

О.В. Большова,
Н.М. Музь

Порівняльна характеристика ауксологічних і гормональних показників пацієнтів із затримкою внутрішньоутробного розвитку та пацієнтів із соматотропною недостатністю

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

Резюме. Мета — порівняльний аналіз ауксологічних і гормональних показників пацієнтів із низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) або соматотропної недостатності. **Матеріал та методи.** Проведено обстеження 84 дітей (55 хлопчиків і 29 дівчинок) передпубертатного віку з низькорослістю (<-2 SDS). У 34 пацієнтів встановлено наявність ізольованої соматотропної недостатності, у решти низькорослість було пов'язано із затримкою внутрішньоутробного розвитку. На час обстеження всі пацієнти були в стані евтиреозу, лікування рекомбінантним гормоном росту (рГР) не отримували. Соматотропну функцію досліджували за допомогою фармакологічних тестів (інсулін, клонідин). Рівні гормону росту (ГР), інсуліноподібного чинника росту 1 (ІЧР-1) досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів «Immutate 2000 XPI». Рівні тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (T_4) вільного, трийодтироніну (T_3) вільного, ІЧР-зв'язуючого білка 3 (ІЧР-ЗБ-3) досліджували імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів (Immunotech® kit, Чехія). **Результати.** Усі діти з низькорослістю з ознаками ЗВУР на тлі однакового гестаційного віку мали суттєве зниження довжини та маси тіла на час народження порівняно з показниками дітей з ізольованою соматотропною недостатністю. Дефіцит зросту та маси зберігався й навіть зростав протягом тривалого часу (до 6-7-річного віку) в усіх обстежених. Ступінь відставання в рості та рент-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© О.В. Большова, Н.М. Музь

ген-віці, швидкість росту та стадія статевого дозрівання в усіх обстежених достовірно не різнилися. У більшості (68,0%) пацієнтів зі ЗВУР без «спонтанного зростання» зафіксовано адекватний стимульований викид ГР, який достовірно перевищував пік викиду в дітей з ізольованим дефіцитом гормону росту, проте такі діти зберігали суттєве відставання в зрості та масі тіла. У решти пацієнтів зі ЗВУР (16 осіб, 32%) і в пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР встановлено різке зниження стимуляційного викиду ГР, що свідчить про наявність різкого дефіциту ГР. В усіх обстежених виявлено зниження рівнів ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 у сироватці крові. Зниження рівнів ІЧР-3Б-3 було однаковим у пацієнтів усіх груп, а суттєве зниження рівня ІЧР-1 спостерігали в дітей із соматотропною недостатністю ($p < 0,05$) порівняно з показником пацієнтів зі ЗВУР із низьким викидом ГР. **Висновки.** У пацієнтів із затримкою внутрішньоутробного розвитку, які не мають «спонтанного зростання», можуть спостерігатися як нормальні, так і знижені показники стимульованого викиду гормону росту на тлі суттєво знижених показників ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3. Дефіцит зросту, маси тіла, зниження рівнів ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 зберігаються тривалий час після народження дитини.

Ключові слова: затримка внутрішньоутробного розвитку, соматотропна недостатність, діти, «спонтанне зростання», гормон росту, інсуліноподібний чинник росту 1, інсуліноподібного чинника росту зв'язуючий білок 3.

Затримка росту залишається однією з важливих проблем сучасної ендокринології. У значній частини пацієнтів із низькорослістю встановлено наявність порушень у системі гормон росту — ростові чинники. У першу чергу це стосується такого захворювання, як соматотропна недостатність, коли відбувається різке зниження вмісту гормону росту (ГР), інсуліноподібного чинника росту (ІЧР-1) і білка, що його зв'язує (ІЧР-3Б-3). Натомість у частини пацієнтів низькорослість розвивається на тлі нормально викиду ГР за результатами фармакологічних тестів. Однією з таких форм низькорослості є затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), яка складає приблизно 20% від усіх випадків низькорослості в дітей [1].

Наявність ЗВУР констатують у випадках, коли в доношеного новонародженого довжина та/або маса тіла відстає на 2 стандартних відхилення (≤ -2 SDS) від середніх показників для гестаційного віку та статі [2]. За даними різних авторів, частота ЗВУР становить від 5% до 10% усіх новонароджених дітей [3, 4]. Є дані, що в усьому світі 16% дітей народжуються з ознаками ЗВУР — від 7% у промислово розвинутих країнах до 41,5% у Південній Азії — та мають негативні наслідки для здоров'я та розвитку [5]. Більшість дітей (87,4%) наздоганяють дефіцит зросту протягом перших двох років життя, проте решта не мають так званого «спонтанного зростання» та залишаються низькорослими (< -2 SDS) у дорослому житті. Отже, майже 10-

15% дітей з ознаками ЗВУР із невідомих причин залишаються низькорослими [6].

За результатами обстеження великої групи дітей встановлено, що у 84% випадків відбулося «спонтанне зростання», із них у 57% було підтверджено патологію плаценти [7]. На роль материнських чинників — таких, як гіпертензія, патологія плаценти — у виникненні ЗВУР вказують результати дослідження, в якому в таких дітей виявлено високу частоту виникнення гіпербілірубінемії та гіпоглікемії [8]. Діти, в яких не відбувається «спонтанного зростання», крім низькорослості, також мають підвищений ризик небажаних наслідків у дорослому віці, таких як серцево-судинні захворювання, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, порушення розвитку нервової системи, когнітивні порушення. Тому з'ясування характеру соматотропної функції в таких дітей і визначення груп пацієнтів зі ЗВУР, які потребують лікування рекомбінантним ГР (рГР) важливо не лише для корекції росту, а й для запобігання метаболічним негативним наслідкам [10].

Система ГР/ІЧР-1 є ключовим ендокринним механізмом, що регулює лінійний ріст у дітей [11]. У крові ІЧР-1 головним чином зв'язано з ІЧР-3Б-3, потім цей бінарний комплекс зв'язується з кислотно-лабільною субодиницею (КЛС) з утворенням потрійного комплексу. Потрійний комплекс активує ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 і продовжує період їх напіввиведення в кровообігу. За відсутності КЛС рівні ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3

Оригінальні дослідження

у сироватці крові помітно знижуються [12]. Головним стимулятором секреції ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 є гормон росту. Стимулюють секрецію ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 також інсулін, тиреоїдні гормони, андрогени, естрогени в низьких дозах [13-15]. На рівні ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 також впливає характер харчування. Так, недоїдання знижує концентрації ІЧР-1, ІЧР-ЗБ-3 і КЛС за рахунок підвищення рівня чинника росту фібробластів 21, який зменшує рівень ІЧР-1 [16].

Пацієнти зі ЗВУР складають гетерогенну групу та потребують дуже ретельного обстеження [6]. Наразі остаточно не з'ясовано причини різного функціонального стану системи росту в різних пацієнтів, які народилися з ознаками ЗВУР, і причини наявності або відсутності «спонтанного зростання».

Мета роботи — порівняльний аналіз ауксологічних і гормональних показників пацієнтів із низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку або соматотропної недостатності.

Матеріал і методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» обстежено 84 дитини (29 дівчинок і 55 хлопчиків) із затримкою росту понад мінус 2 SDS. Встановлено наявність низькорослості внаслідок ЗВУР у 50 дітей (34 хлопчики та 16 дівчинок), які не мали «спонтанного зростання» — І група, та низькорослості внаслідок ізольованої соматотропної недостатності в 34 дітей (21 хлопчик і 13 дівчинок) — II група. Після дослідження соматотропної функції пацієнтів I групи розподілили на дві підгрупи: Ia — діти, які народилися з ознаками ЗВУР і демонстрували нормальний викид ГР у відповідь на провокаційні тести ($>10,0$ нг/мл), середній вік — $6,95 \pm 0,46$ року, група Ib — діти, які народилися з ознаками ЗВУР і демонстрували різко знижений викид ГР у відповідь на провокаційні тести ($<10,0$ нг/мл), середній вік — $6,50 \pm 0,59$ року.

Для визначення стимульованого рівня ГР проводили тести з інсуліном і клонідином за стандартними методиками відповідно до міжнародних протоколів [17]. Усі обстежені були в стані евтиреозу. Рівні ГР, ІЧР-1 досліджува-

ли методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulate 2000 ХРі. Рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину ($вТ_4$), вільного трийодтироніну ($вТ_3$), ІЧР-ЗБ-3 досліджували імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів Immunotech® kit (Чехія).

Для визначення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи: вимірювання зросту за допомогою стадіометра System Dr. Keller J. і маси тіла за допомогою електронних ваг Tanita BC587 (Японія). Коефіцієнт стандартного відхилення показників зросту вираховували за допомогою перцентильних кривих зросту, отриманих на підставі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі (WHO Child Growth Standards, 2007). Для визначення кісткового віку (КВ) використовували атлас [18]. Статевий розвиток оцінювали за шкалою Таннера для хлопчиків і дівчинок [19]. Усі обстежені мали 1-шу стадію статевого розвитку за Таннером. Перед початком дослідження в усіх пацієнтів та їх батьків було отримано інформовану згоду.

Для статистичної обробки даних використовували пакет програм Microsoft Excel. Дані дослідження наведено у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Достовірність різниць оцінювали за параметричним t-критерієм Ст'юдента. Різницю вважали достовірною за $p < 0,05$. Для вивчення кореляційного зв'язку використовували метод прямої та зворотної кореляції з розрахунком коефіцієнта кореляції r.

Результати та обговорення

Гестаційний вік усіх обстежених Ia, Ib і II груп вірогідно не різнився та становив $39,2 \pm 0,18$ тижня, $38,1 \pm 0,27$ тижня та $39,1 \pm 0,18$ тижня відповідно. Водночас довжина та маса тіла дітей на час народження мали суттєві відмінності. Так, довжина тіла дітей Ia і Ib підгруп була значно меншою, ніж дітей із соматотропною недостатністю $p < 0,05$ (табл. 1). Діти із соматотропною недостатністю мали майже нормальні показники довжини та маси тіла на час народження, тоді як діти зі ЗВУР мали, крім відставання в зрості, різке зниження маси тіла ($p < 0,05$). Не можна

Таблиця 1. Клінічні та лабораторні показники дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку та соматотропною недостатністю, $M \pm m$

Показник	Ia група — ЗВУР без соматотропної недостатності (n=34)	Ib група — ЗВУР із соматотропною недостатністю (n=16)	II група — соматотропна недостатність (n=34)
Хлопчики/дівчинки	20/14	14/2	21/13
Гестаційний вік, тижні	39,2±0,18	38,1±0,27	39,1±0,18
Довжина тіла на час народження, SDS	-2,27±0,06	-2,09±0,12	1,21±0,29 ^{1,2}
Маса тіла на час народження, SDS	-1,92±0,11	-2,14±0,19 ³	0,3±0,12 ^{1,2}
Вік, роки	6,95±0,46	6,5±0,59	6,58±0,38
Зріст, SDS	-2,83±0,12	-2,69±0,16	-2,82±0,12
Маса тіла, SDS	-2,12±0,13	-1,9±0,12	-2,53±0,25
Швидкість росту, см/рік	3,56±0,13	3,87±0,16	3,66±0,12
Рентген-вік, роки	4,82±0,85	4,99±0,87	4,16±0,35
IЧР-1, SDS	-1,54±0,08	-1,39±0,07 ¹	-1,64±0,05 ²
IЧР-3Б-3, SDS	-1,4±0,12	-1,27±0,12	-1,41±0,10

Примітка: ¹ — вірогідна різниця з показником групи Ia ($p < 0,05$);

² — вірогідна різниця з показником групи Ib ($p < 0,05$).

виключити вплив на фетальну масу тіла інсуліноподібних чинників росту, зокрема ІЧР-2, рівень якого позитивно корелює з масою тіла на час народження [20]. Показано, що рівень ІЧР-2 у плазмі крові дітей зі ЗВУР є значно нижчим, ніж у здорових доношених дітей [21].

Є дані, що новонароджені зі ЗВУР мали меншу масу тіла на час народження, ніж доношені діти без ознак ЗВУР. Пацієнти зі ЗВУР наздоганяли масу тіла та зріст впродовж першого року життя, до 4-річного віку залишались із меншою масою тіла, проте в межах нормальних показників [22]. Натомість у даному дослідженні на момент обстеження пацієнти Ia, Ib і II груп були віком у середньому 6-7 років, мали однакове відставання в зрості та масі тіла. Тобто, у дітей з ознаками ЗВУР навіть наявність нормального стимульованого викиду ГР не дає клінічного ефекту, і відставання в зрості залишається таким самим, як у дітей зі ЗВУР без адекватного викиду ГР і в дітей із соматотропною недостатністю. Це співпадає

з даними інших дослідників, які не встановили кореляційного зв'язку між довжиною ($r = -0,08$, $p = 0,7$) і масою тіла ($r = -0,08$, $p = 0,6$) на час народження та концентрацією ГР у відповідь на стимуляційні тести [23].

Відставання рентген-віку від паспортного було однаковим у всіх обстежених Ia, Ib і II груп ($p > 0,05$). Швидкість росту не залежала від піку викиду ГР і залишалась низькою в усіх пацієнтів і становила 3-4 см на рік ($p > 0,05$). Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів, які не виявили суттєвих відмінностей між піковими значеннями ГР у пацієнтів з ізольованою, множинною соматотропною недостатністю та в пацієнтів з аномаліями мозку [23].

В обстежених зі ЗВУР (групи Ia та Ib) дефіцит зросту та маси тіла зберігалися тривалий час, більше того — вірогідно наростали в обох групах ($p < 0,05$), у віці 6-7 років дефіцит зросту відповідав такому в пацієнтів із соматотропною недостатністю. Отже, дефіцит зросту та маси тіла в пацієнтів зі ЗВУР не залежав від значення піку викиду ГР.

У пацієнтів із соматотропною недостатністю та різко зниженим піком викиду ГР, які народилися з нормальними показниками довжини та маси тіла, дефіцит зросту та маси тіла вірогідно наростали з віком ($p < 0,05$). Є думка, що сам по собі дефіцит ГР або резистентність до нього практично не впливають на внутрішньоутробний ріст, проте суттєво діють на ріст у період новонародженості. Раннє відставання росту може залежати також від дефіциту інших гормонів гіпофіза та наявності вроджених аномалій мозку [23].

Вважали, що класичний дефіцит ГР зрідка трапляється серед дітей зі ЗВУР [24]. Дійсно, вивчення стимульованої секреції ГР встановило, що не всі діти зі ЗВУР без «спонтанного зростання» мають зниження піку викиду ГР (табл. 2).

Так, у 34 дітей зі ЗВУР (Ia група) на 60-й хвилині зафіксований викид ГР був вірогідно вищим, ніж у решти 16 дітей зі ЗВУР і ніж у пацієнтів із соматотропною недостатністю ($p < 0,05$) і відповідав нормальним реферативним значенням ($> 10,0$ нг/мл). На 90-й хвилині тесту пік викиду ГР у пацієнтів Ia групи також вірогідно перевищував піки викиду ГР у пацієнтів Ib групи та в дітей із соматотропною недостатністю.

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Рівні гормону росту (нг/мл) у динаміці інсулінового тесту, $M \pm m$

Показник	Ia група — ЗВУР без соматотропної недостатності (n=34)	Ib група — ЗВУР із соматотропною недостатністю (n=16)	II група — соматотропна недостатність, (n=34)
ГР тло	1,23±0,51	1,12±0,35	1,43±0,26
ГР 30 хв.	2,76±0,59	3,34±0,66	3,38±0,24
ГР 60 хв.	15,4±2,75	3,95±0,44 ¹	3,89±0,29 ²
ГР 90 хв.	9,19±1,74	3,84±0,42 ¹	4,56±0,26 ²
ГР 120 хв.	5,2±0,85	3,57±0,67	3,35±0,23 ²

Примітка: ¹ — вірогідна різниця з показником групи Ia ($p < 0,05$);

² — вірогідна різниця з показником групи Ib ($p < 0,05$).

тю ($p < 0,05$). Отже, 68,0% пацієнтів зі ЗВУР без «спонтанного зростання» мали адекватний викид ГР у стимуляційному тесті, проте зберігали суттєве відставання в зрості. У решти пацієнтів зі ЗВУР (16 осіб, 32,0%) встановлено відсутність викиду ГР у відповідь на провокаційні тести, показник ГР не перевищував $3,95 \pm 0,44$ нг/мл, що свідчить про наявність різкого дефіциту ГР.

Інсуліноподібні чинники росту мають величезне значення як для ембріонального та фетального росту, так і для зросту в період новонародженості та дитинства. Встановлено, що на час народження діти зі ЗВУР мають зниження рівнів ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 (приблизно на 1 SDS) порівняно з доношеними новонародженими з нормальними показниками довжини та маси тіла [25]. Натомість відомості про стан ІЧР у старшому віці суперечливі. Так, деякі автори вважають, що в дітей зі ЗВУР після «спонтанного зростання» рівень ІЧР-1 є вищим, ніж у доношених новонароджених із нормальними довжиною та масою тіла [25], інші дослідники встановили постійне зниження рівня ІЧР-1 у дітей зі ЗВУР [2]. Встановлено, що експресія батьківської алелі ІЧР-2, рецептора IGF2R, співвідношення IGF2/IGF1R у тканинах центральної нервової системи значно корелює з масою тіла на час народження. Експресія ключових генів імпринтингу демонструє потужну кореляцію зі зростом плода, що вимагає вивчення генетичних даних батьків [26].

У всіх обстежених нами дітей спостерігали зниження рівня ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 у сироватці крові, що узгоджується з даними інших дослідників 2005 [26]. Причому, якщо зниження рівня ІЧР-ЗБ-3 було однаковим у пацієнтів усіх груп, то суттєве зниження рівня ІЧР-1 визна-

чено в дітей із соматотропною недостатністю порівняно з показником пацієнтів зі ЗВУР із низьким піком ГР ($p < 0,05$). У пацієнтів Ia і Ib підгруп рівні ІЧР-1 вірогідно різнилися — зниження рівня ІЧР-1 було суттєвішим за ЗВУР без дефіциту ГР ($p < 0,05$). Низка дослідників вважають, що ІЧР-1 впливає як на внутрішньоутробний, так і на постнатальний зріст, а дефекти секреції та дії ІЧР-1 пов'язано зі ЗВУР [27]. Експериментальні дослідження показали, що пригнічення продукції ІЧР-1 у печінці призводило до затримки внутрішньоутробного розвитку, проте постнатальний зріст був нормальним. Вважають, що, ймовірно, ГР індукував локальну продукцію ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3, а потім підтримував рівень ІЧР-1 у крові [28]. Натомість у нашому дослідженні в більшості пацієнтів зі ЗВУР спостерігали адекватний пік викиду ГР, який не приводив до нормалізації постнатального зросту, на тлі знижених рівнів ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3.

Висновки

1. Всі діти з низькорослістю з ознаками ЗВУР на тлі однакового гестаційного віку мали суттєве зниження довжини та маси тіла на час народження порівняно з показниками дітей з ізольованою соматотропною недостатністю. Дефіцит зросту та маси тіла зберігався та і навіть зростав впродовж тривалого часу (до 6-7-річного віку) в усіх обстежених.
2. Ступінь відставання в зрості та рентген-віці, швидкість росту та стадія статевого дозрівання в усіх обстежених достовірно не різнилися.
3. У більшості (68,0%) пацієнтів зі ЗВУР без «спонтанного зростання» зафіксовано адекватний стимульований викид гормону росту, який достовірно перевищував показник дітей з ізольованим дефіцитом гормону росту, проте такі діти зберігали суттєве відставання в зрості та масі тіла. У решти пацієнтів зі ЗВУР (32,0%) і в пацієнтів з ізольованим дефіцитом гормону росту встановлено різке зниження стимуляційного викиду гормону росту, що свідчить про наявність різкого дефіциту гормону росту.
4. В усіх обстежених виявлено зниження рівнів ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 у сироватці крові. Зниження рівнів ІЧР-ЗБ-3 було однаковим у пацієнтів всіх груп, проте суттєве зниження рівня ІЧР-1 визначено в дітей із соматотроп-

ною недостатністю порівняно з показником пацієнтів зі ЗВУР із низьким викидом ГР.

Список використаної літератури

1. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Paediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar; 92 (3): 804-10. 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. *Pediatr Res.* 1995 Nov; 38(5):733-9. Doi: 10.1203/00006450-199511000-00017
3. Jancevska A, Tasic V, Dancovski N, Danilovski D, Jovanovska V, Gucev Z. Children born small for gestational age (SGA). *Prilozi.* 2012; 33(2):47-58. PMID: 23425869
4. Slancheva B, Mumdzhiyev H. Small for gestational age newborns — definition, etiology and neonatal treatment. *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2013; 52(2):25-32. PMID: 23807977
5. Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv. Nutr.* 2019 Jan 1; 10(1):104-111. doi: 10.1093/advances/nmy09
6. Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, Wit JM. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr. Rev.* 2018 Dec 1; 39(6):851-894. doi: 10.1210/er.2018-00083
7. Tachibana M, Nakayama M, Ida S, Kitajima H, Mitsuda N, Ozono K. Pathological examination of the placenta in small for gestational age (SGA) children with or without postnatal catch-up growth. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2016 Mar; 29(6):982-6. doi: 10.3109/14767058.2015.1029911
8. Liu Q, Yang H, Sun X, Li G. Risk factors and complications of small for gestational age. *Pak. J. Med. Sci.* 2019 Sep-Oct; 35(5):1199-1203. doi: 10.12669/pjms.35.5.253
9. 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 Dec; 47(12):1785-1795. PMID: 30788292
10. Zanelli SA, Rogol AD. Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy. *Growth Horm. IGF Res.* 2018 Feb; 38:8-13. doi: 10.1016/j.ghir.2017.12.013
11. David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hübner C, Clark AJ, Rosenfeld RG, Savage MO. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. *Endocrine Reviews* 2011. 32472-497. doi:10.1210/er.2010-0023
12. İşık E, Halilolu B, van Doorn J, Demirbilek H, Scheltinga SA, Losekoot M, Wit JM. Clinical and biochemical characteristics and bone mineral density of homozygous, compound heterozygous and heterozygous carriers of three novel IGFALS mutations. *European Journal of Endocrinology* 2017. 176657-667. doi: 10.1530/EJE-16-0999
13. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Waters MJ, Ho KK. Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000. 854712-4720. doi: 10.1210/jcem.85.12.7017
14. Purandare A, Co Ng L, Godil M, Ahnn SH, Wilson TA. Effect of hypothyroidism and its treatment on the IGF system in infants and children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2003. 1635-42. doi: 10.1515/jpem.2003.16.1.35
15. Meinhardt UJ, Ho KK. Modulation of growth hormone action by sex steroids. *Clinical Endocrinology* 2006. 65413-422. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02676.x
16. Hawkes CP, Grimberg A. Insulin-like growth factor-I is a marker for the nutritional state. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2015. 13499-511. PMID: 26841638
17. Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. *Diagnostics of endocrine function in Children and Adolescents.* Basel, Karger. 2011; ed.4:102-137
18. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. — 2nd ed. — USA: Pyle Stanford University Press, 1959 (Year of the printing: 1993). — p. 256.
19. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for north American children. *J. Pediatr.* 1985 Sep; 107(3):317-29. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80501-1.
20. Demetriou C, Abu-Amro S, Thomas AC, Ishida M, Aggarwal R, Al-Olabi L. Paternally expressed, imprinted insulin-like growth factor-2 in chorionic villi correlates significantly with birth weight. *PLoS One.* 2014; 9: e85454. doi: 10.1371/journal.pone.0085454
21. Zhang S, Zhai G, Wang J, Shi W, Zhang R, Chen C. IGF-II expression and methylation in small for gestational age infants. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015; 28:613-618. doi: 10.1515/jpem-2014-0269
22. Milovanovic I, Njuieyon F, Deghmoun S, Chevenne D, Levy-Marchal C, Beltrand J. SGA children with moderate catch-up growth are showing the impaired insulin secretion at the age of 4. *PLoS One.* 2014 Jun 30; 9(6): e100337. doi: 10.1371/journal.pone.0100337
23. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Turton JP, Cole TJ, Preece MA. The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clinical Endocrinology* 2005. 63223-231. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02330
24. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr. Rev.* 2007; 28:219-251. doi: 10.1210/er.2006-0039
25. Iñiguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91:4645-4649. doi: 10.1210/jc.2006-0844
26. Tenhola S, Halonen P, Jaaskelainen J, Voutilainen R. Serum markers of GH and insulin action in 12-year-old children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152: 335-340. doi: 10.1530/eje.1.01869
27. Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y, Savage MO. IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, postnatal growth and brain development. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011. 25 181-190. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.00
28. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine Reviews* 2001. 2253-74. doi: 10.1210/edrv.22.1.0419
29. 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;92:15-27. doi: 10.1159/000502739

(Надійшла до редакції 10.02.2020 р.)

Сравнительная характеристика ауksологических и гормональных показателей пациентов с задержкой внутриутробного развития и пациентов с соматотропной недостаточностью

Е.В. Большова, Н.М. Музь

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Цель — сравнительный анализ ауksологических и гормональных показателей пациентов с низкорослостью вследствие задержки внутриутробного развития (ЗВУР) или соматотропной недостаточности. **Материал и методы.** Проведено обследование 84 детей (55 мальчиков и 29 девочек) дупубертатного возраста с низкорослостью (<-2 SDS). У 34 пациентов установлено наличие изолированной соматотропной недостаточности, у остальных низкорослость была связана с задержкой внутриутробного развития. При обследовании все пациенты находились в состоянии эутиреоза, лечения рекомбинантным

Оригінальні дослідження

гормоном роста (рГР) не получали. Соматотропную функцию исследовали с помощью фармакологических тестов (инсулин, клонидин). Уровни гормона роста (ГР), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов «Immulate 2000 XPi». Уровни тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (T_4) свободного, трийодтиронина (T_3) свободного, ИФР-связывающего белка 3 (ИФР-3Б-3) исследовали иммунорадиометрическим методом с помощью стандартных наборов (Immunotech® kit, Чехия). Уровень кислотно-лабильной субъединицы в сыворотке крови определяли с помощью набора ELISA Cusabio (Хьюстон, США). Значение выражали в SDS соответственно возрасту и полу. **Результаты.** Все дети с низкорослостью с признаками ЗВУР на фоне одинакового гестационного возраста имели существенное снижение длины и массы тела при рождении по сравнению с показателями детей с изолированной соматотропной недостаточностью. Дефицит роста и массы сохранялся и даже увеличивался в течение длительного времени (до 6-7-летнего возраста) у всех обследованных. Степень отставания в росте и рентген-возрасте, скорость роста и стадия полового созревания у всех обследованных достоверно не различались. У большинства (68,0%) пациентов со ЗВУР без «спонтанного скачка роста» зафиксирован адекватный стимулированный выброс ГР, который достоверно превышал пик выброса у детей с изолированным дефицитом гормона роста, однако такие дети сохраняли существенное отставание в росте и массе тела. У остальных пациентов со ЗВУР (16 человек, 32,0%) и у пациентов с изолированным дефицитом ГР установлено резкое снижение стимулированного выброса ГР, что свидетельствует о наличии резкого дефицита ГР. У всех обследованных наблюдалось снижение уровней ИФР-1 и ИФР-3Б-3 в сыворотке крови. Снижение уровней ИФР-3Б-3 было одинаковым у пациентов всех групп, однако существенное снижение уровня ИФР-1 наблюдали у детей с соматотропной недостаточностью ($p < 0,05$) по сравнению с показателем пациентов со ЗВУР с низким выбросом ГР. **Выводы.** У пациентов с задержкой внутриутробного развития, которые не имеют «спонтанного скачка роста», могут наблюдаться как нормальные, так и сниженные показатели стимулированного выброса гормона роста на фоне существенно сниженных показателей ИФР-1 и ИФР-3Б-3. Дефицит роста, массы тела, снижение уровней ИФР-1 и ИФР-3Б-3 сохраняются длительное время после рождения ребенка.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития, соматотропная недостаточность, дети, «спонтанный скачок роста», гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1, инсулиноподобный фактор роста связывающий белок 3.

Comparative characteristics of auxological and hormonal parameters of small for gestational age children and patients with isolated somatotrophic deficiency

O.V. Bolshova, N.M. Muz

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. Purpose of the study — to conduct a comparative analysis of the auxological and hormonal parameters of patients with growth deficiency due to small for gestation age and growth hormone deficiency. **Material and methods.** We examined 84 prepubertal children (55 boys and 29 girls) with short stature. 50 of them were SGA children, other 34 children had growth hormone deficiency. All patients had two stimulation tests (insulin, clonidine) to check the growth hormone function. All patients were euthyroid on the basis of their TSH serum level within the normal range. They did not receive treatment with recombinant growth hormone (rGR) previously. Levels of GH, IGF-1 were investigated by enzyme-linked immunosorbent assay using Immulate 2000 XPi kits. The levels of TSH, T_4 free, IGF-BP-3 were investigated by the immunoradiometric method using standard kits (Immunotech® kit, Czech Republic). **Results.** All SGA children with short stature had a significant decrease in length and body weight at birth compared to children with isolated somatotrophic deficiency with the same gestational age. In all examined patients persisted the lack of growth and body weight. The degree of decreasing in growth, bone age, growth rate and stage of puberty in all examined patients did not significantly differ. In the majority (68,0%) of SGA patients without a «spontaneous catch-up growth», an adequate stimulated release of GH was recorded, however, such children remained significantly lack in growth and body weight. In others SGA patients (32%) and in isolated GH deficiency patients, a decrease in the stimulatory GH release was established, indicating a GH deficiency. In all examined children, a decrease in serum IGF-1 and IGF-BP-3 levels was observed. The decrease in the IGF-BP-3 level was the same in patients of all groups, however, a significant decrease in the IGF-1 level was observed in children with growth hormone deficiency compared to the SGA patients with GH deficiency ($p < 0.05$). **Conclusions.** SGA patients who do not have a «spontaneous growth» can experience both normal and reduced rates of stimulated growth hormone and reduced IGF-1 and IGF-BP-3 levels. Deficiency of growth, body weight, decrease in the IGF-1 and IGF-BP-3 levels persist for a long time after the birth of the baby.

Keywords: intrauterine growth retardation, growth hormone deficiency, children, «spontaneous growth spurt», growth hormone, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3.