

УДК 616-007.213:616.391

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201294

Большова О.В.¹ , Музь Н.М.¹ , Кваченюк Д.А.¹ , Ризничук М.О.² ¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна² Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Рівень вітаміну D у дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіемії

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(2):104-110. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201294

Резюме. Актуальність. У популяції дітей препубертатного віку з затримкою внутрішньоутробного розвитку відсутні дані про статус вітаміну D через певний час після народження, вплив вітаміну D на вісь «гормон росту (ГР)/ростові фактори». Особливий інтерес викликає група пацієнтів, в яких зберігається суттєве відставання в рості на тлі зниження рівнів інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) та нормального стимульованого викиду гормона росту. **Метою дослідження** стало визначення рівнів 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) у плазмі крові дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) на тлі нормосоматотропіемії. **Матеріали та методи.** Обстежені 34 дитини (14 дівчаток і 20 хлопчиків) із затримкою росту (середній вік — $6,95 \pm 0,46$ року), які при народженні мали ознаки ЗВУР. Симетричний тип ЗВУР виявили у 15 (44,2 %) пацієнтів, асиметричний тип — у 19 (55,8 %) пацієнтів. За результатами функціональних тестів у всіх пацієнтів встановлено наявність нормального піку викиду ГР (> 10 нг/мл). Гормональне обстеження включало: визначення рівнів тиреотропного гормону, вільного тироксину (Т₄) в плазмі крові імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів Immunotech® kit (Чехія). На момент обстеження всі пацієнти перебували в стані еутиреозу. Рівні ГР, ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у плазмі крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulite 2000 XPI (Siemens, США). Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначався імунохемилюмінесцентним методом (Abbott, США). Оцінку результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (2011). **Результати.** Встановлено, що у дітей препубертатного віку, народжених з ознаками ЗВУР, середній показник SDS росту на момент обстеження становив $-2,83 \pm 0,12$. Суттєвої різниці між показниками росту та маси тіла пацієнтів із симетричною й асиметричною формою на момент обстеження не визначено ($p > 0,05$). Вміст вітаміну D у плазмі крові дітей з ознаками ЗВУР загалом по групі становив $49,70 \pm 2,17$ нмоль/л. Недостатність вітаміну D встановлено у 16 обстежених (47 %), а дефіцит вітаміну D — у 18 дітей (53 %). Не встановлено суттєвих відмінностей між показниками вітаміну D у дівчаток і хлопчиків з ознаками ЗВУР ($51,79 \pm 3,38$ і $48,36 \pm 2,86$ нмоль/л відповідно, $p > 0,05$). SDS росту у групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР слабо корелює ($r = 0,38$) з вмістом вітаміну D. Рівень вітаміну D вірогідно відрізнявся залежно від типу ЗВУР (з симетричною формою — $44,1 \pm 3,2$ нмоль/л, з асиметричною формою — $54,20 \pm 2,56$ нмоль/л, $p < 0,05$). SDS ІФР-1 у групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР слабо корелював ($r = 0,36$) з вмістом вітаміну D. На тлі вірогідного зниження рівня ІФР-3Б-3 у дітей з асиметричною формою ЗВУР порівняно з показниками дітей із симетричною формою ($-1,32 \pm 0,07$ та $-1,00 \pm 0,14$ SDS відповідно, $p < 0,05$) спостерігали зниження

© 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, завідувач 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; контактний тел.: +380672365464

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: +380672365464

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

рівнів ІФР-1 ($-1,62 \pm 0,10$ та $-1,34 \pm 0,14$ SDS відповідно, $p = 0,05$). **Висновки.** Пацієнти, які народилися з ознаками ЗВУР, навіть на тлі нормосоматотропінемії, можуть зберігати суттєвий дефіцит росту, різке зниження ІФР-1 та ІФР-3Б-3 протягом тривалого часу після народження. Отримані результати свідчать про наявність гіповітамінозу D у всіх пацієнтів препубертатного віку, які народилися з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку. Не встановлено кореляційного зв'язку між рівнем вітаміну D і максимальним піком стимульованого викиду гормону росту. Однак пацієнти з асиметричним типом ЗВУР мають слабку кореляцію ($r = 0,36$) між SDS ІФР-1 та вмістом вітаміну D, вірогідне зниження рівнів ІФР-1, ІФР-3Б-3, а також вітаміну D порівняно з його рівнем при симетричному типі ЗВУР. До переліку досліджень при обстеженні дітей з низькорослістю, які народилися з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, рекомендовано включати визначення рівня вітаміну D у плазмі крові незалежно від типу захворювання та стану соматотропної функції.

Ключові слова: затримка внутрішньоутробного розвитку; діти препубертатного віку; гормон росту; нормосоматотропінемія; вітамін D; інсуліноподібний фактор росту 1

Вступ

Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) визначається у доношених новонароджених (після 37 тижнів гестації), які мають довжину та/або масу тіла < -2 стандартних сигмальних відхилення (standard deviation score (SDS)). Виділяють два типи ЗВУР — симетричний (і довжина, і маса тіла новонародженого низькі) та асиметричний (новонароджений має низьку довжину тіла, але нормальну масу тіла, або низьку масу тіла, але нормальну довжину). Асиметричний тип спостерігається у 75 % дітей із ЗВУР, симетричний тип — у решти 25 %. Для дітей є характерними такі стани, як перинатальна асфіксія, гіпотермія, гіпоглікемія, поліцитемія, а також часто спостерігаються затримка росту, порушення розвитку нервової системи, ожиріння та інші метаболічні захворювання, висока перинатальна та неонатальна смертність [1].

Процес фетального росту зумовлений багатьма факторами, зокрема гормональними — інсуліном, тиреоїдними гормонами, гормонами надниркових залоз і гіпофіза. Крім того, важливими регуляторами фетального росту є інсуліноподібні фактори росту (ІФР-1 і ІФР-2) та білки, що їх зв'язують [2]. Більшість новонароджених з ознаками ЗВУР протягом перших 12–24 місяців життя компенсують дефіцит росту та маси тіла, однак 10–20 % пацієнтів з невідомих причин залишаються низькорослими і в дорослому віці [3].

Останні дослідження продемонстрували, що дефіцит вітаміну D у матері значно підвищує ризик виникнення у дитини затримки внутрішньоутробного розвитку [4]. Велика кількість когортних досліджень показали, що поширеність дефіциту вітаміну D під час вагітності може становити від 13,2 до 77,3 % [5, 6].

Застосування вітаміну D протягом вагітності пов'язане зі зменшенням ризику низької довжини/маси тіла у новонародженого [7]. Дослідження, проведені в Нідерландах, показали, що жінки з недостатнім рівнем вітаміну D мали дітей з більш низькою масою тіла при народженні та більш високим ризиком ЗВУР [8]. У той час як С. Santamaria та співавт. (2018) не знайшли зв'язку між внутрішньоутробним рівнем вітаміну D та показниками росту при народженні, у віці одного року, 4–6 та 9 років [9].

Взаємозв'язок між вітаміном D та системою «гормон росту (ГР)/ростові фактори» є складним і залишається нез'ясованим. Показано, що вітамін D здатен підвищувати рівень циркулюючого ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у здорових осіб [10]. Після лікування дефіциту вітаміну D у дітей прискорюється лінійний ріст, що може свідчити про зв'язуючу роль вітаміну D між проліферативними клітинами хряща ростової пластини та системою «гормон росту/ростові фактори» [11]. Проведені клінічні дослідження головним чином сфокусовані на статусі вітаміну D у пацієнтів із соматотропною недостатністю та на взаємозв'язку між сироватковими метаболітами вітаміну D та ІФР-1 і свідчать про більш високу частоту гіповітамінозу D в осіб з дефіцитом гормону росту і важливість проведення подальших досліджень [12]. У популяції дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку відсутні дані про статус вітаміну D через певний час після народження, вплив вітаміну D на вісь «ГР/ростові фактори». Особливий інтерес викликає група пацієнтів, які зберігають суттєве відставання в рості на тлі зниження рівнів ІФР-1 та нормального стимульованого викиду гормону росту.

Метою нашого дослідження стало визначення рівнів 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) у плазмі крові дітей із низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії.

Матеріали та методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комисаренка НАМН України» проведено обстеження 34 дітей (14 дівчаток і 20 хлопчиків) із затримкою росту (середній вік — $6,95 \pm 0,46$ року), які при народженні мали ознаки ЗВУР. Симетричний тип ЗВУР (маса і довжина тіла при народженні менше -2 SD) виявили у 15 (44,2 %) пацієнтів, асиметричний тип (маса або довжина тіла при народженні менше -2 SD) — у 19 (55,8 %) пацієнтів.

Для вивчення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи (вимірювання росту за допомогою стадіометра System Dr. Keller J. та маси тіла за допомогою електронних вагів Tanita

BC-587 (Японія)). Коефіцієнт стандартного відхилення (standard deviations score (SDS)) визначали для росту та маси тіла за допомогою сигмальних кривих росту та маси тіла, що отримані на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку окремо для кожної статі (WHO Child Growth Standards, 2007). Для визначення кісткового віку використовували атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle (1993) [13]. Статевий розвиток оцінювали за J.M. Tanner (1962) [14].

За результатами функціональних тестів у всіх пацієнтів встановлено наявність нормального піку викиду ГР (більше 10 нг/мл) [15]. Гормональне обстеження включало: визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (T_4) в плазмі крові імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів Immunotech® kit (Чехія).

На момент обстеження всі пацієнти знаходились в стані еутиреозу. Рівні ГР, ІФР-1, ІФР-3Б-3 у плазмі крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulite 2000 X3i (Siemens, США). Коливання рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у крові протягом дня досить незначні, тому достатньо було одноразового (базального) визначення [16].

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначався імунохемілюмінесцентним методом (Abbott, США). Оцінку результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (2011): дефіцит вітаміну D — 25(OH)D менше 20 нг/мл (менше 50 нмоль/л); недостатність вітаміну D — 25(OH)D 21–29 нг/мл (51–75 нмоль/л); нормальний вміст вітаміну D — 25(OH)D 30–100 нг/мл (76–250 нмоль/л). Вміст 25(OH)D більше 100 нг/мл (більше 250 нмоль/л) розцінювали як надлишок вітаміну D.

Усі процедури, проведені під час дослідження із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам установ із клінічної практики і Гельсінської декларації 1964 року (з поправками), а також дозволу комісії з біо-

етики (протокол № 3 засідання комісії з питань етики від 24.06.2019 р. ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна).

Статистичну обробку результатів дослідження виконували з використанням статистичних програм Microsoft Excel та застосуванням методів варіаційної статистики. Результати подано у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різниця в результатах вважалась вірогідною при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ відзначали тенденцію до вірогідності. Для вивчення кореляційного зв'язку використовували метод прямої кореляції із застосуванням коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати

Встановлено, що у дітей з ознаками ЗВУР середній показник SDS росту на момент обстеження становив $-2,83 \pm 0,12$ (табл. 1). Суттєвої різниці між показниками росту та маси тіла пацієнтів з симетричною та асиметричною формою на момент обстеження не визначено ($p > 0,05$).

Вміст вітаміну D у плазмі крові дітей з ознаками ЗВУР загалом по групі становив $49,7 \pm 2,17$ нмоль/л. Недостатність вітаміну D встановлено у 16 обстежених (47%), а дефіцит вітаміну D — у 18 дітей (53%).

Не встановлено суттєвих відмінностей між показниками вітаміну D у дівчаток та хлопчиків з ознаками ЗВУР ($51,79 \pm 3,38$ і $48,36 \pm 2,86$ нмоль/л відповідно, $p > 0,05$).

Кореляційного зв'язку ($r = 0,03$) між масою тіла пацієнтів зі ЗВУР і вмістом вітаміну D не виявлено. Однак встановлено, що SDS росту у групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР слабко корелює ($r = 0,38$) із вмістом вітаміну D.

Рівень вітаміну D вірогідно відрізнявся залежно від форми ЗВУР. Так, у пацієнтів у групі з симетричною

Таблиця 1. Антропометричні показники, рівні вітаміну D та ІФР-1, ІФР-3Б-3 у дітей з різними формами ЗВУР ($M \pm m$)

Показник	Загальна група ЗВУР (n = 34)	Симетрична форма ЗВУР (n = 15)	Асиметрична форма ЗВУР (n = 19)
Довжина тіла при народженні, SDS	$-2,10 \pm 0,06$	$-2,20 \pm 0,09$	$-2,02 \pm 0,08$
Маса тіла при народженні, SDS	$-1,95 \pm 0,10$	$-2,30 \pm 0,12$	$-1,68 \pm 0,13$
Ріст при обстеженні, SDS	$-2,83 \pm 0,12$	$-2,66 \pm 0,14$	$-2,96 \pm 0,19$
Маса тіла при обстеженні, SDS	$-2,12 \pm 0,14$	$-2,27 \pm 0,21$	$-2,04 \pm 0,19$
Рентген-вік, роки	$4,74 \pm 0,37$	$4,51 \pm 0,52$	$5,02 \pm 0,53$
Вітамін D, нмоль/л	$49,7 \pm 2,17$	$44,10 \pm 3,20$	$54,20 \pm 2,56^*$
ІФР-1, SDS	$-1,50 \pm 0,08$	$-1,34 \pm 0,14$	$-1,62 \pm 0,10^{**}$
ІФР-3Б-3, SDS	$-1,19 \pm 0,07$	$-1,00 \pm 0,14$	$-1,32 \pm 0,07^*$
Максимальний пік стимульованого викиду ГР, нг/мл	$15,60 \pm 0,79$	$15,43 \pm 1,31$	$15,70 \pm 1,01$

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідна різниця між показниками у пацієнтів з симетричною й асиметричною формою ЗВУР; ** — $p = 0,05$ — різниця має граничне значення між показниками у пацієнтів з симетричною й асиметричною формою ЗВУР.

формою ЗВУР рівень вітаміну D був суттєво нижчим і становив $44,1 \pm 3,2$ нмоль/л, а серед дітей з асиметричною формою — $54,20 \pm 2,56$ нмоль/л, $p < 0,05$.

Не встановлено кореляційного зв'язку ($r = 0,02$) між SDS ІФР-1, ІФР-ЗБ-3 ($r = 0,05$) і значенням вітаміну D у дітей з ознаками ЗВУР. Однак SDS ІФР-1 у групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР все ж слабо корелює ($r = 0,36$) із вмістом вітаміну D.

Слід відзначити, що на тлі вірогідного зниження рівня ІФР-ЗБ-3 у дітей з асиметричною формою ЗВУР порівняно з показниками дітей з симетричною формою ($-1,32 \pm 0,07$ та $-1,00 \pm 0,14$ SDS відповідно, $p < 0,05$) спостерігали зниження рівнів ІФР-1 ($-1,62 \pm 0,10$ та $-1,34 \pm 0,14$ SDS відповідно, $p = 0,05$).

Рентген-вік суттєво не відрізнявся від паспортного в усіх груп обстежених.

Обговорення

Дослідження, присвячені статусу вітаміну D у дітей препубертатного віку з низькорослістю внаслідок ЗВУР на тлі нормосоматотропінемії практично відсутні. Більшою мірою висвітлені питання неонатального впливу вітаміну D на виникнення ЗВУР у дитини, зниження ризику смертності плода і новонароджених, розвиток цукрового діабету 1-го типу, ожиріння у немовлят і прискорення їх постнатального росту [7, 9], ускладнень з боку матері і плода при наявності дефіциту вітаміну D [17].

В роботі R.X. Тао та співавт. встановлено, що додання вітаміну D у раціон матері суттєво підвищує рівень 25(OH)D у плода та поліпшує фетальний ріст [18]. Однак інші автори встановили навіть більш високі концентрації 25(OH)D у новонароджених з ознаками ЗВУР порівняно з доношеними та переносними новонародженими, що свідчить про наявність багатьох невіршених питань щодо ролі вітаміну D на різних етапах росту дитини [19]. Залишаються невстановленими причини, з яких частина дітей зі ЗВУР не «наздоганяють» норми фізіологічного росту.

При обстеженні дітей з ознаками ЗВУР нами встановлено наявність суттєвого відставання в рості: середній показник SDS росту на момент обстеження (середній вік — $6,95 \pm 0,46$ року) становив $-2,83 \pm 0,12$ SDS. Попри те, що всі обстежені мали достатній стимульований викид ГР (більше 10 нг/мл), дефіцит росту був значним як при симетричній, так і при асиметричній формі захворювання, що відповідало помірному/різкому відставанню в рості згідно з класифікацією BOO3 (The WHO Child Growth Standards, World Health Organization classification of stunting among children, 2017).

Вивчення вмісту вітаміну D в плазмі крові дітей з ознаками ЗВУР показало наявність недостатності вітаміну D у 16 обстежених (47 %), а дефіцит вітаміну D — у 18 дітей (53 %). Не встановлено суттєвих відмінностей між показниками вітаміну D у дівчаток і хлопчиків з ознаками ЗВУР з нормальним піком викиду ГР. У той же час класична соматотропна недостатність у хлопчиків супроводжувалась більш високими концентраціями (25OH)D, ніж у дівчаток ($p = 0,04$) [20].

Встановлено вірогідну відмінність рівнів вітаміну D залежно від форми ЗВУР: у пацієнтів з симетричною формою ЗВУР рівень вітаміну D був суттєво нижчим і становив $44,1 \pm 3,2$ нмоль/л, а серед дітей з асиметричною формою — $54,20 \pm 2,56$ нмоль/л, $p < 0,05$. У той же час SDS росту у групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР слабо корелює ($r = 0,38$) з вмістом вітаміну D. Це свідчить про хоч і слабкий, однак наявний вплив вітаміну D на антропометричні показники дітей зі ЗВУР.

Вивчення статусу вітаміну D і зв'язок між метаболітами вітаміну D та ІФР-1 у пацієнтів з низькорослістю стосувався головним чином пацієнтів із соматотропною недостатністю [11]. Існують результати дослідження R. Chowdhury та співавт., що не підтверджують гіпотезу про зв'язок дефіциту вітаміну D з затримкою лінійного росту і розвитком нервової системи [21]. Автори визначили у 34,5 % здорових дітей віком від 6 до 30 місяців та шкільного віку дефіцит вітаміну D, але не встановили у них патології росту та нервової системи. З іншого боку, встановлений незначний позитивний кореляційний зв'язок між піком ГР та концентрацією сироваткового 1,25(OH)D ($p = 0,015$) і співвідношенням 1,25(OH)D/25(OH)D ($p < 0,05$) у дітей з розривом ніжки гіпофіза, що свідчить про наявність взаємодії між вітаміном та віссю ГР/ІФР-1. Не визначено кореляції для інших характеристик, в тому числі ІФР-1 [20].

У нашому дослідженні ми також не встановили сильного кореляційного зв'язку ($r = 0,02$) між SDS ІФР-1, ІФР-ЗБ-3 ($r = 0,05$) і значенням вітаміну D у дітей загальної групи з ознаками ЗВУР. Однак SDS ІФР-1 у групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР все ж слабо корелював ($r = 0,36$) із вмістом вітаміну D. Крім того, на тлі вірогідного зниження рівня ІФР-ЗБ-3 у дітей з асиметричною формою ЗВУР порівняно з показниками дітей із симетричною формою ($p < 0,05$) ми спостерігали зниження рівнів ІФР-1 ($p = 0,05$).

R. Ameri та співавт. встановили, що вітамін D здатен збільшувати циркулюючий рівень ІФР-1 у дорослих із соматотропною недостатністю [22]. Тому не можна виключити, що довготривалий дефіцит вітаміну D має певний вплив на пренатальний ріст дитини і його подальше збільшення шляхом впливу на рівень ІФР-1 і ІФР-ЗБ-3 (що залишаються у таких пацієнтів зниженими протягом тривалого часу). Отримані результати свідчать про доцільність визначення рівня вітаміну D у дітей, які народилися з ознаками ЗВУР незалежно від форми захворювання та рівня ГР, та включення препарату вітаміну D у комплекс лікування таких пацієнтів.

Потрібні подальші дослідження для повного розуміння взаємодії вітаміну D і системи «гормон росту/ростові фактори».

Висновки

Пацієнти, які народилися з ознаками ЗВУР, навіть на тлі нормосоматотропінемії, можуть зберігати суттєвий дефіцит росту, знижені рівні ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 протягом тривалого часу після народження.

Отримані результати свідчать про наявність гіповітамінозу D у всіх пацієнтів препубертатного віку, які народилися з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку.

Не встановлено кореляційного зв'язку між рівнем вітаміну D та максимальним піком стимульованого викиду гормону росту. Однак пацієнти з асиметричним типом ЗВУР мають слабку кореляцію ($r = 0,36$) між ІФР-1 SDS і вмістом вітаміну D, вірогідне зниження рівнів ІФР-1, ІФР-3Б-3, а також вітаміну D порівняно з його рівнем при симетричному типі захворювання.

До переліку досліджень при обстеженні дітей з низькорослістю, які народилися з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, рекомендовано включати визначення рівня вітаміну D в плазмі крові незалежно від типу захворювання та стану соматотропної функції.

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

Гонорар: не задекларовано.

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; *Кваченюк Д.А.* — збір та обробка матеріалу, клінічні консультації, аналіз отриманих даних, аналіз літератури; *Ризничук М.О.* — збір та обробка матеріалу, клінічні консультації, аналіз отриманих даних, аналіз літератури.

Етичні аспекти. Усі процедури, проведені в дослідженні із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам установ із клінічної практики і Гельсінській декларації 1964 року (з поправками). Пацієнти/батьки або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди, у яких вони погодилися на лікування й усі необхідні діагностичні процедури.

References

- González-Leal R, Martínez-Villanueva J, Argente J, Martos-Moreno GÁ. Influence of neonatal anthropometry on the comorbidities of the obese patient. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90(6):362–369. doi:10.1016/j.anpedi.2018.05.017. (in Spanish).
- 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.
- Finken MJJ, 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.
- Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-ges-

tational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:146–150. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.09.010.

5. Hu Z, Tang L, Xu HL. Maternal Vitamin D Deficiency and the Risk of Small for Gestational Age: A Meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2018;47(12):1785–1795.

6. Chen Y, Zhu B, Wu X, Li S, Tao F. Association between maternal vitamin D deficiency and small for gestational age: evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016404. doi:10.1136/bmjopen-2017-016404.

7. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(7):635–645. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0302.

8. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr*. 2010;104(1):108–117. doi:10.1017/S000711451000022X.

9. Santamaria C, Bi WG, Leduc L, et al. Prenatal vitamin D status and offspring's growth, adiposity and metabolic health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2018;119(3):310–319. doi:10.1017/S0007114517003646.

10. Bogazzi F, Rossi G, Lombardi M, et al. Vitamin D status may contribute to serum insulin-like growth factor I concentrations in healthy subjects. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(8):e200–e203. doi:10.3275/7228.

11. Ciresi A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res*. 2017;33:35–42. doi:10.1016/j.ghir.2017.02.002.

12. Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M, Muzi G, Penta L. Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *J Transl Med*. 2019;17(1):87. doi:10.1186/s12967-019-1840-4.

13. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. USA: Pyle Stanford University Press; 1959. 272p.*

14. 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.

15. Ranke MB. *Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. Diagnostics of endocrine function in Children and Adolescents. Basel, Karger; 2011. 4th ed. 102–137pp.*

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

17. Lo TH, Wu TY, Li PC, Ding DC. Effect of Vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and perinatal outcomes. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019;31(4):201–206. doi:10.4103/tcmj.tcmj_32_19.

18. Tao RX, Meng DH, Li JJ, et al. Current Recommended Vitamin D Prenatal Supplementation and Fetal Growth: Results From the China-Anhui Birth Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(1):244–252. doi:10.1210/jc.2017-00850.

19. Esmeraldo CUP, Martins MEP, Maia ER, et al. Vitamin D in Term Newborns: Relation with Maternal Concentrations and Birth Weight. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(1):39–46. doi:10.1159/000502044.

20. Delecroix C, Brauner R, Souberbielle JC. Vitamin D in children with growth hormone deficiency due to pituitary stalk interrup-

tion syndrome. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):11. doi:10.1186/s12887-018-0992-3.

21. Ciresi A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res.* 2017;33:35–42. doi:10.1016/j.ghir.2017.02.002.

22. Chowdhury R, Taneja S, Kvestad I, Hysing M, Bhandari N, Strand TA. Vitamin D status in early childhood is not associated with cognitive development and linear growth at 6-9 years of age in North Indian children: a cohort study. *Nutr J.* 2020;19(1):14. doi:10.1186/s12937-020-00530-2.

s12937-020-00530-2.

23. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, et al. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):767–772. doi:10.1530/EJE-13-0510.

Отримано/Received 21.01.2020

Рецензовано/Revised 17.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2020 ■

Information about authors

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", Kyiv, Ukraine; e-mail: evbolshova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>

Natalia M. Muz, physician paediatric endocrinologist 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: n.muzz@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-2174>

Dmytro A. Kvacheniuk, physician paediatric endocrinologist 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: kvachenyukd@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4670-2716>

Mariana O. Ryznychuk, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: ryznychuk.mariana@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

Большова Е.В.¹, Муз Н.Н.¹, Кваченюк Д.А.¹, Ризничук М.А.²

¹ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

² Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Содержание витамина D у детей с низкорослостью вследствие задержки внутриутробного развития на фоне нормосоматотропинемии

Резюме. Актуальность. В популяции детей допубертатного возраста с задержкой внутриутробного развития отсутствуют данные о статусе витамина D через некоторое время после рождения, влиянии витамина D на ось «гормон роста (ГР)/ростовые факторы». Особый интерес вызывает группа пациентов, которые сохраняют существенное отставание в росте на фоне снижения уровней инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и нормального стимулированного выброса гормона роста. **Целью исследования** стало определение уровней 25-гидроксикальциферола (25(ОН)D) в плазме крови детей с низкорослостью вследствие задержки внутриутробного развития (ЗВУР) на фоне нормосоматотропинемии. **Материалы и методы.** Обследованы 34 ребенка (14 девочек и 20 мальчиков) с задержкой роста (средний возраст — 6,95 ± 0,46 года), которые при рождении имели признаки ЗВУР. Симметричный тип ЗВУР обнаружили у 15 (44,2 %) пациентов, асимметричный тип — у 19 (55,8 %) пациентов. По результатам функциональных тестов у всех пациентов установлено наличие нормального пика выброса ГР (> 10 нг/мл). Гормональное обследование включало: определение уровней ТТГ, свободного тироксина (Т₄) в плазме крови иммунорадиометрическим методом стандартными наборами Immunotech® kit (Чехия). На момент обследования все пациенты находились в состоянии эутиреоза. Уровни ГР, ИФР-1 и ИФР-3Б-3 в плазме крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов Immulite 2000 ХРi (Siemens, США). Уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови определялся иммунохемилюминесцентным методом (Abbott, США). Оценку результатов осуществляли согласно рекомендациям Международного общества эндокринологов (2011). **Результаты.** Установлено, что у детей допубертатного возраста, рожденных с признаками ЗВУР, средний показатель SDS роста на момент обследования составил -2,83 ± 0,12. Существенной разницы между показателями роста и массы тела у пациентов с симметричной и асимметричной формой на момент обследования не наблюдалось (p > 0,05). Содержание витамина D в плазме

крови детей с признаками задержки внутриутробного развития в целом по группе составило 49,70 ± 2,17 нмоль/л. Недостаточность витамина D установлена у 16 обследованных (47 %), а дефицит витамина D — у 18 детей (53 %). Не установлено существенных различий между показателями витамина D у девочек и мальчиков (51,79 ± 3,38 и 48,36 ± 2,86 нмоль/л соответственно, p > 0,05). SDS роста в группе пациентов с асимметричным типом ЗВУР слабо коррелирует (r = 0,38) с содержанием витамина D. Уровень витамина D достоверно отличался в зависимости от типа ЗВУР (с симметричной формой — 44,1 ± 3,2 нмоль/л, с асимметричной формой — 54,20 ± 2,56 нмоль/л, p < 0,05). SDS ИФР-1 в группе пациентов с асимметричным типом ЗВУР слабо коррелировал (r = 0,36) с содержанием витамина D. На фоне снижения уровня ИФР-3Б-3 у детей с асимметричной формой ЗВУР по сравнению с показателями детей с симметричной формой (-1,32 ± 0,07 и -1,00 ± 0,14 SDS соответственно, p < 0,05) наблюдали снижение уровней ИФР-1 (-1,62 ± 0,10 и -1,34 ± 0,14 SDS соответственно, p = 0,05). **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о наличии гиповитаминоза D у всех пациентов допубертатного возраста, родившихся с признаками задержки внутриутробного развития. Не установлено корреляционной связи между уровнем витамина D и максимальным пиком стимулированного выброса гормона роста. Однако пациенты с асимметричным типом ЗВУР имеют слабую корреляцию (r = 0,36) между SDS ИФР-1 и содержанием витамина D, достоверное снижение уровней ИФР-1, ИФР-3Б-3, а также витамина D по сравнению с его уровнем при симметричном типе ЗВУР. В перечень исследований при обследовании детей с низкорослостью, родившихся с признаками задержки внутриутробного развития, рекомендуется включать определение уровня витамина D в плазме крови независимо от типа заболевания и состояния соматотропной функции.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития; дети допубертатного возраста; гормон роста; нормосоматотропинемия; витамин D; инсулиноподобный фактор роста 1

O.V. Bolshova¹, N.M. Muz¹, D.A. Kvacheniuk¹, M.O. Ryznychuk²

¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Vitamin D content in children with short stature due to intrauterine growth restriction against normosomatotropinemia

Abstract. Background. There are no data about the status of vitamin D and its effect on the growth hormone/growth factors axis in prepubertal children with intrauterine growth restriction (IGR). Of particular interest is a group of patients who remain significantly short on the background of a decrease in insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels and normal stimulated release of growth hormone (GH). The purpose of our study was to determine the levels of 25-hydroxycalciferol in the blood plasma of prepubertal children with short stature due to IGR on the background of normosomatotropinemia. **Materials and methods.** We examined 34 prepubertal children (14 girls and 20 boys) with short stature (average age — 6.95 ± 0.46 years) who had signs of IGR at birth. A symmetrical type of IGR was found in 15 (44.2 %) patients, an asymmetrical type — in 19 (55.8 %). According to the results of functional tests all patients had a normal GH peak release (> 10 ng/ml). Thyroid-stimulating hormone, free thyroxine levels in the blood plasma were determined by the immunoradiometric assay with standard Immunotech® kit (Czech Republic). At the time of examination, all patients were euthyroid. GH, IGF-1 and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using Immulite 2000 Xi kits (Siemens, USA). 25-hydroxycalciferol level was determined by the immunochemiluminescent method (Abbott, USA). The results were evaluated according to the guidelines of the International Society of Endocrinology (2011). **Results.** It was found that in prepubertal children with IGR signs at birth, the average height standard deviation score (SDS) at the time of the examination was -2.83 ± 0.12 . There were no significant differences between the height and body weight in patients with a symmetrical and an asymmetrical types of IGR at the time of examination ($p > 0.05$). Vitamin D content in the blood plasma of children with IGR signs was 49.70 ± 2.17 nmol/l in the whole group. Vitamin D insufficiency below 75 nmol/l was found in 16 (47 %) patients, and vita-

min D deficiency below 50 nmol/l — in 18 (53 %). No significant differences were found between vitamin D values in girls and boys with signs of IGR (51.79 ± 3.38 nmol/l and 48.36 ± 2.86 nmol/l, respectively, $p > 0.05$). Height SDS in the group of patients with an asymmetrical type of IGR weakly correlates ($r = 0.38$) with vitamin D content. Vitamin D level significantly differed depending on IGR type (in a symmetrical type — 44.1 ± 3.2 nmol/l, in an asymmetrical type — 54.20 ± 2.56 nmol/l, $p < 0.05$). IGF-1 SDS in the group of patients with an asymmetrical type of IGR weakly correlated ($r = 0.36$) with vitamin D level. On the background of a significant decrease in IGFBP-3 content in children with an asymmetrical type of IGR compared to those with a symmetrical type (-1.32 ± 0.07 SDS and -1.00 ± 0.14 SDS, $p < 0.05$), there was a reduction in IGF-1 levels (-1.62 ± 0.10 SDS and -1.34 ± 0.14 SDS, $p = 0.05$). **Conclusions.** Patients born with signs of IGR, even against normosomatotropinemia, may still have significant growth deficit, a sharp decrease in IGF-1 and IGFBP-3 for a long time after birth. The results obtained indicate the presence of hypovitaminosis D in all prepubertal patients who were born with the signs of intrauterine growth restriction. No correlation was found between vitamin D level and the maximum peak of stimulated growth hormone release. However, patients with an asymmetrical type of IGR have a weak correlation ($r = 0.36$) between IGF-1 SDS and vitamin D content, a significant decrease in the content of IGF-1, IGFBP-3, as well as vitamin D compared to its level in a symmetrical type of IGR. It is recommended to include the determination of vitamin D level in the blood plasma irrespective of the type of disease and the state of somatotropic function in the list of studies for the examination of children with short stature who were born with signs of intrauterine growth restriction.

Keywords: intrauterine growth restriction; prepubertal children; growth hormone; normosomatotropinemia; vitamin D; insulin-like growth factor-1