

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ  
РЕЧОВИН ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

**ТКАЧОВА Тетяна Олександрівна**

УДК 616.1-053.2- 07:616-007.21

**КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ФАКТОРИ  
КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА  
СОМАТОТРОПНУ НЕДОСТАТНІСТЬ З МАНІФЕСТАЦІЄЮ  
В ДИТИНСТВІ**

14.01.14 – ендокринологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Київ – 2017**

Дисертацією є рукопис

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

### **Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор **Большова Олена Василівна**, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», завідувач відділу дитячої ендокринної патології

### **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Гончарова Ольга Аркадіївна**, Харківська медична академія післядипломної освіти, професор кафедри ендокринології і дитячої ендокринології

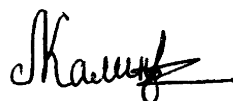
кандидат медичних наук, доцент **Михальчишин Галина Петрівна**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, доцент кафедри ендокринології

Захист відбудеться « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 з ендокринології в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69.

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 р.

**Вчений секретар**  
**спеціалізованої вченої ради**  
**доктор біологічних наук**



**Л.М. Калинська**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Дефіцит гормону росту (ДГР), або соматотропна недостатність (СН), може виникати у пацієнтів будь якого віку внаслідок дії різноманітних чинників, та може бути ізольованим (ІДГР) або поєднуватися (70-88%) з дефіцитом інших гормонів гіпофізу (множинний дефіцит гормонів гіпофізу, МДГГ) [Tanriverdi F., Kelestimur F., 2017]. За часом виникнення ДГР розподіляють на той, що виник в дитячому віці (дит-ДГР) та той, що виник вже в дорослому віці (дор-ДГР). У значної частини пацієнтів з дит-ДГР (до 85%) дефіцит ГР продовжує існувати в постпубертатному періоді і молодому дорослому віці [Meazza C. et al., 2017], що може в подальшому призвести до суттєвих порушень обміну речовин та погіршення якості життя пацієнтів [Portes E.S., Barbosa E., 2008; Boschetti M. et al., 2017]. Доведено, що стан ліпідного обміну та інші фактори кардіоваскулярного ризику (КВР) в багатьох випадках визначають можливість розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), частота яких в загальній популяції має невпинну тенденцію до зростання [Holmes M.V., Smith G.D., 2017; Karr S., 2017]. Низка дослідників вказує на підвищену захворюваність та смертність пацієнтів з дит-ДГР [Stochholm K. et al., 2012; John P. Monson et al., 2015]; з'явилися данні про асоціацію СН з підвищеним ризиком атеросклерозу у дітей [Binay C. et al., 2015]. Взаємозв'язок показників ліпідного обміну, протизапальних факторів та системи гормон росту/інсуліно-подібний фактор росту-1/білок-3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-1 (ГР/ІФР-1/ІФР-ЗБ-3) у дітей і молодих пацієнтів з дит-ДГР, які не отримували лікування рГР, практично не вивчався. Враховуючи механізм дії ГР та його вплив на обмін ліпідів, доцільно припустити, що пацієнти з дефіцитом ГР мають підвищений ризик виникнення ССЗ вже в молодому віці та значне погіршення стану здоров'я в дорослому віці. Залишається відкритим питання доцільності застосування препаратів рГР після досягнення фінального росту пацієнтом [Loftus J. et al., 2017]. Висока вартість терапії рГР потребує переконливих доказів необхідності продовження/відновлення терапії рГР в постпубертатному віці та у молодих дорослих [Ahmid M. et al., 2016].

При маніфестації СН в дитячому віці головною метою лікування є досягнення задовільних показників росту протягом дитинства та юнацтва. Однак, не можна ігнорувати участь ГР в інших метаболічних процесах та безумовного значення наявності його дефіциту у пацієнтів молодого віку з погляду на формування патології серця, судин, кісткової тканини, нервової системи тощо [Höybye C., Christiansen J.S., 2014; Steyn F.J. et al., 2016]. Нажаль, найбільш поширеною світовою практикою є припинення лікування рГР при досягненні фінального зросту. Відсутність патогенетичного лікування може призводити до накопичення низки факторів КВР та мати негативний вплив на стан серцево-судинної системи, викликати гемодинамічні порушення і призводити до ранньої захворюваності та смертності вже в молодому віці [Murray R.D. et al., 2011]. Вивчення цих питань має суттєве наукове та практичне значення, що і зумовило вибір напрямку дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментами НДР, які виконувались у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: «Вивчити особливості гормонального і мікроелементного станів, ліпідного та вуглеводного обмінів при гіпоталамо-гіпофізарній дисфункції в дитячому та підлітковому віці, розробити оптимальні алгоритми ранньої діагностики та лікування, виявлених порушень» (№ держреєстрації 0113U002169, 2013-2015 рр.); «Наукове обґрунтування та удосконалення діагностики і лікування ендокринопатій у дитячому та підлітковому віці на основі вивчення пріоритетних етіопатогенетичних факторів» (№ держреєстрації 0116U002162, 2016-2018 рр.).

**Мета дослідження:** визначення та аналіз факторів кардіоваскулярного ризику, підвищення ефективності лікування пацієнтів з соматотропною недостатністю з маніфестацією в дитинстві на підставі вивчення динаміки клінічних, біохімічних та гормональних показників.

**Завдання дослідження:**

1. Провести оцінку клінічного перебігу соматотропної недостатності та стану системи ГР/ІФР-1/ІФР-3Б-3 у молодих дорослих в умовах тривалого дефіциту гормону росту.

2. Вивчити рівні загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПВЩ, аполіпопротеїнів А1 (апоА1) та аполіпопротеїнів В (апоВ) в плазмі крові та їх співвідношення у молодих дорослих, які не отримували патогенетичного лікування з приводу соматотропної недостатності, що виникла в дитинстві.

3. Вивчити вміст С-реактивного білку (С-РБ) в сироватці крові молодих дорослих в умовах довготривалого дефіциту ГР.

4. Встановити можливий взаємозв'язок між рівнем аполіпопротеїнів А1 та В, С-РБ та системою ГР/ІФР-1/ІФР-3Б-3 в умовах довготривалого дефіциту гормону росту.

5. Вивчити вплив замісної терапії препаратами рекомбінантного гормону росту на показники стану системи ГР/ІФР-1/ІФР-3Б-3, рівні аполіпопротеїнів А1 і В та їх співвідношення, рівні С-РБ в плазмі крові у молодих дорослих з соматотропною недостатністю, що виникла в дитячому віці, та обґрунтувати доцільність поновлення/продовження терапії рГР у таких пацієнтів.

6. Визначити порушення функції серцево-судинної системи у хворих на соматотропну недостатність з маніфестацією в дитинстві.

**Об'єкт дослідження** – соматотропна недостатність

**Предмет дослідження** – стан системи ГР/ІФР-1/ІФР-3Б-3, показники стану ліпідного обміну та С-реактивного білку в плазмі крові у молодих дорослих з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, антропометричні, імунотурбодиметричні, ферментативно-колориметричні, радіоімунологічні, інструментальні, рентгенологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У осіб з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві та продовжує існувати в молодому

дорослому віці, вперше в Україні встановлено наявність дисліпідемії, що проявлялось в суттєвому підвищенні рівнів загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТрГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), зниженні рівнів ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), порушенні співвідношення аполіпопротеїнів В та А1 за рахунок підвищення рівнів апоВ та зниження рівнів апоА1 в плазмі крові.

Вперше в Україні показано, що у пацієнтів з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві та продовжує існувати в молодому дорослому віці, на тлі різкого зниження секреції ГР, ІФР-1 та ІФР-3Б-3 відбувається суттєве підвищення рівнів С-РБ в плазмі крові. Це може значно підсилювати ризик розвитку раннього атеросклерозу та ССЗ у хворих на СН вже в молодому віці.

На підставі вивчення клінічних, гормональних та біохімічних показників визначена низка факторів серцево-судинного ризику, які присутні вже в молодому віці у пацієнтів з довготривалим ізольованим дефіцитом ГР та множинною недостатністю гормонів гіпофізу. Встановлено, що у молодих пацієнтів, які не отримували адекватного лікування, відбувається накопичення важливих факторів КВР, що в подальшому може призводити до ранньої серцево-судинної захворюваності та смертності.

Доведений позитивний вплив терапії рГР на рівні апоА1 і апоВ та їх співвідношення, рівень С-РБ, стан системи ГР/ІФР-1/ІФР-3Б-3. Науково обґрунтована доцільність продовження/відновлення/призначення терапії препаратами рГР з метою зниження факторів КВР у пацієнтів молодого віку з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві.

Новизна досліджень захищена Патентом 101192 UA, МПК G01N 33/48, G01N 33/53 (2006.01) «Спосіб визначення необхідності тривалої замісної терапії препаратами гормону росту у осіб постпубертатного віку та молодих дорослих з соматотропною недостатністю», № u2015 03113, заявл. 03.04.2015; опубл. 25.08.2015, Бюл. №16.

**Практичне значення отриманих результатів.** У молодих дорослих з тривалим дефіцитом гормону росту встановлено наявність дисліпідемії, що потребує включення цієї групи пацієнтів до групи ризику раннього розвитку атеросклерозу, серцево-судинної патології. Рекомендовано залучення отриманих даних до Протоколів обстеження і лікування пацієнтів з соматотропною недостатністю.

Результати дослідження впроваджено в роботу лікувальних закладів України: КЗ ШМЛ Ірпінська міська поліклініка, Київський шпиталь інвалідів війни, поліклінічне відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (м. Харків). Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені у вигляді методичних рекомендацій для практичних лікарів-ендокринологів «Затримка росту у дітей: діагностика, лікування, прогнозування ростової відповіді на лікування рекомбінантним гормоном росту», а також

використовуються в навчальному процесі на кафедрі ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка, на кафедрі педіатрії №5 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Підготовлено і опубліковано нововведення «Спосіб визначення необхідності замісної терапії препаратами гормону росту (ГР) в осіб постпубертатного віку та молодих дорослих (ОПВМД) із соматотропною недостатністю (СН)» (Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». – 2016. – Вип. 41. – С. 33. КПК В 6561040). Виданий інформаційний лист («Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Методика визначення необхідності замісної терапії препаратами гормону росту у осіб постпубертатного віку та молодих дорослих з соматотропною недостатністю, що виникла в дитячому віці», 2016 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Головна ідея та напрямок дослідження сформульовані здобувачем спільно з науковим керівником. Дисертант самостійно виконала інформаційно-патентний пошук, вивчила та узагальнила вітчизняну та зарубіжну літературу щодо ролі аполіпропротеїнів А1 і В та С-реактивного білку в формуванні серцево-судинної патології, стану ліпідного обміну у пацієнтів з соматотропною недостатністю в різні вікові періоди, впливу терапії рГР на клінічні та метаболічні показники. Самостійно в повному обсязі виконала відбір хворих та розподіл їх по групам; здійснено клінічне спостереження пацієнтів в динаміці, статистичне опрацювання результатів власних досліджень. Узагальнення та інтерпретація основних положень висновків роботи і обґрунтування практичних рекомендацій були узгоджені з науковим керівником. Забезпечено впровадження отриманих результатів у діагностичну та лікувальну практику.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на Конференції з міжнародною участю «Фізіологія та патологія становлення репродуктивної системи» (Харків, травень, 2013); науково-практичній конференції «Пріоритетні проблеми дитячої ендокринології в Україні на сучасному етапі та шляхи їх вирішення» (Київ, 20 вересня 2013 р); конференції молодих вчених ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Київ, 2013); ІХ конгресі педіатрів «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 8-10 жовтня 2013); VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України (Київ, 22 жовтня 2014).

**Публікації результатів дослідження.** За матеріалами дисертації опубліковано 6 статей у наукових фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти та науки України (5 з них – у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз); 1 методичні рекомендації; 5 тез доповідей в матеріалах з'їздів та конференцій, 1 інформаційний лист та нововведення; отримано 1 патент на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена державною мовою на 154 сторінках друкованого тексту. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, узагальнення і аналізу

результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаної літератури, що налічує 195 посилань і складає 24 сторінки. Дисертація проілюстрована 18 рисунками і 14 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### **Клінічна характеристика обстежених хворих і методи дослідження.**

Роботу виконано на базі відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Обстежено в динаміці 174 пацієнти у віці 19-34 роки (122 чоловіки/52 жінки). Середній вік обстежених становив  $22,47 \pm 0,30$  роки в цілому по групі, у жінок –  $23,47 \pm 0,61$  роки; у чоловіків –  $22,03 \pm 0,32$  роки. Період спостереження становив до 36 міс.

В роботі використані матеріали даних Реєстру пацієнтів із соматотропною недостатністю, створеного в відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Перед початком дослідження пацієнти були інформовані про умови обстеження та лікування і підписали інформовану згоду про участь у даному обстеженні.

До включення в дослідження пацієнти за різних обставин не отримували препарати рГР або, в виключних випадках, отримували рГР короткими курсами (не більше 12 міс) в дитинстві ( $\geq 10$  років до включення в дослідження). Після первинного обстеження пацієнтам був призначений препарат рГР, який вводили в дозі 0,003 мг/кг/добу ввечері підшкірно щоденно [Chihara K. et al, 2008]. Наявність СН підтверджена клінічними даними: відставання в рості, відставання в статевому розвитку, пропорційна будова тіла, затримка кісткового віку на 2 роки та більше, рівень ГР при ГР-стимуляційних пробах (інсулін, клонідин) менше 10 нг/мл при обстеженні в дитячому віці та менше 3,0 нг/мл при обстеженні в молодому дорослому віці, а також низькими рівнями ІФР-1, ІФР-3Б-3 в плазмі крові. Пацієнтам, які мали дефіцит двох і більше гормонів передньої долі гіпофізу, проводили тільки один ГР-стимуляційний тест, пацієнтам з ізольованим ДГР – два стимуляційних тести (інсулін, клонідин). Пік рівня ГР  $\leq 3$  нг/л у відповідь на інсулін-індуковану гіпоглікемію виявляє виражений дефіцит гормону росту [Aimaretti G. et al., 2000]. Пробу з інсуліном проводили натщесерце, коли після визначення рівнів гормону росту та глюкози, внутрішньовенно вводили інсулін короткої дії у дозі 0,1 ОД/кг. Пробу з клонідином додатково проводили пацієнтам з ізольованим дефіцитом ГР – клонідин використовували per os у дозі 100 мкг/м<sup>2</sup> поверхні тіла. Рівень гормону росту визначали перед проведенням проби та через 60 і 90 хвилин після прийому клонідину.

Вимірювання зросту здійснювали за стандартною методикою за допомогою стадіометра «System Dr. Keller J.». Оцінка затримки росту виконувалась за стандартами J.M. Tanner, R.H. Whitehouse (1986). Маса тіла вимірювали за допомогою електронних вагів Tanita BC587 (Japan). Маса тіла хворих оцінювали за нормованим відхиленням, її співвідносили з ростовими

показниками. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою:  $ІМТ = m/p^2$ , де  $m$  – маса тіла в кг,  $p$  – ріст в метрах. Результати оцінювали за даними перцентильних нормограм для даної статі та середнього хронологічного віку. Статевий розвиток оцінювали за J.M. Tanner (1969). Кістковий вік визначали за атласом W.W. Greulich, S.P. Pyle (1993).

Гормональне обстеження включало: визначення базального та стимульованого рівнів ГР, базальних рівнів ІФР-1, ІФР-3Б-3, тиреотропного (ТТГ), вільного тироксину (fT4), вільного трийодтироніну (fT3) в плазмі крові імунорадіометричним методом (IRMA) за допомогою стандартних наборів Immunotech<sup>®</sup> kit (Чехія). Коливання рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у крові протягом дня досить не значні, тому достатньо було одноразового (базального) визначення [Blum W.F, 1990; Hartman M.L., 1993]. Рівень С-РБ в плазмі крові визначали високочутливим латекс-турбодиметричним методом (аналізатор та тест система Cobas 6000 (с501 модуль); Roche Diagnostics, Швейцарія), рівні апоА1 та апоВ – імунотурбодиметричним методом у плазмі крові до на тлі лікування препаратами рГР. Визначення рівнів ЗХ, ТрГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ проводилось ферментативно-колориметричним методом.

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози, надниркових залоз проводили на апараті «TOSHIBA» SSA-550, № P7573501. ЕКГ дослідження виконували на електрокардіографі «Fukuda Denshi» фірми Cardimax FX-326. Ультразвукове дослідження серця проводили на апараті «SSD-1700» («Алока», Японія), датчик 3,0 МГц у двовимірному М-режимі для вимірювання розмірів лівого передсердя і шлуночка, товщини стінки лівого шлуночка (ЛШ), що дозволяє розрахувати масу міокарду ЛШ і об'єм за формулою Шиллера і Сімпсона. З метою виключення пухлинного процесу головного мозку проводили МРТ головного мозку з навантаженням. Більшість хворих проконсультована кардіологом, окулістом, гінекологом, невропатологом, генетиком, нейрохірургом.

Отримані результати порівнювали з показниками осіб групи контролю. Контрольну групу склали 52 пацієнти (середній вік  $25,11 \pm 2,9$  роки), з яких 35 – чоловічої статі і 17 – жіночої, без відставання у рості та статевому розвитку, за відсутності соматичної, генетичної патології та серцево-судинних катастроф в анамнезі.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували із використанням статистичних програм Microsoft Excel та застосуванням методів варіаційної статистики. Результати надано 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  $p < 0,05$ . Для вивчення кореляційного зв'язку використовували метод прямої та зворотної кореляції і вираховували коефіцієнт кореляції ( $r$ ).

### **Результати досліджень та їх обговорення**

Відповідно до завдань дослідження було проведено спостереження за хворими з дит-ДГР, що зберігався в молодому дорослому віці. Загалом у



дослідження було включено 33 пацієнта (18,90%) з ізольованою соматотропною недостатністю (26 чоловіків / 7 жінок), 141 пацієнт з множинним дефіцитом гормонів аденогіпофіза, з яких 91 особа (52,30%) мали сполучений дефіцит ГР та ТТГ. Майже 15% пацієнтів (26 осіб, більшість – чоловіки) мали дефіцит ГР, ТТГ та гонадотропних гормонів гіпофізу, у 21 особи (12,07%) встановлений додатково дефіцит АКТГ, і тільки 3 пацієнти (1,72%) мали ще й дефіцит пролактину (табл. 1). Дефіцит пролактину не мав клінічних проявів.

Таблиця 1.

### Розподіл пацієнтів в залежності від форми гіпофізарної недостатності

№	Вид гіпофізарної недостатності	Всього (абс.число)	%	Чоловіки (абс.число)	%	Жінки (абс.число)	%
1	Всі пацієнти	174	100	122	70,10	52	29,90
2	Ізольована недостатність ГР	33	18,90	26	78,79	7	21,21
3	ГР+ТТГ	91	52,30	58	63,74	33	36,26
4	ГР+ТТГ+ЛГ+ФСГ	26	14,90	24	92,30	2	7,70
5	ГР+ТТГ+ЛГ+ФСГ+АКТГ	21	12,07	14	66,66	7	33,33
6	ГР+ТТГ+ЛГ+ФСГ+АКТГ+ПРОЛ	3	1,72	1	33,33	2	66,66

Із анамнезу хворих з СН встановлено, що при народженні пацієнти мали нормальну довжину – у дівчат – 49-52 см, у хлопчиків – 50-53 см та масу тіла (МТ) 2800,0-3500,0 г. У 28% обстежених спостерігались ускладнення в період пологів, а саме – асфіксія, стрімкі чи затяжні пологи. Затримка росту стала помітною в віці від 3 до 8 років та прогресувала у подальшому. За наявності МДГГ затримка росту відмічалась вже на першому році життя і була більш виражена, ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом гормону росту. Швидкість росту в пубертатному періоді не перевищувала 4 см на рік. На початку дослідження у більшості хворих кістковий вік (КВ) становив  $\geq 13$  років. Показники росту коливались від мінус 2,5 SDS до мінус 6,0 SDS. Індекс маси тіла (ІМТ) коливався від 19,2 до 33,3, що відповідало критеріям нормальної, надлишкової МТ або ожиріння 1 ст.

Характерними рисами соматотропної недостатності у молодих дорослих були: недостатній зріст (98,0%), затримка статевого розвитку (71,0%), швидка втомлюваність (84,5%), суттєве зниження працездатності (49,1%), загальна слабкість (40,9%), біль та дискомфорт у ділянці серця (52,7%), оніміння верхніх та/або нижніх кінцівок (43,2%), надлишкова маса тіла (62%), зміни шкіри та волосся (58,9%). За наявності у хворих (окрім недостатності ГР) дефіциту інших гормонів аденогіпофізу (ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ) проводилась комплексна замісна

терапія. Клінічно МДГГ супроводжувався ознаками вторинного гіпотиреозу, гіпокортицизму, гіпогонадизму. Діагноз вторинного гіпотиреозу підтверджувався низьким рівнем вільних фракцій тироксину і трийодтироніну та низьким рівнем ТТГ в плазмі крові. Хворим з гіпотиреозом призначали замісну терапію (левотироксин). Адекватність дози левотироксину контролювали за клінічними проявами та рівнем ТТГ, fT4 в плазмі крові 1 раз на 6 міс. Гіпокортицизм супроводжувався підвищеною слабкістю, втомлюваністю, зниженням АТ, низькими рівнями АКТГ та кортизолу в плазмі крові. Значна кількість хворих (71 пацієнт, 40,8%) отримували препарати левотироксину; препарати кори надниркових залоз отримували 28 пацієнтів (16,09%). Серед 174 пацієнтів на момент включення в наше дослідження 30 з них (28 – чоловіки) отримували препарати статевих гормонів.

На тлі лікування препаратами рГР хворі відмічали значне покращення загального стану. У переважної більшості обстежених на тлі лікування препаратами рГР зменшилась кількість скарг на швидку втомлюваність (на 48,0%), зниження працездатності (на 20,6%), загальну слабкість (на 32,4%), біль та дискомфорт в ділянці серця (на 31,7%), оніміння верхніх та/або нижніх кінцівок (на 24,2%), надлишкову МТ (на 38,5%), зміни шкіри та волосся (на 31,7%).

Збереження в молодому дорослому віці соматотропної недостатності, що виникла в дитинстві, асоціювалось з суттєвим зниженням вмісту ІФР-1 та ІФР-3Б-3 в плазмі крові. Так, вміст ІФР-1 в плазмі крові становив  $56,49 \pm 1,38$  нг/мл, що є вкрай низькими у порівнянні з показниками контрольної групи ( $287,70 \pm 8,24$  нг/мл,  $p < 0,001$ ).

Таблиця 2

**Рівні ІФР-1 в плазмі крові у пацієнтів з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві та зберігалася в молодому віці, до та на тлі лікування рГР, (M±m)**

Термін лікування	n	ІФР-1, нг/мл	p1	p2
До лікування	174	$56,49 \pm 1,38$		<0,001
3 міс	163	$81,07 \pm 2,60$	<0,001	<0,001
6 міс	158	$123,59 \pm 4,70$	<0,001	<0,001
12 міс	164	$170,96 \pm 5,10$	<0,001	<0,001
24 міс	160	$176,56 \pm 5,58$	<0,001	<0,001
36 міс	163	$187,24 \pm 5,34$	<0,001	<0,001
Контрольна група	52	$287,70 \pm 8,24$		

Примітки:

p1 – у порівнянні між показниками до лікування та відповідно терміну лікування; p2 – у порівнянні з показниками групи контролю

Серед 174 осіб у 43 пацієнтів (24,71%) показники ІФР-1 в плазмі крові були навіть нижче 25,0 нг/мл. Коефіцієнт стандартного відхилення ІФР-1 (SDS ІФР-1) становив від мінус 8,46 до мінус 4,13 (при референтних значеннях  $\pm 2$  SDS). Показники ІФР-3Б-3 в плазмі крові знаходились в межах від 1,12 мг/л до 2,93 мг/л, що значно нижче показників ІФР-3Б-3 в групі контролю (1,473 $\pm$ 0,05 та 3,296 $\pm$ 0,079 мг/л відповідно,  $p < 0,01$ ). SDS ІФР-3Б-3 становив від мінус 7,56 до мінус 2,85, що підтверджує наявність значного дефіциту ГР. При цьому максимальний стимульований викид ГР не перевищував 3,0 нг/мл.

Призначення терапії препаратом рГР призводило до поступового суттєвого ( $p < 0,001$ ) підвищення показників ІФР-1 в плазмі крові вже через 3 міс терапії, а вірогідне підвищення рівня ІФР-3Б-3 спостерігалось після 6 міс лікування (1,473 $\pm$ 0,05 мг/л до лікування та 1,643 $\pm$ 0,063 мг/л після,  $p < 0,05$ ) (табл. 2, 3). Однак, протягом всього терміну лікування рівні ІФР-1 і ІФР-3Б-3 в плазмі крові залишалися вірогідно нижчими показників в контрольній групі, що свідчить про доцільність довготривалої терапії рГР у молодих дорослих з важким дефіцитом ГР.

Таблиця 3

**Рівні ІФР-3Б-3 в плазмі крові у пацієнтів з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві та зберігалася в молодому віці, до та на тлі лікування рГР, (M $\pm$ m)**

Термін лікування	n	ІФР-3Б-3, мг/л	p1	p2
До лікування	174	1,473 $\pm$ 0,050		<0,01
3 міс	163	1,503 $\pm$ 0,057	>0,5	<0,01
6 міс	158	1,643 $\pm$ 0,063	<0,05	<0,01
12 міс	164	2,060 $\pm$ 0,059	<0,001	<0,01
24 міс	160	2,231 $\pm$ 0,064	<0,001	<0,01
36 міс	163	2,352 $\pm$ 0,063	<0,001	<0,01
Контрольна група	52	3,296 $\pm$ 0,079		

Примітки:

p1 – у порівнянні між показниками до лікування та відповідно терміну лікування; p2 – у порівнянні з показниками групи контролю

Рівень загального холестерину крові у 71,71% хворих був підвищений, 26% пацієнтів мали пограничні значення, тільки 2,29% – в межах контрольних показників. Середній рівень ЗХ становив 6,591  $\pm$  0,068 ммоль/л та вірогідно перевищував показники в контрольній групі (3,26 $\pm$ 0,021 ммоль/л). Середній рівень ТрГ також був значно підвищений (5,951 $\pm$ 0,02 ммоль/л) у порівнянні з показниками контрольної групи (2,15 $\pm$ 0,01 ммоль/л,  $p < 0,001$ ). У всіх хворих зафіксовано підвищення рівня атерогенних ліпідів (ЛПНЦ). В середньому по групі показники ЛПНЦ становили 6,189  $\pm$  0,013 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), у порівнянні

з показниками контрольної групи ( $2,05 \pm 0,01$  ммоль/л). В той же час рівні ЛПВЩ були зниженими та становили  $1,15 \pm 0,054$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), у порівнянні з показниками групи контролю ( $1,95 \pm 0,01$  ммоль/л). Наші дані співпадають з даними Rothermel J. et al. [2017], які встановили значне підвищення рівнів ЗХ та ЛПНЩ після припинення лікування рГР у підлітків з важким дефіцитом ГР.

Відомо, що ЛПВЩ та апоА1 – головний білковий компонент ліпідів високої щільності – мають антисклеротичний ефект [Wu J.F. et al., 2014]. Нормальні показники апоА1 мали тільки 17,8%, апоВ – 67,2% пацієнтів з СН. Середній рівень апоА1 в плазмі крові пацієнтів, які тривало не отримували патогенетичного лікування рГР, становив  $0,88 \pm 0,014$  г/л, що вірогідно нижче середнього рівня апоА1 в групі контролю ( $1,21 \pm 0,018$  г/л,  $p < 0,001$ ). В той же час, середній рівень апоВ в плазмі крові у пацієнтів був суттєво вищим контрольних показників ( $1,171 \pm 0,022$  г/л та  $0,995 \pm 0,028$  г/л відповідно,  $p < 0,001$ ). Співвідношення апоВ/апоА1 у молодих дорослих з тривалим дефіцитом ГР, перевищувало одиницю (в нормі менше 1) та становило  $1,366 \pm 0,028$  (в контрольній групі  $0,816 \pm 0,016$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 4).

Таблиця 4

**Рівні аполіпопротеїнів А1, аполіпопротеїнів В (г/л) в сироватці крові та їх співвідношення у молодих дорослих з соматотропною недостатністю в динаміці терапії рГР (М $\pm$ м)**

Показник	Термін лікування					Контрольна група, n=52
	до лік n=174	6 міс n=154	12 міс n=163	24 міс n=159	36 міс n=157	
апоА1	0,88 $\pm 0,014^{\wedge}$	1,066 $\pm 0,014^{*\wedge}$	1,147 $\pm 0,012^{**\wedge\wedge}$	1,196 $\pm 0,012^{*}$	1,206 $\pm 0,013^{*}$	1,21 $\pm 0,018$
апоВ	1,171 $\pm 0,022^{\wedge}$	1,138 $\pm 0,021^{\wedge}$		1,083 $\pm 0,02^{**\wedge\wedge}$	1,09 $\pm 0,021^{**\wedge\wedge}$	0,995 $\pm 0,028$
апоВ/ апоА1	1,366 $\pm 0,028^{\wedge}$	1,087 $\pm 0,022^{*\wedge}$	0,972 $\pm 0,02^{*\wedge}$	0,913 $\pm 0,018^{*\wedge}$	0,984 $\pm 0,078^{*\wedge\wedge\wedge}$	0,816 $\pm 0,016$

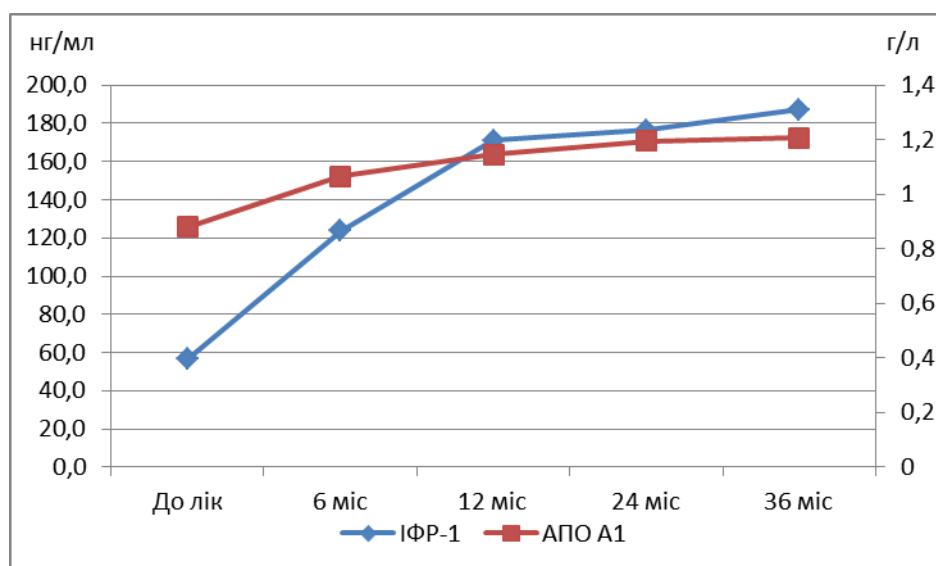
Примітки: \* –  $p < 0,001$  – вірогідність різниці між показниками обстежених хворих до лікування та на тлі лікування; \*\* –  $p < 0,01$  – вірогідність різниці між показниками у пацієнтів до лікування та на тлі лікування; \*\*\* –  $p < 0,05$  – вірогідність різниці між показниками до лікування та на тлі лікування;  $\wedge$  –  $p < 0,001$  – вірогідність різниці між показниками у пацієнтів та в групі контролю;  $\wedge\wedge$  –  $p < 0,01$  – вірогідність різниці між показниками у пацієнтів та в групі контролю;  $\wedge\wedge\wedge$  –  $p < 0,05$  – вірогідність різниці між показниками у пацієнтів та в групі контролю

Співвідношення апоВ/апоА1 розглядають як один з кращих маркерів ризику ССЗ. Встановлено, що чим нижчий індекс апоВ/апоА1, тим нижчий ризик ССЗ [Walldius G., Jungner I., 2006]. Концентрацію апоВ і апоА1 та їх співвідношення вважають кращими маркерами КВР ніж звичайні маркери, такі як ЗХ та холестерин ЛПНЩ [Dominiczak M. H., Caslake M.J., 2011].

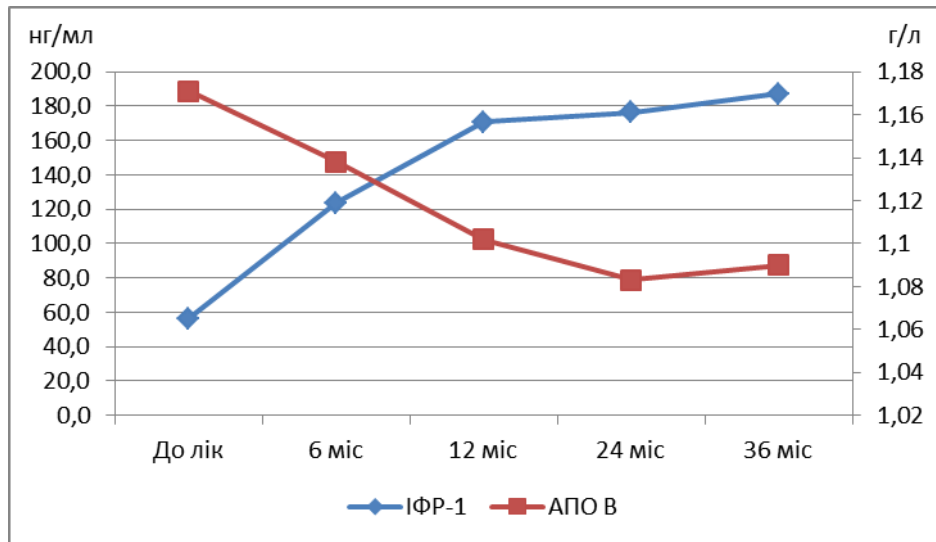
У більшості пацієнтів вже через 6-12 міс спостерігалось підвищення рівнів апоА1, зниження рівнів апоВ та зниження їх співвідношення до референтних значень, що сприяє зниженню факторів кардіоваскулярного ризику в майбутньому. Рівні апоВ в плазмі крові пацієнтів вірогідно знижувались в динаміці лікування, хоча і через три роки залишалися підвищеними в порівнянні з показниками контрольної групи ( $1,09 \pm 0,021$  г/л та  $0,995 \pm 0,028$  г/л відповідно,  $p < 0,01$ ); зниження рівня співвідношення апоВ/апоА1 (досягнення рівня нижче одиниці) відбувалась тільки через 12 місяців після початку лікування рГР ( $0,972 \pm 0,02$ ) (табл. 4).

У нашому дослідженні не встановлено суттєвої різниці в показниках ЗХ, ТрГ, ЛНВЩ, ЛПНЩ, апоА1, апоВ у плазмі крові в залежності від статі пацієнта та від форми соматотропної недостатності. На тлі лікування рГР відбувалась поступова нормалізація рівнів ЗХ, поступове зниження рівня ТрГ, ЛПНЩ та вірогідне підвищення рівня ЛПВЩ у плазмі крові.

Нами встановлена сильна пряма кореляція рівнів ІФР-1 та рівнів апоА1 ( $r=0,993$ ). Рівні ІФР-1 та рівні апоА1 в умовах тривалого дефіциту ГР знаходяться на дуже низьких значеннях та поступово підвищуються в динаміці лікування рГР. У той же час, під впливом терапії рГР на тлі підвищення рівня ІФР-1 в плазмі крові відбувається поступове зниження вмісту апоВ. Встановлена сильна зворотня кореляція рівнів ІФР-1 та рівнів апоВ ( $r=-0,978$ ) (рис 1, 2).



**Рис. 1. Зміни рівнів ІФР-1 та аполіпопротеїнів А1 в плазмі крові у молодих дорослих з ДГР до лікування та на тлі терапії рГР**



**Рис. 2. Зміни рівнів ІФР-1 та аполіпопротеїнів В в плазмі крові у молодих дорослих з ДГР до лікування та на тлі терапії рГР**

Тривалий дефіцит ГР у молодих дорослих з СН, що виник в дитинстві, на тлі різкого зниження секреції ГР, ІФР-1 та ІФР-3Б-3 супроводжувався суттєвим підвищенням рівнів С-РБ ( $7,87 \pm 0,20$  мг/л,  $n=174$ ) у порівнянні з контрольними показниками ( $2,22 \pm 0,13$  мг/л,  $n=52$ ,  $p < 0,001$ ). Це може значно підсилювати ризик розвитку раннього атеросклерозу та ССЗ у хворих на СН вже в молодому віці. Не встановлено вірогідної різниці між показниками С-РБ в плазмі крові чоловіків та жінок у групі контролю та обстежених хворих ( $p > 0,5$ ). Протягом лікування препаратом рГР відбувалось поступове вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження показників рівня С-РБ у плазмі крові пацієнтів. Так, в цілому по групі, суттєве зниження рівнів С-РБ (в середньому в 1,5-2 рази) було відмічено вже через три місяці після початку лікування рГР ( $4,21 \pm 0,13$  мг/л,  $n=160$ ,  $p < 0,001$ ). Після 3-6 міс терапії рГР у всіх обстежених пацієнтів спостерігали відносно стабільні показники С-РБ, що знаходились в межах нормальних значень протягом всього періоду терапії. Дослідження взаємозв'язку системи ГР/ІФР-1 з системою запальних біомаркерів є дуже важливими для прогнозування серцево-судинних захворювань, особливо в умовах тривалого дефіциту ГР. Замісна терапія препаратами рГР сприяє поступовому підвищенню рівнів ГР, ІФР-1 і ІФР-3Б-3 та вірогідному зниженню і нормалізації рівнів С-реактивного білку.

Слід відмітити, що позитивний вплив препаратів рГР на ліпідний спектр зберігався після їх відміни нетривалий час, менше року [Horikawa H. et al., 2016]. Цей факт також вказує на необхідність безперервного лікування препаратами рГР.

На тлі суттєвих змін показників ліпідного обміну та високих значень С-РБ нами встановлено наявність порушень функції серцево-судинної системи, а саме – зниженням маси міокарда ЛШ, стоншенням ендотеліальної стінки судин, збільшенням епікардіальної жирової тканини у порівнянні з показниками в контрольній групі. Metwalley K.A. et al., [2013] при обстеженні дітей з ДГР не

виявили зниження маси ЛШ, однак, встановили значне збільшення товщини стінки *intima media* у порівнянні зі здоровими дітьми, що може підтверджувати початок атеросклерозу. За результатами ехокардіографії встановлено, що товщина епікардіальної жирової тканини у молодих дорослих становила  $2,7 \pm 0,07$  мм у хворих до лікування препаратами рГР, та зменшувалась до  $2,3 \pm 0,14$  мм через 12 місяців лікування рГР ( $p < 0,05$ ). Встановлено позитивну кореляцію між ІМТ і товщиною епікардіальної жирової тканини у всіх групах пацієнтів (до та після лікування рГР, здорові) ( $p < 0,03$ ,  $p < 0,002$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,84$ ,  $0,20$ ,  $0,51$  відповідно). Не виявлено корелятивного зв'язку між ІМТ і індексом маси міокарда ЛШ. Фракція викиду ЛШ у стані спокою була однаковою для всіх груп; в той же час, кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний об'єми були значно нижчими у пацієнтів до і після лікування в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Наші дані узгоджуються з результатами авторів, які виявили позитивну роль замісної терапії рГР на ендотеліум та фібриноліз у дорослих з СН, що значно знижує ризик судинних ускладнень [Miljic D. et al., 2014]. Можна припустити, що дефіцит ГР вражає серцево-судинну систему вже в дитячому віці, а його існування в постпубертатному та молодому дорослому віці призводить до подальших патологічних змін. Відсутність адекватного лікування рГР призводить до накопичення кардіоваскулярних факторів ризику, посилення дисліпидемій, погіршення якості життя, передчасної смерті.

## ВИСНОВКИ

В дисертації вирішено та узагальнено актуальне завдання клінічної ендокринології щодо удосконалення та підвищення ефективності лікування пацієнтів із соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві та зберігається в молодому дорослому віці, на основі вивчення динаміки клінічних, біохімічних та гормональних показників. У молодих дорослих внаслідок тривалого дефіциту гормону росту відбувається накопичення факторів кардіоваскулярного ризику, що потребує довготривалої терапії рГР, яка сприяє зниженню метаболічних наслідків дефіциту гормону росту. Отримані дані свідчать про необхідність довготривалої терапії рГР у молодих дорослих з суворим дефіцитом ГР.

1. Соматотропна недостатність з маніфестацією в дитинстві, що продовжує існувати в молодому дорослому віці, клінічно проявляється дефіцитом росту (98,0%), затримкою статевого розвитку (71,0%), втомлюваністю (84,5%), зниженням працездатності (49,1%), загальною слабкістю (40,9%), болем і дискомфортом в ділянці серця (52,7%), онімінням кінцівок (43,2%), надлишковою масою тіла (62%), змінами шкіри та волосся (58,9%) на тлі суттєвого зниження стимульованого викиду ГР, рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 в плазмі крові.

2. Встановлено вірогідне зниження рівнів аполіпопротеїнів А1, підвищення рівнів аполіпопротеїнів В в плазмі крові та порушення їх співвідношення у молодих дорослих (середній вік  $22,47 \pm 0,30$  роки) з довготривалим дефіцитом

гормону росту, що свідчить про підвищений ризик ранньої серцево-судинної патології. Не виявлено гендерних відмінностей в показниках аполіпопротеїнів А1 і В в плазмі крові та їх співвідношенні у молодих дорослих з довготривалим дефіцитом ГР.

3. У молодих дорослих з дефіцитом гормону росту, що виник в дитинстві, на тлі різкого зниження секреції ГР, ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 має місце суттєве підвищення рівнів С-реактивного білку в плазмі крові пацієнтів обох статей у порівнянні з групою контролю. Це може слугувати підґрунтям для зрозуміння механізму розвитку раннього атеросклерозу та серцево-судинних захворювань у хворих на соматотропну недостатність вже в молодому віці.

4. В динаміці спостереження встановлена сильна пряма кореляція рівнів ІФР-1 та рівнів аполіпопротеїнів А1, сильна зворотня кореляція рівнів ІФР-1 та рівнів аполіпопротеїнів В, сильна зворотня кореляція рівнів ІФР-1 та співвідношення апоВ/апоА1, сильна зворотня кореляція між рівнями С-реактивного білку та рівнями ІФР-1 і ІФР-ЗБ-3. Цей факт підтверджує наявність взаємозв'язку між ростовими факторами та факторами кардіо-васкулярного ризику у хворих на соматотропну недостатність з маніфестацією в дитинстві.

5. На тлі терапії препаратами рГР відбувається поступове підвищення рівнів ІФР-1, що асоціюється з суттєвим підвищенням рівнів аполіпопротеїнів А1, зниженням рівнів аполіпопротеїнів В у сироватці крові та співвідношення апоВ/апоА1, а також значним зниженням рівня С-реактивного білку. Однак, не зважаючи на суттєву позитивну динаміку, через 36 міс терапії рівні ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 у плазмі крові залишаються нижчими показників контрольної групи.

6. Соматотропна недостатність з маніфестацією в дитинстві, яка зберігається в молодому дорослому віці, супроводжується порушенням функції серцево-судинної системи, а саме: зниженням маси міокарда лівого шлуночка, стоншенням ендотеліальної стінки судин, збільшенням епікардіальної жирової тканини. Встановлені вірогідні позитивні зміни на тлі призначення препаратів рГР.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Схема комплексного обстеження пацієнтів у віці 18 років та старше з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві та зберігається в молодому дорослому віці, крім підтвердження наявності дефіциту гормону росту (клінічні ознаки, визначення базального і стимульованого рівня ГР, визначення рівнів ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 в плазмі крові), повинна передбачати додаткове дослідження рівнів аполіпопротеїнів А-1, аполіпопротеїнів В в сироватці крові та їх співвідношення, а також С-реактивного білку в плазмі крові високочутливим методом.

2. З метою раннього виявлення факторів серцево-судинного ризику та їх профілактики всі пацієнти молодого віку з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві, потребують комплексного обстеження, яке включає



визначення маси тіла, ІМТ, рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 в плазмі крові, рівнів аполіпопротеїнів А1, аполіпопротеїнів В у крові, їх співвідношення та рівня С-реактивного білку в сироватці крові один раз на 6 міс, огляд кардіолога 1 раз на рік і проведення ехокардіографії.

3. Визначення високих рівнів аполіпопротеїнів В і С-реактивного білку, низьких рівнів аполіпопротеїнів А1 в крові пацієнтів у віці 18 років та старше з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві, є обґрунтуванням для призначення препарату рГР з метою запобігання раннього розвитку серцево-судинної патології. Пацієнтам показано лікування препаратами рекомбінантного гормону росту, починаючи з дози 0,003 мг/кг/добу з можливою корекцією дози в подальшому.

4. Пацієнти з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві та зберігається в молодому дорослому віці, повинні складати групу ризику з раннього розвитку серцево-судинних захворювань та перебувати під постійним спостереженням ендокринолога, кардіолога, сімейного лікаря.

### **СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ідіопатична низькорослість: клініко-діагностичні критерії / О. В. Большова, О. Я. Самсон, Н. А. Спринчук, В. А. Музь, **Т. О. Ткачова**, О. В. Антропова // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2013. – № 1 (42). – С. 52–54. (\*\*\*)

2. Особливості клінічного перебігу соматотропної недостатності, що виникла в дитячому віці, у молодих дорослих / О. В. Большова, О. А. Вишневська, О. Я. Самсон, **Т. О. Ткачова** // Ендокринологія. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 65–69. (\*\*)

3. Стан серцево-судинної системи та ліпідний спектр при соматотропній недостатності у молодих дорослих із маніфестацією в дитячому віці (огляд літератури та власні спостереження) / О. В. Большова, О. А. Вишневська, В. А. Музь, **Т. О. Ткачова**, Т. М. Малиновська, О. Я. Самсон // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 4 (68). – С. 65–69. (\*\*\*)

4. Большова О. В. Рівень С-реактивного білка в плазмі крові молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві / О. В. Большова, **Т. О. Ткачова**, О. А. Вишневська // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – № 4 (76). – С. 9–13. (\*\*)

5. Низькорослість: вдосконалення діагностики та вибір оптимальної тактики лікування / О. В. Большова, О. Я. Самсон, Н. А. Спринчук, О. А. Вишневська, Н. М. Музь, І. В. Лукашук, В. Г. Пахомова, **Т. О. Ткачова** // Український журнал дитячої ендокринології. – 2016. – № 2. – С. 35–42. (\*\*\*)

6. **Ткачова Т. О.** Рівні аполіпопротеїнів А1, аполіпопротеїнів В в плазмі крові та їх співвідношення у молодих дорослих з нелікованою соматотропною

недостатністю з маніфестацією в дитинстві / **Т. О. Ткачова**, О. А. Вишневська, О. В. Большова // Science Rise Medical Science. – 2016. – № 9 (5). – С. 58–63. (\*\*)

7. **Ткачова Т. О.** Стан системи гормон росту/ІФР-1/ІФР-3Б-3 та вміст ліпідів у молодих дорослих з соматотропною недостатністю, нелікованих препаратами рГР / **Т. О. Ткачова** // Тези конференції молодих вчених ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Київ, 25 квітня 2013 р.) // Ендокринологія. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 88–89.

8. **Ткачова Т. О.** Система гормон росту/ІФР-1/ІФР-3Б-3 та вміст ліпідів у пацієнтів репродуктивного віку в умовах тривалого дефіциту гормону росту / **Т. О. Ткачова**, О. В. Большова // Фізіологія і патологія становлення репродуктивної системи : тези доповідей наук.-практ. конф. з міжнародною участю (Харків, 5 травня 2013 р.) // Український журнал дитячої ендокринології. – 2013. – № 2. – С. 77. (\*)

9. Большова О. В. Стан вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих пост пубертатного віку з соматотропною недостатністю в умовах довготривалого дефіциту гормону росту / О. В. Большова, **Т. О. Ткачова** // Тези доповідей 9 Конгресу педіатрів України (Київ, 8-10 жовтня 2013 р.) // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 16. (\*)

10. Особливості клінічного перебігу соматотропної недостатності у молодих дорослих / О. В. Большова, О. А. Вишневська, **Т. О. Ткачова**, О. Я. Самсон, Т. М. Малиновська // Тези доповідей 8 з'їзду асоціації ендокринологів України (Київ, 20-22 жовтня 2014 р.) // Ендокринологія. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 276. (\*\*)

11. **Ткачова Т. О.** Вплив довготривалого дефіциту гормону росту на стан вуглеводного та ліпідного обмінів у молодих дорослих з соматотропною недостатністю / **Т. О. Ткачова**, О. А. Вишневська, О. В. Большова // Пріоритетні проблеми дитячої ендокринології в Україні на сучасному етапі та шляхи їх вирішення : наук.-практ. конф. (Київ, 20 вересня 2013 р.). (Стенова доповідь). (\*\*\*)

12. Пат. 101192 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб визначення необхідності тривалої замісної терапії препаратами гормону росту у осіб постпубертатного віку та молодих дорослих з соматотропною недостатністю / Большова О. В., **Ткачова Т. О.**; заявник і патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». – № u201503118; заявл. 03.04.15; опубл. 25.08.15. Бюл. №16 (\*)

13. Затримка росту у дітей: діагностика, лікування, прогнозування ростової відповіді на лікування рекомбінантним гормоном росту: метод. рекомендації / О. В. Большова, Н. А. Спринчук, О. А. Вишневська, О. Я. Самсон, В. А. Музь, В. Г. Пахомова, І. В. Лукашук, **Т. О. Ткачова**. – Київ, 2013. – 34 с. (\*)

14. Большова О. В. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я : Методика визначення необхідності замісної терапії препаратами гормону росту у осіб постпубертатного віку та молодих дорослих з

соматотропною недостатністю, що виникла в дитячому віці / О. В. Большова, О. А. Вишневська, **Т. О. Ткачова**. – Київ, 2016. – 2 с. (\*\*)

15. Большова О. В. Нововведення : Спосіб визначення необхідності замісної терапії препаратами гормону росту (ГР) в осіб постпубертатного віку та молодих дорослих (ОПВМД) із соматотропною недостатністю (СН) / О. В. Большова, **Т. О. Ткачова**, О. А. Вишневська (КПК В 6561040) // Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». – 2016. – Вип. 41. – С. 33. (\*\*\*)

Примітка. Здобувачу належить:

(\*) відбір та обстеження пацієнтів, розробка плану досліджень, аналіз даних обстежених пацієнтів та їх обговорення;

(\*\*) ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі та обговоренні;

(\*\*\*) розробка плану досліджень, аналіз даних та їх обговорення.

## АНОТАЦІЯ

**Ткачова Т.О. Клінічні особливості перебігу та фактори кардіоваскулярного ризику у хворих на соматотропну недостатність з маніфестацією в дитинстві. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2017.

Дисертація присвячена вивченню клінічних особливостей перебігу тривалого дефіциту гормону росту та факторів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з соматотропною недостатністю з маніфестацією в дитинстві. Вивчені показники ліпідного обміну (аполіпропротеїни А1 и В, їх співвідношення, рівні загального холестерину, тригліцеридів, ЛПВЩ, ЛПНЩ), а також С-реактивного білку (С-РБ) в плазмі крові у молодих дорослих з соматотропною недостатністю. Довготривалий дефіцит гормону росту асоціюється з вірогідним підвищенням рівня С-реактивного білку (С-РБ) в крові у порівнянні з групою контролю, зниженням рівня аполіпропротеїнів А1, підвищенням рівня аполіпропротеїнів В, порушенням їх співвідношення. На тлі лікування препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) відбувається поступове підвищення рівня аполіпропротеїнів А1, зниження рівня аполіпропротеїнів В, зниження співвідношення апоВ/апоА1 до референтних значень, а також суттєве зниження рівня С-РБ. Отримані дані свідчать про накопичення факторів кардіоваскулярного ризику у молодих дорослих з тривалою соматотропною недостатністю з маніфестацією в дитинстві, та необхідності довготривалого лікування рГР.

**Ключові слова:** соматотропна недостатність, молоді дорослі, кардіоваскулярні фактори ризику, лікування рекомбінантним гормоном росту.

## АННОТАЦИЯ

**Ткачева Т.А. Клинические особенности течения и факторы кардио-васкулярного риска у пациентов с соматотропной недостаточностью с манифестацией в детстве. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, Киев, 2017.

Диссертация посвящена изучению клинических особенностей течения длительно существующего дефицита гормона роста и факторов кардио-васкулярного риска у пациентов с соматотропной недостаточностью с манифестацией в детском возрасте. В динамике изучались показатели липидного обмена (аполипопротеины А1 и В, их соотношение, уровни общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП), а также С-реактивного белка (С-РБ) в плазме крови у молодых взрослых с соматотропной недостаточностью. В исследование были включены 174 пациента в возрасте 19-34 года (122 мужчин и 52 женщины). Средний возраст составлял  $22,47 \pm 0,30$  года в целом по группе, женщин –  $23,47 \pm 0,61$  года; мужчин –  $22,03 \pm 0,32$  года. Среди всех пациентов изолированную соматотропную недостаточность имели 33 пациента (18,9%). Период наблюдения составлял до 36 мес. Характерными симптомами соматотропной недостаточности у молодых взрослых были: недостаточный рост (98,0%), задержка полового развития (71,0%), быстрая утомляемость (84,5%), снижение трудоспособности (49,1%), общая слабость (40,9%), боль та дискомфорт в области сердца (52,7%), онемение верхних и/или нижних конечностей (43,2%), избыточная масса тела (62%), изменения кожи и волос (58,9%). Установлено значительное повышение уровней С-РБ в плазме крови пациентов обоих полов по сравнению с показателями в контрольной группе. Средний уровень аполипопротеинов А1 в плазме крови пациентов, которые не получали патогенетического лечения рГР, был достоверно ниже контрольных показателей. В тоже время средний уровень аполипопротеинов В в плазме крови у пациентов с длительно существующим дефицитом гормона роста был значительно выше контрольных значений. В динамике наблюдения установлена сильная прямая корреляция между уровнем ИФР-1 и уровнем апоА1, сильная обратная корреляция между уровнем ИФР-1 и уровнем апоВ, сильная обратная корреляция между уровнем ИФР-1 и соотношением апоВ/апоА1, сильная обратная корреляция между уровнем С-РБ и уровнями ИФР-1 и ИФР-СБ-3. Полученные данные свидетельствуют о накоплении факторов кардио-васкулярного риска у молодых взрослых с длительно существующей соматотропной недостаточностью.

На фоне терапии препаратами рГР происходит постепенное повышение уровней ИФР-1 в первые 6 мес лечения, однако, через 36 мес уровни ИФР-1 и ИФР-СБ-3 в плазме крови оставались ниже, чем в контрольной группе. Терапия препаратами рГР у молодых взрослых с соматотропной недостаточностью с манифестацией в детстве приводит к достоверным положительным изменениям

показателей липидного обмена, а именно – к существенному повышению уровней аполипопротеинов А1, снижению уровней аполипопротеинов В в плазме крови и снижению соотношения апоВ/апоА1 до уровня референтных показателей, а также к существенному снижению уровня С-РБ.

Соматотропная недостаточность с манифестацией в детстве, которая сохраняется в молодом взрослом возрасте, ассоциируется с нарушением функции сердечно-сосудистой системы (снижением массы миокарда левого желудочка, истончением эндотелиальной стенки сосудов, увеличением эпикардальной жировой ткани), которые постепенно нормализуются на фоне лечения.

**Ключевые слова:** соматотропная недостаточность, молодые взрослые, кардио-васкулярные факторы риска, лечение рекомбинантным гормоном роста.

## SUMMARY

**Tkachova T.O. The clinical features and cardiovascular risk factors in patients with childhood onset growth hormone deficiency. – Manuscript.**

Thesis for a Degree of Candidate of Medical Sciences, specialty 14.01.14 – Endocrinology. – SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine», Kyiv, 2017.

Clinical features and cardiovascular risk factors in young adults with childhood onset growth hormone deficiency (COGHD) were studied. Long-term growth hormone deficiency associates with significant increase of hsC-reactive protein (hsCRP) blood levels versus control group, decreased apolipoprotein A1 and increased apolipoprotein B blood levels. During rGH therapy in young adults with COGHD there were a significant increasing apolipoproteins A1 levels, decreasing apolipoproteins B serum levels and apoB/apoA1 ratio, as well as a significant decreasing hsCRP level. COGHD which is still persist in young adulthood, is associated with dysfunction of the cardiovascular system. These findings suggest the accumulation of serious cardiovascular risk factors in young adults with COGHD and the necessity of long-term rGH-therapy.

**Key words:** growth hormone deficiency, young adults, cardiovascular risk factors, growth hormone therapy.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АКТГ	– адренокортикотропний гормон
апоА1	– аполіпопротеїни А1
апоВ	– аполіпопротеїни В
апоВ/апоА1	– співвідношення аполіпопротеїнів В та аполіпопротеїнів А1
ГР	– гормон росту
ДГР	– дефіцит гормону росту
дит-ДГР	– дефіцит гормону росту, що виник в дитячому віці
дор-ДГР	1– дефіцит гормону росту, що виник в дорослому віці
ЗХ	– загальний холестерин
ІДГР	– ізольований дефіцит гормону росту
ІФР-3Б-3	– білок-3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-1
ІМТ	– індекс маси тіла
ІФР-1	– інсуліноподібний фактор росту-1
КВР	– кардіоваскулярний ризик
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
ЛШ	– лівий шлуночок
МДГГ	– множинний дефіцит гормонів гіпофізу
МТ	– маса тіла
рГР	– рекомбінантний гормон росту
СН	– соматотропна недостатність
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТрГ	– тригліцериди
ТТГ	– тиреотропний гормон
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
С-РБ	– С-реактивний білок
fT3	– вільний трийодтиронін
fT4	– вільний тироксин
SDS	– коефіцієнт стандартного відхилення