ and IGF-BP-3 SDS, $r = 0.67$. We found a weak correlation in the total group of short SGA children between SDS ALS levels and patient growth, $r = 0.25$, and body weight, $r = 0.18$. In 9 SGA children with short stature (36 %), the levels of ALS, IGF-1 and IGF-BP-3 were in the range below -1.5 SDS (from -1.5 to -2.0 SDS). In this group of patients, ALS SDS significantly correlated with SDS growth ($r = 0.66$). SGA girls had lower ALS level than boys, -0.91 ± 0.18 SDS and -0.74 ± 0.17 SDS, respectively, although the difference between these indicators was not significant ($p > 0.05$). The study tested that the blood serum ALS increases with age ($r = 0.74$, $p < 0.05$). **Conclusions.** In the short SGA children with normosomatotropinemia, a decrease in serum acid-labile subunit levels is observed, and in 36 % of cases, its significant decrease was found (below -1.5 SDS). A decrease in the level of acid-labile subunit is accompanied by a significant decrease in the levels of insulin-like growth factor-1 and its binding protein. The total group of short SGA children showed a weak correlation between the SDS ALS levels and growth and body weight. However, it was found that the lowest levels of acid-labile subunit are associated with the greatest growth retardation in SGA children with short stature. It was found that the level of acid-labile subunit in blood serum increased with age both in groups of short SGA children and in children with growth hormone deficiency.

Keywords: small for gestational age; children; acid-labile subunit; growth hormone; insulin-like growth factor-1; insulin-like growth factor-binding protein-3