

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА
ОБМІНУ РЕЧОВИН ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ПАХОМОВА Вікторія Геннадіївна

УДК 616-007.213-08:577.17.049

**ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ЗАТРИМКИ
РОСТУ ТА ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ**

14.01.14 – ендокринологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2016

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 **Паньків Володимир Іванович**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, головний науковий співробітник відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень

доктор медичних наук, професор **Марушко Юрій Володимирович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти

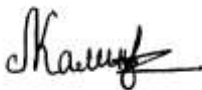
Захист відбудеться « ____ » _____ 2016 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 з ендокринології в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69

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 « ____ » _____ 2016 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради



доктор біологічних наук

Калинська Л.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Патологія росту є однією з пріоритетних проблем дитячої ендокринології, а розробка та удосконалення методів лікування відставання в рості залишається одним із головних завдань клінічної ендокринології.

Низькорослість у дитячому та підлітковому віці може бути наслідком різноманітних причин – генетичних, гормональних, аліментарних, психологічних тощо [Wit J.M. et al., 2011; Dauber A. et al., 2014; Baron J. et al., 2015]. У переважній більшості випадків відставання в рості, незалежно від причин, що його зумовили, супроводжується порушеннями в системі гормон росту/інсуліноподібні фактори росту [Smyczyeska J. et al., 2013]. Синтез, секреція й біологічна дія гормону росту (ГР) та інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) відбуваються за участю багатьох чинників, у тому числі – есенціальних мікроелементів (ЕМ), до яких відносять цинк, селен, марганець, хром, мідь, залізо, йод, молібден, кобальт [Miyata S., 2016].

Результати популяційних досліджень, свідчать про вкрай недостатнє споживання і зростаючий дефіцит вітамінів (А, С, Е, D та групи В) та мікроелементів (заліза, цинку, йоду, селену) у значної частини населення [Зуєва О.С, Зуєв Н.Н., 2012]. Недостатнє накопичення ЕМ може мати небажані наслідки для дитини – вроджені вади розвитку, внутрішньоутробну затримку росту, низьку масу тіла при народженні.

У низці досліджень показано безперечне значення ЕМ для росту, фізичного й статевого розвитку дитини, формування ендокринної, імунної та кісткової систем, сполучної тканини [Imdad A., 2011; Cao J., 2016]. Так, наприклад, мікроелемент цинк (Zn) входить до складу більш ніж 300 металоферментів, бере участь у клітинному метаболізмі, функціонуванні системи імунітету, має мембраностабілізуючу активність. Дефіцит цього мікроелементу, що може занадто швидко розвинути у дитячому віці, гальмує процеси росту, нормального статевого та розумового розвитку дитини [Тронько М.Д. та ін., 2013; Чекман І.С. та ін., 2013; Deshpande J.D. et al., 2013; Mayo-Wilson E. et al., 2014; Prashanth L. et al., 2015]. Дефіцит марганцю (Mn) та хрому (Cr) призводить до розвитку анемії, деформації скелету, затримки росту [Neve J., 1992; Wood, R.J., 2009; Скальня М.Г., 2015]. Мікроелемент селен (Se) тісно пов'язаний з функцією щитоподібної залози, гормони якої мають суттєвий вплив на фізичний та психомоторний розвиток дитячого організму й здатність прискорювати лінійний ріст кісток незалежно від ГР [Кравченко В.І., 2012; Паньків В.І., 2014; Гончарова О.А., 2016].

Зазвичай спостерігається дефіцит кількох ЕМ, що може викликати патологічні зміни в різних органах і системах [Марушко Ю.В., 2013]. Крім того, дисбаланс ЕМ може спричинити поглиблення патологічних станів, що вже є у дитини.

Наразі відсутні комплексні дослідження мікроелементного стану у дітей та підлітків з гіпоталамо-гіпофізарними порушеннями, зокрема із дефіцитом ГР та ІФР-1. Донині, загалом, вивчали тільки вплив дефіциту/надлишку ЕМ на функціонування окремих органів і систем у практично здорових осіб у популяції та в мешканців ендемічних регіонів [Ибрагимова М.Я., 2011; Ковальчук П.Є., 2015; Ozmen H., 2016]. Не вивчені особливості взаємозв'язку між вмістом ЕМ і рівнем ІФР-1 у дітей з низькорослістю різної етіології, не визначені особливості перебігу захворювання на тлі недостатнього надходження деяких ЕМ до організму, не розроблені схеми корекції виявлених порушень.

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 фрагментом НДР: «Вивчити етіопатогенез та клінічні особливості фізичного та статевого розвитку при соматотропін- та гонадотропінзалежних ендокринопатіях у дітей та підлітків, удосконалити методи діагностики та лікування виявлених порушень» (№ держреєстрації 0110U001190, 2010-2012 рр.); «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: підвищення ефективності лікування різних форм низькорослості на основі комплексного вивчення вмісту есенціальних мікроелементів у крові та волоссі в дітей та підлітків.

Завдання дослідження:

1. Вивчити вміст есенціальних мікроелементів (цинку, селену, марганцю, хрому, міді) в сироватці крові та волоссі у дітей в залежності від форми низькорослості (повна та часткова соматотропна недостатність, синдром біологічно неактивного гормону росту, сімейно-конституціональна низькорослість, генетично-детермінована низькорослість).

2. Вивчити вміст есенціальних мікроелементів (цинку, селену, марганцю, хрому, міді) в сироватці крові та волоссі у дітей з низькорослістю в залежності від віку та статі.

3. Оцінити взаємозв'язок між рівнем есенціальних мікроелементів і ступенем порушення росту у дітей з низькорослістю.

4. Визначити можливий взаємозв'язок між системою гормон росту/інсуліноподібний фактор росту-1 та вмістом есенціальних мікроелементів (цинку, селену, марганцю, хрому, міді) у пацієнтів з низькорослістю.

5. Вивчити доцільність та ефективність включення препаратів, що містять есенціальні мікроелементи, до комплексної терапії пацієнтів з різними формами низькорослості.

Об'єкт дослідження: низькорослість у дітей та підлітків.

Предмет дослідження: показники росту, фізичного розвитку та стану системи гормон росту/інсуліноподібний фактор росту-1; показники мікроелементного стану при різних формах низькорослості.

Методи дослідження: клінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, спектрометричні, радіоімунологічні, генетичні (статевий хроматин, каріотип), інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше науково обґрунтовано необхідність дослідження показників вмісту мікроелементів у сироватці крові та волоссі дітей з різними формами низькорослості з метою ранньої діагностики порушень мікроелементного забезпечення, що сприятиме підвищенню ефективності лікування захворювання.

Вперше отримані відомості щодо забезпеченості есенціальними мікроелементами (цинк, селен, марганець, хром, мідь) дітей з різними формами низькорослості з урахуванням віку та статі пацієнтів; встановлено наявність суттєвого дефіциту есенціальних мікроелементів (в першу чергу, цинку, селену, марганцю).

Встановлено сильний кореляційний зв'язок між показниками ІФР-1 та цинку у плазмі крові в групі дітей з низькорослістю, спричиненою соматотропною недостатністю (повною або частковою); у волоссі виявлено вірогідний середній кореляційний зв'язок між цими показниками.

Визначений суттєвий вплив додавання цинку на підвищення рівня ІФР-1 при комбінованій терапії у дітей з низькорослістю, що викликана соматотропною недостатністю.

Обґрунтовано доцільність застосування препаратів цинку (прискорення темпів росту, зниження ступеня дефіциту росту) в комплексній терапії пацієнтів з різними формами затримки росту.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлений суттєвий дисбаланс есенціальних мікроелементів (у першу чергу, цинку та селену) в крові та волоссі більшості пацієнтів з низькорослістю передбачає обов'язкове визначення вмісту цих мікроелементів до та на тлі традиційної терапії у дітей з різними формами низькорослості.

Встановлення наявності дефіциту одного або кількох есенціальних мікроелементів у пацієнта з відставанням в рості є підставою для призначення препаратів або дієти, збагаченої відповідними мікроелементами.

У пацієнтів з низькорослістю та слабкою ростовою відповіддю на лікування рекомбінантним ГР (рГР) доцільним є вивчення вмісту есенціальних мікроелементів, в першу чергу – цинку, та, за необхідності, включення відповідних препаратів до комплексної терапії таких дітей.

Доведено ефективність додаткового призначення препаратів цинку пацієнтам із низькорослістю, які отримують препарати рГР, що сприяє вірогідному підвищенню рівнів ІФР-1 у плазмі крові і, як наслідок, прискоренню швидкості росту та зниженню ступеня дефіциту росту.

Результати дослідження впроваджено в роботу дитячих лікувальних закладів України: Київської обласної дитячої лікарні, Херсонської дитячої обласної лікарні, Хмельницької міської дитячої лікарні, Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру.

Отримано 2 патенти: Патент №71055 UA Україна, МПК (51) A61K38/27, A61K33/30. Спосіб лікування затримки росту у дітей з соматотропною недостатністю; Патент №72818 UA Україна, МПК (51) A61K 33/30, A61K31/07, A61P5/00, A61P 3/00. Спосіб корекції сімейно-конституціональної затримки росту у дітей.

Видаєно 2 інформаційні листи: Корекція затримки росту у дітей з соматотропною недостатністю, Київ-2014; Корекція затримки статевого розвитку та сімейно-конституціональної низькорослості у дітей, Київ-2014 та методичні рекомендації: Затримка росту у дітей: діагностика, лікування, прогнозування ростової відповіді на лікування рекомбінантним гормоном росту, Київ-2012. Підготовлено і опубліковано нововведення: Корекція затримки росту у дітей із соматотропною недостатністю, Київ-2016 (КПКВ 6561040).

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно виконала інформаційно-патентний пошук, визначила мету та завдання дослідження, вивчила й узагальнила вітчизняну та зарубіжну літературу щодо ролі есенціальних мікроелементів у регуляції процесів росту у дітей в нормі та при різних формах низькорослості. Автор самостійно здійснила відбір хворих і розподіл їх по групах, виконала загально-клінічне, антропометричне, біохімічне та гормональне обстеження пацієнтів. Здобувачем особисто проаналізовано та узагальнено отримані результати, виконано статистичну обробку даних із застосуванням сучасних статистичних програм, оформлено дані власних досліджень у вигляді таблиць, рисунків і публікацій. Отримані результати впроваджено у діагностичну та лікувальну практику. Сформульовано висновки, обґрунтовано практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, матеріали для виступів на науково-практичних конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2011); VII конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2011); II конгресі Асоціації ендокринологів України (Київ, 2012); науковому симпозиумі «Фізіологія та патологія становлення репродуктивної системи» (Харків, 2013); IX конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2013); науково-практичній конференції «Пріоритетні проблеми дитячої ендокринології в Україні на

сучасному етапі та шляхи їх вирішення» (Київ, 2013); VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України (Київ, 2014); науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (П'ятнадцяті Данилевські читання, Харків, 2016).

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, в тому числі 6 статей у фахових наукових виданнях, затверджених МОН України (з них 5 – в журналах, які входять до наукометричних баз даних), 7 тезів у матеріалах з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій. Видані 1 методичні рекомендації, 2 інформаційні листи, підготовлено та опубліковано 1 нововведення; отримано 2 патенти на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 156 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 59 таблицями та 11 рисунками. Робота складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури. Список використаних джерел літератури включає 256 наукових публікацій (в тому числі 150 латиницею).

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». В дослідження включено 240 пацієнтів: 166 хлопчиків та 74 дівчинки, віком від 3 до 18 років (середній вік $9,65 \pm 0,17$ року). Серед них 206 дітей та підлітків з різними формами низькорослості: 144 хлопчики та 62 дівчинки, середній вік яких складав $10,06 \pm 0,20$ року. Відставання в рості було основною скаргою пацієнтів і становило від мінус $1,05$ SD (затримка фізичного розвитку) до мінус $3,0$ - $6,4$ SD (ступінь нанізму). Дефіцит маси тіла (МТ), який спостерігали, був пропорційним затримці зросту. Індекс маси тіла (ІМТ) у більшості дітей та підлітків знаходився у межах середніх значень і становив $11,5$ - $24,9$ кг/м². Відставання кісткового віку (КВ) становило від 1 до 6 років. Перед початком обстеження та лікування пацієнти не отримували терапії препаратами рГР. Зразки крові для визначення рівнів мікроелементів та ІФР-1 у плазмі крові та зразки волосся для визначення вмісту мікроелементів отримували на початку дослідження та через 6 міс після спостереження.

Контрольну групу склали 34 дитини (22 чоловічої статі) у віці 3-18 років (середній вік $9,08 \pm 0,50$ року) без відставання у рості та статевому розвитку, за відсутності соматичної/генетичної/ендокринної патології. Перед початком дослідження всі обстежені діти та їхні батьки дали інформовану згоду на участь у дослідженні та використанні отриманих даних.

Загально-клінічне, інструментальне та гормональне обстеження дозволило розподілити 206 пацієнтів із затримкою в рості на наступні клінічні групи: I група (66 осіб; 81,8 % хлопчиків) – діти з ізольованою (повною) соматотропною недостатністю (СН); II група (36 осіб; 72,2 % хлопчиків) – діти з частковою соматотропною недостатністю; III група (29 осіб; 72,4 % хлопчиків) – пацієнти з низькорослістю, зумовленою синдромом біологічно неактивного гормону росту (СБНГР, тип Kowarski); IV група (66 осіб; 62,1 % хлопчиків) – пацієнти з сімейно-конституціональною низькорослістю і V група (9 осіб, 22,2 % хлопчиків) – пацієнти з генетично-детермінованою низькорослістю (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих за нозологією

№ з/п	Нозологія	Кількість хворих, (хлопчики/дівчатка)	%
1	Соматотропна недостатність повна	66 (54/12)	32,04
2	Соматотропна недостатність часткова	36 (26/10)	17,48
3	Синдром біологічно неактивного гормону росту	29 (21/8)	14,08
4	Сімейно-конституціональна низькорослість	66 (41/25)	32,04
5	Генетично-детермінована низькорослість	9 (2/7)	4,36
6	ВСЬОГО	206 (144/62)	100,0

Пацієнти з ізольованою (повною) СН мали суттєве відставання в рості (від мінус 6,1 SD до мінус 2,2 SD) та кістковому віці – 3-6 років. Рівні базального ГР та ІФР-1 в плазмі крові у таких пацієнтів були різко зниженими у порівнянні з показниками в контрольній групі ($p < 0,05$), а максимальний стимульований рівень ГР не перевищував 0,2-4,0 нг/мл. Для пацієнтів з частковою СН характерним було відставання у рості від мінус 3,7 SD до мінус 1,0 SD та дефіцит КВ 2-3 роки. Відмічався знижений базальний рівень ГР; пік викиду ГР на тлі функціональних проб знаходився у межах від 6 до 10 нг/мл; рівень ІФР-1 був нормальним або дещо зниженим у порівнянні з показниками для дітей відповідної статі та віку. У дітей III групи (СБНГР) також встановлено наявність низькорослості (відставання від мінус 4,6 SD до мінус 1,5 SD) з дефіцитом КВ 1-4 роки та зниженим рівнем ІФР-1. Однак, на відміну від показників пацієнтів I та II груп, базальний рівень ГР був зниженим несуттєво, а його викид на тлі функціональних проб був нормальним або, навіть, підвищеним. Низькорослість сімейно-конституціонального генезу (IV група) характеризувалась наявністю помірного відставання у рості (від мінус 0,7 SD до мінус 2,4 SD) та незначним дефіцитом КВ (1-2 роки) на тлі нормальних показників базального та стимульованого рівнів ГР (> 10 нг/мл) та ІФР-1 в плазмі крові. V групу склали діти з низькорослістю на тлі підтверджених синдромів Шерешевського-Тернера та Рассела-Сільвера. Відставання в рості у таких пацієнтів становило від мінус 4 SD до мінус 2,5

SD, дефіцит KB 3-5 років. Фонові рівні ГР та ІФР-1 знаходились у межах нормальних показників або були несуттєво знижені; стимульований викид ГР не перевищував 7,0 нг/мл (0,2-7,0 нг/мл).

Пацієнтам з підтвердженою соматотропною недостатністю та пацієнтам з синдромами Шерешевського-Тернера та Рассела-Сільвера була призначена терапія препаратами рГР у дозі 0,033 мг/кг/добу та 0,045-0,050 мг/кг/добу, відповідно. Препарати цинку сульфату призначали пацієнтам із соматотропною недостатністю та сімейно-конституціональною низькорослістю в дозі: дітям від 4 до 10 років – 124 мг/добу, від 10 до 18 років – 248-372 мг/добу.

Для вивчення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи (вимірювання росту за допомогою стадіометра «System Dr. Keller J.» та маси тіла – за допомогою електронних вагів «SECA»). Коефіцієнт стандартного відхилення (standard deviation score, SDS) визначали для росту та МТ за допомогою перцентильних кривих росту та маси тіла, які отримані на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку окремо для кожної статі (WHO Child Growth Standards, 2007).

Швидкість росту (ШР) розраховували за формулою:

швидкість росту (см/рік) = $(\text{ріст}^2 - \text{ріст}^1) / (\text{хронологічний вік}^2 - \text{хронологічний вік}^1)$

де ріст^2 – ріст дитини на момент реального виміру;

ріст^1 – ріст дитини на момент попереднього виміру, але не раніше ніж за 6 міс;

$\text{хронологічний вік}^2$ – вік на момент реального виміру, хронологічний вік^1 – вік на момент попереднього виміру, але не раніше ніж за 6 міс.

Розрахунок SDS швидкості росту здійснювали за формулою:

$\text{SDS швидкості росту} = (y - Y) / \text{SD}$

де y – швидкість росту між хронологічним віком¹ і хронологічним віком²;

Y – середня швидкість росту для даної статі та середнього хронологічного віку;

SD – стандартне відхилення росту для даної статі та середнього хронологічного віку [J.M. Tanner, H. Goldstein, R.H. Whitehouse, 1970].

Для визначення кісткового віку використовували атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle [1993]. Статевий розвиток оцінювали за J.M. Tanner [1962]. У разі підозри на наявність хромосомної патології визначали статевий хроматин і каріотип.

Діагностика соматотропної недостатності ґрунтувалась на дослідженні фонового значення, піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (проби з інсуліном і клонідіном). Клінічними показаннями до проведення стимуляційних проб були: зниження швидкості лінійного росту (в середньому менше ніж 4 см на рік) та відставання в рості $\geq 1,5$ SDS від нормального значення росту для відповідного віку та статі, затримка

кісткового віку не менше ніж на 2 роки. За норму стимульованої секреції ГР при стандартних пробах вважали рівні 10 нг/мл та вище. Рівні ГР в плазмі крові (нг/мл) визначали хемілюмінесцентним методом на аналізаторі Immulite 2000 (США) за допомогою стандартної тест-системи GRN (Siemens, США).

Рівні ІФР-1 в плазмі крові визначали імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів IRMA IGF-1 (Immunotech® kit, Czech Republic).

Лабораторні дослідження виконували в акредитованих лабораторіях ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (сертифікат акредитації № 010185 від 06.12.2012, чинний до 28.11.2015) та радіоімунологічна група, сертифікат акредитації № ПТ 29/12 від 24.01.2012; чинний до 24.01.2015.

Вміст мікроелементів (цинку, селену, марганцю, хрому, міді) у волоссі визначали за допомогою рентгено-флуоресцентного спектрометра «ElvaX-med» (Україна) за методикою визначення масової частки хімічних елементів у волоссі (МВВ 081/12-450200), атестованою Українським Державним комітетом із стандартизації, метрології та сертифікації (Свідоцтво від 14.06.2007) і затвердженою Державною санітарно-епідеміологічною службою України (Постанова № 19 від 09.12.2008).

Вміст мікроелементів (цинку, селену, марганцю, хрому, міді) у плазмі крові визначали за допомогою рентгено-флуоресцентного спектрометра «ElvaX-med» (Україна) за методикою виконання вимірювань вмісту хімічних елементів у плазмі крові (МВВ 081/12-0468-07), атестованою Українським Державним комітетом із стандартизації, метрології та сертифікації (Свідоцтво від 12.10.2007) і затвердженою Державною санітарно-епідеміологічною службою України (Постанова № 8 від 05.10.2000).

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 $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ відмічали тенденцію до вірогідності. Для вивчення кореляційного зв'язку використовували метод прямої кореляції, знаходячи коефіцієнт кореляції (r) та коефіцієнт детермінації (D).

Результати досліджень та їх обговорення. Виконане клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 206 дітей з низькорослістю дозволило встановити наявність значних відхилень вмісту есенціальних мікроелементів в організмі таких пацієнтів. Серед усіх пацієнтів дефіцит ЕМ (рівень нижчий за нижню межу референтних значень) встановлено в плазмі крові та волоссі: цинку – у 63,10 % і 82,84 %, селену – у 69,42 % і 97,09 %, марганцю – у 25,73 % і 90,78 %, хрому – у 15,53 % і 96,60 %, міді – у 88,35 % і 93,69 % дітей відповідно.

Встановлено суттєве зниження рівня цинку в плазмі крові пацієнтів з низькорослістю всіх вікових груп у порівнянні з показниками в контрольній групі ($0,69 \pm 0,02$ мкг/мл та $1,06 \pm 0,03$ мкг/мл відповідно, $p < 0,001$) (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень цинку в плазмі крові у дітей з низькорослістю різних вікових груп (мкг/мл, $M \pm m$)

Групи обстежених	Віковий період, роки		
	Дошкільний вік (3-6 років); n=71	Молодший шкільний вік (7-11 років); n=96	Старший шкільний вік (12-18 років); n=73
Діти контрольної групи	$1,06 \pm 0,03$; (n=34)		
Діти контрольної групи різних вікових груп	$1,01 \pm 0,04$ (n=11)	$1,03 \pm 0,04$ (n=19)	$1,17 \pm 0,10$ (n=4)
Хлопчики контрольної групи	$1,04 \pm 0,05$; (n=22)		
Дівчатка контрольної групи	$1,04 \pm 0,04$; (n=12)		
Діти з низькорослістю	$0,69 \pm 0,02^*$; (n=206)		
Діти з низькорослістю різних вікових груп	$0,71 \pm 0,04^*$ (n=60)	$0,68 \pm 0,04^*$ (n=77)	$0,69 \pm 0,03^*$ (n=69)
Хлопчики з низькорослістю	$0,69 \pm 0,02^*$; (n=144)		
Хлопчики з низькорослістю різних вікових груп	$0,72 \pm 0,06^*$ (n=43)	$0,69 \pm 0,06^*$ (n=47)	$0,67 \pm 0,05^*$ (n=54)
Дівчатка з низькорослістю	$0,69 \pm 0,04^*$; (n=62)		
Дівчатка з низькорослістю різних вікових груп	$0,67 \pm 0,04^*$ (n=17)	$0,66 \pm 0,07^*$ (n=30)	$0,79 \pm 0,09^*$ (n=15)

Примітка.* – $p < 0,001$ – вірогідність змін показників у порівнянні з групою контролю.

Екстремально низький рівень цинку в плазмі крові ($< 0,4$ мкг/мл) спостерігали у 26,2 % дітей, тоді як у контрольній групі зниження рівня Zn відбувалося тільки у 3 дітей (8,8 %), а екстремально низьких показників не зафіксовано. У кожного п'ятого пацієнта дошкільного віку визначали екстремально низькі показники цинку в плазмі крові (19,67 %). Суттєвих відмінностей в залежності від статі пацієнтів не виявлено – показники Zn в плазмі крові як у хлопчиків, так і у дівчаток були вірогідно нижчими, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$, табл. 2).

При аналізі рівня Zn в залежності від нозології виявлено що повна СН супроводжується суттєвим зниженням рівня Zn в плазмі крові у порівнянні з контрольними показниками ($0,68 \pm 0,05$ мкг/мл та $1,06 \pm 0,03$ мкг/мл відповідно, $p < 0,001$) (табл. 3). Серед 66 пацієнтів у 46 осіб (69,70 %) встановлено наявність цинк-дефіцитного стану, з них – у 14 дітей (30,43 %) спостерігали екстремально низький рівень цинку. Не виявлено суттєвої різниці між показниками Zn в крові у хлопчиків і дівчаток ($0,65 \pm 0,10$ мкг/мл та $0,68 \pm 0,05$ мкг/мл відповідно, $p > 0,1$).

**Рівень цинку в плазмі крові у дітей з низькорослістю
в залежності від нозології та статі (мкг/мл)**

Групи обстежених	Нозологічні групи, M±m, n					
	I група	II група	III група	IV група	V група	Контрольна група
Всі обстежені діти	0,68±0,05* (n=66)	0,68±0,07* (n=36)	0,57±0,04* (n=29)	0,75±0,03* (n=66)	1,14±0,10 (n=9)	1,06±0,03 (n=34)
Хлопчики	0,68±0,05** (n=54)	0,70±0,08** (n=26)	0,54±0,09** (n=21)	0,76±0,05** (n=41)	0,85±0,20 (n=2)	1,04±0,05 (n=22)
Дівчатка	0,65±0,10*** (n=12)	0,61±0,10** (n=10)	0,65±0,20° (n=8)	0,73±0,03** (n=25)	0,82±0,10 (n=7)	1,04±0,04 (n=12)

Примітки:

* – $p < 0,001$ – вірогідність змін показників у порівнянні з групою контролю;

** – $p < 0,001$ – вірогідність змін показників у хлопчиків та дівчаток у порівнянні з відповідною групою контролю;

*** – $p < 0,002$ – вірогідність змін показників у дівчаток у порівнянні з відповідною групою контролю;

° – $0,05 < p < 0,1$ – вірогідність змін показників у дівчаток у порівнянні з відповідною групою контролю.

При частковій СН середній рівень цинку в плазмі крові становив $0,68 \pm 0,07$ мкг/мл, що вірогідно нижче показників у контрольній групі ($p < 0,001$). Дефіцит Zn встановлено у 26 дітей (72,22 %), з них у 9 дітей (25,0 %) спостерігали екстремально низький рівень біометалу. Середній рівень Zn в плазмі крові у хлопчиків з частковою СН вірогідно не відрізнявся від рівня у дівчаток. Однак, як при повній, так і при частковій СН спостерігали вірогідну різницю у порівнянні з групою контролю показників рівня Zn окремо, у хлопчиків і дівчаток. При повній СН дефіцит цинку виявлено у 34 хлопчиків (62,96 %), екстремально низький рівень Zn – у 13 дітей (24,07 %) з них; при частковій СН – у 18 хлопчиків (69,23 %), екстремально низький рівень – у 6 дітей (23,08 %) з них. Серед дівчаток з повною СН дефіцит цинку встановлено у 10 дітей (83,33 %), а наднизький рівень – тільки у 1 дівчинки (8,33 %); при частковій СН дефіцит Zn встановлено у 8 дівчаток (80,0 %), у трьох з них – екстремально низький рівень.

У пацієнтів із СБНГР середній рівень цинку становив $0,57 \pm 0,04$ мкг/мл, що достовірно нижче, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$), без суттєвої різниці між показниками у хлопчиків і дівчаток ($0,65 \pm 0,20$ мкг/мл та $0,54 \pm 0,09$ мкг/мл відповідно, $p > 0,1$). Дефіцит Zn

виявили в 20 дітей (68,97 %), з них – 14 хлопчиків мали вірогідне зниження його рівня у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). У 6 дівчаток встановлено тенденцію до зниження цього показника ($0,05 < p < 0,1$). Екстремально низький рівень Zn встановлено у 12 осіб із 20 (60,0 %) пацієнтів з цинк-дефіцитним станом (табл. 3, 4).

Цинк-дефіцитний стан також встановлено у 35 дітей (53,03 %) з сімейно-конституціональною низькорослістю ($0,75 \pm 0,03$ мкг/мл, $p < 0,001$). Тільки у одного хлопчика спостерігали екстремально низький рівень Zn в плазмі крові. Показники рівнів цинку в плазмі крові у хлопчиків і дівчаток суттєво не відрізнялися ($0,76 \pm 0,05$ мкг/мл та $0,73 \pm 0,03$ мкг/мл відповідно (табл. 3, 4). Вірогідну різницю показників рівня цинку спостерігали в порівнянні з групою контролю окремо у хлопчиків і дівчаток. Тільки у двох дівчаток з синдромом Шерешевського-Тернера встановлено тенденцію до зниження рівня цинку в плазмі крові у порівнянні з контрольними показниками ($0,05 < p < 0,1$; табл. 3).

Таблиця 4

Наявність дефіциту цинку в плазмі крові у дітей з різними видами низькорослості (%)

№ з/п	Група	Наявність дефіциту цинку, (хлопчики/дівчатка)	Частота екстремально низького рівня цинку, (хлопчики/дівчатка)
1	I (повна СН), n=66	69,7 (62,96 / 83,33)	30,43 (24,07 / 8,33)
2	II (часткова СН), n=36	72,22 (69,23 / 80,0)	25,0 (23,08 / 30,0)
3	III (синдром біологічно неактивного ГР), n=29	68,97 (66,67 / 75,0)	41,38 (38,10 / 37,5)
4	IV (сімейно-конституціональна низькорослість), n=66	53,03 (51,22 / 56,0)	1,52 (2,44 / -)
5	V (генетично-детермінована низькорослість), n=9	22,2 (- / 28,57)	- (-/-)
6	Група контролю, n=34	8,8 (9,09 / -)	- (-/-)

У дітей з низькорослістю відставання в рості різного ступеня супроводжувалось вірогідно низьким вмістом Zn в плазмі крові, найменші значення рівня цинку спостерігали при відставанні в рості >3 SD ($0,65 \pm 0,03$ мкг/мл). Відставання в рості >3 SD супроводжувалось вірогідно нижчим вмістом цинку у волоссі пацієнтів ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками Zn у пацієнтів з низькорослістю від мінус 0,5 SD до мінус 2,99 SD. Встановлено суттєве зниження ($p < 0,001$) середнього вмісту Zn у волоссі всіх дітей з низькорослістю в порівнянні з показниками контрольної групи; вірогідне зниження рівня Zn у волоссі спостерігали у дітей з низькорослістю дошкільного віку (3-6 роки), у дітей старшого шкільного віку (12-17 роки) вміст цинку у волоссі мав тенденцію до зниження ($0,05 < p < 0,1$).

Таким чином, найчастіше дефіцит цинку спостерігали за низькорослістю, асоційованою з порушеннями в системі ГР/ІФР-1, що можна пояснити тісним взаємозв'язком цинку та ростовими факторами, участю цинку в синтезі та секреції гормону росту [King J.C., 2016].

На тлі високої частоти дефіциту селену у дітей з низькорослістю встановлено вірогідне зниження рівня Se в плазмі крові у дітей дошкільного віку (3-6 років), старшого шкільного віку (12-17 років) та у хлопчиків з низькорослістю на відміну від дівчаток. Найсуттєвіші зміни показників Se в плазмі крові встановлено у хлопчиків із частковою та повною СН ($p < 0,05$) та у дівчаток – з частковою СН ($0,05 < p < 0,1$). В цілому, у 72,0-75,0 % пацієнтів із СН виявлено Se-дефіцитний стан за показниками плазми крові. Встановлено вірогідне зниження показників вмісту селену в плазмі крові у дітей з низькорослістю різного ступеня відставання в усіх групах.

Серед пацієнтів усіх груп із низькорослістю дефіцит марганцю в плазмі крові найчастіше спостерігали у дітей із СБНГР (37,93 %) без гендерних відмінностей. Вірогідне зниження рівня Mn виявлено в плазмі крові дітей з низькорослістю старшого шкільного віку в порівнянні з групою контролю ($0,05 \pm 0,002$ мкг/мл та $0,09 \pm 0,003$ мкг/мл відповідно, $p < 0,05$); у дітей молодшого шкільного віку цей показник мав тенденцію до зниження ($0,05 < p < 0,1$). У дітей з повною або частковою СН виявлено вірогідне зниження вмісту марганцю в плазмі крові як у хлопчиків, так і у дівчаток. Вірогідне зниження показників вмісту Mn в плазмі крові у дітей з низькорослістю асоціювалось із найбільшим ступенем відставання в рості – більше ніж мінус 2SD. Однак, вірогідного зниження рівня марганцю у волоссі дітей з низькорослістю не спостерігали ні в залежності від віку, ні від статі, порівняно із відповідною контрольною групою ($p > 0,1$). Також не спостерігали вірогідного зниження марганцю у волоссі всіх дітей із різними видами затримки росту.

Суттєве зниження вмісту хрому встановлено в плазмі крові дітей з низькорослістю ($0,05 \pm 0,001$ мкг/мл). Значне зниження спостерігали в плазмі крові у дітей дошкільного віку та молодшого шкільного віку ($0,05 \pm 0,002$ мкг/мл) у порівнянні з показниками групи контролю ($0,07 \pm 0,003$ мкг/мл в плазмі крові, $p < 0,05$). Дефіцит Cr в крові був характерним для пацієнтів із низькорослістю незалежно від ступеня відставання в рості ($p < 0,05$). Найчастіше дефіцит Cr в плазмі крові спостерігали у дітей із повною СН та синдромом біологічно неактивного гормону росту (18,18 % та 17,24 % відповідно). Вірогідне зниження вмісту Cr в плазмі крові як у хлопчиків, так і у дівчаток (окрім дівчаток із СБНГР) виявлено при СН та сімейно-конституціональній низькорослістю. Вірогідне зниження вмісту хрому встановлено у волоссі дівчаток з повною СН.

Виявлено вірогідне зниження рівня міді в плазмі крові у дітей з низькорослістю всіх вікових груп, переважно у хлопчиків. Суттєве зниження вмісту Cu в плазмі крові встановлено у пацієнтів із повною СН, СБНГР та сімейно-конституціональною низькорослістю. Вірогідне

зниження вмісту міді виявлено в волоссі у дітей старшого шкільного віку та у пацієнтів із СБНГР ($p < 0,05$). Тенденцію до зниження показників Cu в волоссі встановлено у хлопчиків з низькорослістю та у дітей з повною СН ($0,05 < p < 0,1$). Вірогідне зниження рівня Cu в плазмі крові встановлено при відставанні в рості більше ніж мінус 2 SD, а найменший вміст міді у волоссі спостерігали в групі дітей з відставанням в зрості більше ніж мінус 3 SD у порівнянні з показниками в групі контролю.

Пацієнтам з повною і частковою соматотропною недостатністю та СБНГР (101 хлопчик, 30 дівчаток) був призначений препарат рГР в дозі 0,033 мг/кг щоденно підшкірно, який вони регулярно отримували протягом 6 міс. На період терапії діти були розподілені на дві групи: група А – 58 дітей з низькорослістю, які знаходились на монотерапії рГР; група В – 73 дітей із дефіцитом цинку, які отримували комбіновану терапію рГР + препарат цинку сульфату 124 мг (45 мг Zn^{2+}) у віковій дозі (табл. 5).

Таблиця 5

Показники ефективності лікування хворих на соматотропну недостатність (M±m)

Показник	Перед лікуванням, n=131	Після лікування, через 6 міс	
		Група А, n=58	Група В, n=73
Ріст, см	117,89±1,45	122,68±1,79*	125,38±1,87*
ІМТ, кг/м ²	16,93±0,24	17,68±0,32	16,66±0,34
КВ, роки	6,83±0,21	7,45±0,20*	7,67±0,29*
Відставання КВ, роки	2,54±0,07	2,07±0,08*	1,68±0,09**
ШР, см	3,11±0,07	5,38±0,04*	6,08±0,04**
SDS росту	-2,88±0,09	-2,27±0,09*	-1,54±0,09**

Примітки:

* – $p < 0,05$ – вірогідна різниця змін показників перед та після лікування;

** – $p < 0,05$ – вірогідна різниця змін показників між групами А та В.

На тлі лікування всі діти з соматотропною недостатністю показали вірогідну прибавку у рості в обох групах і вірогідне збільшення КВ. Комбіноване лікування з додаванням препарату цинку сприяє суттєвому прискоренню ШР та вірогідному збільшенню SDS росту. Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень [Varea A. et al., 2011; Hamza R.T. et al., 2012], які встановили, що дієта, збагачена цинком, прискорює ріст і розвиток дітей. Також є відомості про ефективність спеціального харчування, до складу якого включено цинк, навіть за відсутності лікування рГР [Zadic Z. et al., 2010].

Пацієнти з сімейно-конституціональною низькорослістю (n=66) також були розподілені на дві групи в залежності від отриманого

лікування: група А (n=30, 21 хлопчик і 9 дівчаток), пацієнти якої отримували тільки вітамінотерапію; група В (n=36, 20 хлопчиків і 16 дівчаток) – діти з дефіцитом цинку, які отримували вітамінотерапію та препарат цинку сульфату 124 мг (45 мг Zn²⁺) у віковій дозі (табл. 6).

Таблиця 6

Показники ефективності лікування хворих на сімейно-конституціональну низькорослість (M±m)

Показник	Перед лікуванням, n=66	Після лікування, через 6 міс	
		Група А, n=30	Група В, n=36
Ріст, см	123,88±1,29	133,10±1,12*	134,18±1,11*
ІМТ, кг/м ²	15,85±0,30	16,08±0,41	16,11±0,25
КВ, роки	8,20±0,31	9,33±0,30*	9,30±0,30*
Відставання КВ, роки	1,77±0,15	1,54±0,12	1,26±0,13**
ШР, см	4,64±0,17	5,35±0,14*	6,16±0,11**
SDS росту	-2,17±0,08	-1,65±0,09*	-1,22±0,08**

Примітки:

* – p<0,05 – вірогідна різниця змін показників перед та після лікування;

° – p<0,05 – вірогідна різниця показників між групами А та В.

Всі діти з сімейно-конституціональною низькорослістю показали вірогідну прибавку у рості та прискорення КВ в обох групах порівняно з показниками росту перед призначенням лікування. В той же час, терапія з включенням препарату цинку призводила до вірогідного прискорення ШР та збільшення SDS росту як у порівнянні з показниками до лікування, так і в порівнянні з такими показниками у дітей, які отримували тільки вітамінотерапію (p<0,05). Відставання КВ вірогідно зменшилось саме в групі дітей, які отримували комплексну терапію. ІМТ на тлі лікування суттєво не змінився.

Таким чином, додавання препарату цинку до комплексної терапії пацієнтів з низькорослістю, зумовленою соматотропною недостатністю або сімейно-конституціональними чинниками, сприяє вірогідній прибавці в рості, зростанню КВ, значному прискоренню швидкості росту, вірогідному збільшенню SDS росту та рівня ІФР-1 у крові (табл. 6, табл. 8).

Оскільки ІФР-1 відіграє важливішу роль у патогенезі низькорослості та є одним із головних маркерів діагностики низькорослості та критерієм адекватності лікування [Wit J.M. et al., 2011], в роботі вивчено та проаналізовано його рівень у плазмі крові перед початком лікування (табл. 7) та через 6 міс після лікування у всіх обстежених дітей з низькорослістю (табл. 9).

Середній рівень ІФР-1 в сироватці крові у дітей з низькорослістю вірогідно нижчий, ніж у контрольній групі (табл. 7). Рівень ІФР-1 у хлопчиків з низькорослістю був вірогідно нижчим, ніж у хлопчиків контрольної групи та вірогідно нижчим у порівнянні з дівчатками з низькорослістю. У дівчаток також спостерігали вірогідну різницю у рівнях ІФР-1 порівняно з показниками в групі контролю (табл. 7).

Таблиця 7

Показники ІФР-1 в плазмі крові та SDS ІФР-1 у дітей з низькорослістю перед лікуванням, M±m

Групи обстежених	Рівень ІФР-1 у плазмі крові, нг/мл	SDS ІФР-1
Діти з низькорослістю, (n=206)	152,58±8,41 [*]	-1,15±0,05
Хлопчики з низькорослістю, (n=144)	142,16±9,41 ^{*°}	-1,13±0,06
Дівчатка з низькорослістю, (n=62)	168,87±8,48 ^{**}	-1,18±0,09
Діти контрольної групи, (n=34)	202,85±13,78	-
Хлопчики контрольної групи, (n=22)	193,86±16,51	-
Дівчатка контрольної групи, (n=12)	219,32±18,84	-

Примітки:

* – $p < 0,01$ – вірогідна різниця показників ІФР-1 порівняно з групою контролю;

** – $p < 0,05$ – вірогідна різниця показників ІФР-1 порівняно з групою контролю;

° – $p < 0,05$ – вірогідна різниця показників ІФР-1 у хлопчиків і дівчаток.

Для уточнення змін ІФР-1 в плазмі крові проаналізовано рівень його при різних видах низькорослості (табл. 8). Повна та часткова СН супроводжувалась суттєвим зниженням середнього рівня ІФР-1 у плазмі крові в порівнянні з показниками в контрольній групі ($p < 0,001$), вірогідної різниці між показниками ІФР-1 у хлопчиків і дівчаток виявлено не було. Середнє відхилення ІФР-1 складало мінус 1,65±0,09 SDS при повній СН та мінус 0,97±0,11 SDS при частковій СН.

У пацієнтів із СБНГР середні показники рівня ІФР-1, а також рівень ІФР-1 у хлопчиків і дівчаток були найнижчими серед усіх груп, і вірогідно нижчими, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Крім того, показники ІФР-1 у дівчаток були вірогідно нижчими, ніж у хлопчиків (табл. 8).

В групі дітей з сімейно-конституціональною низькорослістю середні показники ІФР-1, а також рівень ІФР-1 у хлопчиків не мали вірогідної різниці з групою контролю. У дівчаток рівень ІФР-1 перевищував показники в групі контролю. Показники ІФР-1 у дівчаток були вірогідно вищими, ніж у хлопчиків (360,34±31,15 нг/мл та 219,57±12,66 нг/мл відповідно; $p < 0,001$); середнє відхилення ІФР-1 складало мінус 0,52±0,09 SDS (табл. 8).

У дітей з генетично-детермінованою низькорослістю виявлено тенденцію до зниження середнього рівня ІФР-1 у плазмі крові в порівнянні з контрольною групою ($0,05 < p < 0,1$) без суттєвої різниці між хлопчиками та дівчатками. Однак, у дівчаток показники ІФР-1 в плазмі крові були нижчими, ніж у дівчаток контрольної групи з тенденцією до вірогідності ($0,05 < p < 0,1$; табл. 8).

Таблиця 8

Рівень ІФР-1 та SDS ІФР-1 в плазмі крові у дітей з низькорослістю в залежності від нозології та статі

Нозологічна група	Кількість хворих (х/д)	Рівень ІФР-1 в плазмі крові, М±m, нг/мл/ SDS ІФР-1		
		Середній по групі	Хлопчики	Дівчатка
I група (повна СН)	66 (54/12)	100,57±7,87* / -1,65±0,09	101,69±8,98* / -1,61±0,08	95,50±26,12* / -1,81±0,30
II група (часткова СН)	36 (26/10)	141,48±10,63* / -0,97±0,11	137,14±15,50** /- 0,87±0,12	152,77±25,28*** /-1,22±0,28
III група (СБНГР)	29 (21/8)	83,70±9,85* / -1,61±0,13	96,97±12,66** / -1,50±0,16	48,86±11,28* /-1,90±0,18
IV група (сімейно-конституціональна низькорослість)	66 (41/25)	235,03±17,13 / -0,52±0,09	219,57±20,13/ -0,53 ±0,12	360,34±31,15* /- 0,50±0,07
V група (генетично-детермінована низькорослість)	9 (2/7)	141,54±32,81° / -1,31±0,19	188,58±33,40 / -	128,10±41,67° / -1,69±0,24
Контрольна група	34 (22/12)	202,85±13,78	193,86±16,51	219,32±18,84

Примітки:

* – $p < 0,001$ – вірогідна різниця показників ІФР-1 порівняно з відповідною групою контролю;

** – $p < 0,02$ – вірогідна різниця показників ІФР-1 порівняно з відповідною групою контролю;

*** – $p < 0,05$ – вірогідна різниця показників ІФР-1 порівняно з відповідною групою контролю;

° – $0,05 < p < 0,1$ – вірогідна різниця показників ІФР-1 порівняно з відповідною групою контролю.

Через 6 міс після початку лікування рГР виявлено вірогідне зростання рівня ІФР-1 в плазмі крові – як у групі дітей, які отримували монотерапію рГР (група А), так і в дітей, які отримували комбіновану терапію (рГР + препарат цинку, група В). Однак, при комбінованій терапії діти з СН показали вірогідно більше зростання рівня ІФР-1 у порівнянні з пацієнтами, які отримували монотерапію рГР (табл. 9).

Показники ІФР-1 у пацієнтів з соматотропною недостатністю в динаміці лікування, (нг/мл, M±m)

Показник	Перед лікуванням, n=131	Після лікування	
		Група А, n=58	Група В, n=73
ІФР-1	109,48±5,38	171,16±8,63*	206,98±9,32**
SDS ІФР-1	-1,45±0,06	-1,11±0,06*	-0,94±0,06**

Примітки:

* – $p < 0,001$ – вірогідна різниця показників перед і після лікування;

** – $p < 0,05$ – вірогідна різниця показників між групами А та В.

Виявлено вірогідно слабкий кореляційний зв'язок між показниками ІФР-1 та середнім рівнем цинку у плазмі крові та волоссі дітей з низькорослістю в цілому по групі. Однак, за наявності СН спостерігався вірогідний сильний кореляційний зв'язок між показниками ІФР-1 та цинку в плазмі крові та вірогідний середній кореляційний зв'язок у волоссі (рис).

У дітей із СБНГР у волоссі та плазмі крові виявлено вірогідний середній кореляційний зв'язок між показниками ІФР-1 та рівнем цинку. При сімейно-конституціональній формі низькорослості кореляційний зв'язок між показниками Zn та ІФР-1 вірогідно слабкий як у волоссі, так і в плазмі крові, у пацієнтів V групи вірогідного кореляційного зв'язку між показниками ІФР-1 та Zn не виявлено.

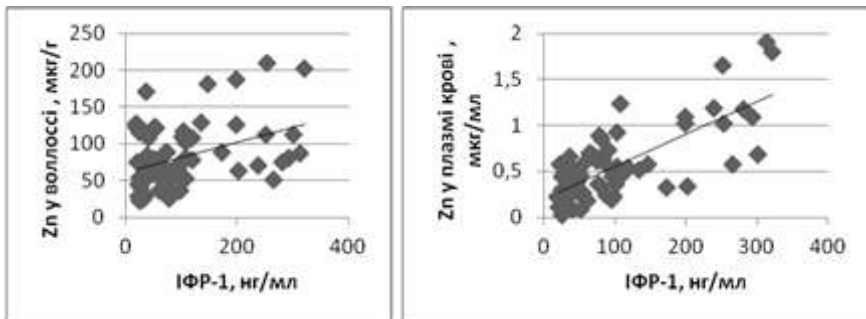


Рис. Кореляційний зв'язок між рівнями ІФР-1 в плазмі крові та цинку у волоссі та плазмі крові у пацієнтів з низькорослістю внаслідок соматотропної недостатності.

Кореляційного зв'язку між показниками ІФР-1 та селену, марганцю, хрому, міді в плазмі крові та волоссі дітей з низькорослістю не було виявлено.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі надано нове вирішення актуального питання дитячої ендокринології – підвищення ефективності лікування дітей з низькорослістю. На підставі вивчення характеру змін показників вмісту мікроелементів у плазмі крові та волоссі (Zn, Se, Mn, Cr, Cu), а також стану системи гормон росту/інсуліноподібні фактори росту в залежності від форми низькорослості, віку та статі пацієнта обґрунтовано включення до комплексної терапії препаратів, що містять цинк.

1. Для пацієнтів з повною та частковою соматотропною недостатністю, синдромом біологічно неактивного гормону росту та сімейно-конституціональною низькорослістю характерним є суттєве зниження вмісту цинку в плазмі крові та волоссі дітей. У дітей з соматотропною недостатністю встановлено вірогідне зниження вмісту селену, марганцю, хрому, міді в плазмі крові, а у пацієнтів з синдромом біологічно неактивного гормону росту – зниження вмісту селену, хрому, міді.

2. Суттєве зниження рівня цинку в плазмі крові супроводжувалось вірогідним зниженням рівня селену та хрому у дітей дошкільного віку (3-6 років), хрому – у дітей молодшого шкільного віку (7-11 років), а селену й марганцю – у дітей старшого шкільного віку (12-18 років). У дітей дошкільного та молодшого шкільного віку мало місце значне зниження вмісту цинку у волоссі, а у підлітків – вірогідне зниження рівня міді у волоссі.

3. У пацієнтів з низькорослістю встановлено суттєве зниження цинку, марганцю та хрому в плазмі крові незалежно від статі. У хлопчиків встановлено наявність низького вмісту селену та міді в плазмі крові. Зниження вмісту цинку у волоссі у дівчаток асоціювалось із суттєвим зниженням вмісту хрому.

4. Найменший середній рівень цинку та міді у волоссі спостерігався у дітей з найбільшим відставанням в рості (від мінус 3,0 до мінус 6,1 SDS). Вірогідне зниження показників вмісту марганцю та міді в плазмі крові в порівнянні з контролем у дітей з низькорослістю асоціювалось зі ступенем відставання в рості більше, ніж мінус 2 SDS, а цинку – мінус 3 SDS. Вміст селену та хрому в плазмі крові не залежав від ступеня відставання в рості. При соматотропній недостатності найменший середній рівень цинку у волоссі спостерігався у дітей з найбільшим відставанням у рості (від мінус 3,0 до мінус 6,1 SDS).

5. Між показниками ІФР-1 та цинку у плазмі крові в групі дітей з низькорослістю, зумовленою соматотропною недостатністю (повною або частковою) встановлено вірогідно сильний кореляційний зв'язок. У волоссі виявлений вірогідний середній кореляційний зв'язок між цими показниками. В плазмі крові дітей з синдромом біологічно неактивного гормону росту встановлено вірогідний середній кореляційний зв'язок між показниками ІФР-1 та рівнем цинку в плазмі крові. Між показниками ІФР-1

в плазмі крові та селену, марганцю, хрому, міді в плазмі крові та волоссі дітей з низькорослістю кореляційного зв'язку виявлено не було.

6. Застосування препаратів цинку в комплексній терапії дітей з низькорослістю, зумовленою соматотропною недостатністю, та з сімейно-конституціональною формою затримки росту, сприяє вірогідному прискоренню швидкості росту, зменшенню ступеня відставання росту та кісткового віку. Поліпшення показників росту асоціюється з вірогідним збільшенням рівня ІФР-1 в плазмі крові.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В комплекс обстеження дітей з низькорослістю доцільно включати визначення рівнів есенціальних мікроелементів, в першу чергу – цинку, селену, хрому, марганцю, міді (в плазмі крові, волоссі).

2. При виявленні знижених рівнів есенціальних мікроелементів дітям з низькорослістю та ознаками порушення функції системи гормон росту/ростові фактори (повна та часткова соматотропна недостатність, сімейно-конституціональна низькорослість, синдром біологічно неактивного гормону росту) рекомендовано призначати комбіноване лікування препаратами гормону росту та препаратами цинку. Препарати цинку рекомендовано призначати протягом всього терміну терапії препаратами рГР.

3. Включення до комплексної терапії препаратів, що містять цинк (цинк-сульфат) рекомендовано дітям незалежно від віку, статі та ступеня відставання в рості. Рекомендовані дози цинк-сульфату становлять: для дітей від 4 до 10 років – 124 мг/добу, від 10 до 18 років – 248-372 мг/добу. Доза препаратів рГР при цьому повинна становити 25-30 мкг/кг/добу.

4. При визначенні наявності дефіциту есенціального мікроелементу у пацієнта з низькорослістю рекомендовано розширення дієти за рахунок включення харчових продуктів, збагачених цим мікроелементом, або призначення відповідних препаратів.

5. В разі встановлення суттєвого зниження вмісту есенціальних мікроелементів у значної кількості практично здорових дітей, які не мають порушення росту, доцільно здійснити пілотні дослідження в регіонах для виявлення реального стану поширеності дефіциту есенціальних мікроелементів і причин його виникнення серед дитячого населення України.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Большова О. В. Цинк і його значення для росту та статевого розвитку дітей / О. В. Большова, **В. Г. Пахомова** // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2011. – № 3 (36). – С. 77–82. (*).

2. Большова О. В. Застосування препарату Цинкіт у комплексному лікуванні хворих на низькорослість / О. В. Большова, **В. Г. Пахомова** // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. – № 1 (49). – С. 81–84. (**).

3. Большова О. В. Вміст цинку в організмі дітей та підлітків із соматотропною недостатністю / О. В. Большова, **В. Г. Пахомова**, Н. А. Спринчук // Лікарська справа. – 2013. – № 5. – С. 70–75. (**).

4. Большова О. В. Вміст есенціальних мікроелементів у волоссі дітей з низькорослістю внаслідок соматотропної недостатності / О. В. Большова, **В. Г. Пахомова** // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – № 4/3 (21). – С. 58–64. (***)

5. Большова О. В. Вміст інсуліноподібного фактора росту 1 та есенціальних мікроелементів у плазмі крові в дітей із різними формами низькорослості / О. В. Большова, **В. Г. Пахомова** // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – № 3 (75). – С. 70–75. (***)

6. Большова О. В. Вміст есенціальних мікроелементів в організмі дітей з відставанням у зрості в залежності від ступеня низькорослості / О. В. Большова, **В. Г. Пахомова** // ScienceRise: Medical Science – 2016. – № 6 (2). – С. 50–56. (***)

7. **Пахомова В. Г.** Вміст деяких есенціальних мікроелементів (цинку, хрому, марганцю) у дітей та підлітків із соматотропною недостатністю / **В. Г. Пахомова** // Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали ІХ наук.-практ. конф. (Харків, 27-28 жовтня 2011 р.). – Харків, 2011. – С. 73–74. (***)

8. **Пахомова В. Г.** Цинк і його значення для росту та статевого розвитку дітей / **В. Г. Пахомова** // Актуальні проблеми педіатрії: матеріали VII конгресу педіатрів України (Київ, 11-13 жовтня 2011 р.). // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 4 (446). – С. 120–121. (***)

9. **Пахомова В. Г.** Вплив дефіциту цинку на ріст дітей із конституціональною низькорослістю / **В. Г. Пахомова** // II конгрес Асоціації ендокринологів України: тези доповідей (Київ, 18-19 квітня 2012 р.) // Ендокринологія. – 2012. – Додаток 1, Т. 17, № 1. – С. 87–88. (***)

10. **Пахомова В. Г.** Дефіцит цинку в дітей із затримкою статевого розвитку та низькорослістю / **В. Г. Пахомова** // Фізіологія і патологія становлення репродуктивної системи: тези доповідей наук. симпозиуму (Харків, 22 травня 2013 р.) // Український журнал дитячої ендокринології. – 2013. – № 2. – С. 60–61. (***)

11. **Пахомова В. Г.** Вміст цинку в організмі дітей з соматотропною недостатністю / **В. Г. Пахомова** // Актуальні проблеми педіатрії: тези доповідей ІХ конгресу педіатрів України (Київ, 8-10 жовтня 2013 р.). – Київ, 2013. – С. 56–57. (***)

12. **Пахомова В. Г.** Вміст селену в організмі дітей з соматотропною недостатністю / **В. Г. Пахомова** // VIII з'їзд Асоціації ендокринологів

України: тези доповідей (Київ, 20-22 жовтня 2014 р.) // Ендокринологія. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 334. (***)

13. **Пахомова В. Г.** Вміст цинку та інсуліноподібного фактору росту-1 в організмі дітей із соматотропною недостатністю до та на тлі лікування препаратами гормону росту та препаратами цинку / **В. Г. Пахомова** // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології. П'ятнадцяті Данилевські читання: матеріали наук.-практ. конф. (Харків, 10-11 березня 2016 р.). – Харків, 2016. – С. 102–103. (***)

14. Пат. 71055 UA, МПК А61К 38/27, А61К 33/30 (2006.01). Спосіб лікування затримки росту у дітей з соматотропною недостатністю / Большова О. В., **Пахомова В. Г.**; заявник і патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». № у 2012 02670; заявл. 05.03.12; опубл. 25.06.12, Бюл. № 12. (**)

15. Пат. 72818 UA, МПК А61К 33/30, А61К 31/07, А61Р 3/00 (2006.01). Спосіб корекції сімейно-конституціональної затримки росту у дітей / **Пахомова В. Г.**, Большова О. В.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». № у 2012 02671; заявл. 05.03.12; опубл. 27.08.12, Бюл. № 16. (**)

16. Большова О. В., Спринчук Н. А., Вишневська О. А., Самсон О. Я., Музь В. А., **Пахомова В. Г.**, Лукашук І. В., Ткачева Т. О. Затримка росту у дітей: діагностика, лікування, прогнозування ростової відповіді на лікування рекомбінантним гормоном росту: методичні рекомендації. – Київ, 2012. – 34 с. (*)

17. Большова О. В. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я: Корекція затримки росту у дітей з соматотропною недостатністю / О. В. Большова, **В. Г. Пахомова**. – Київ, 2014. – 2 с. (**)

18. Большова О. В. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я: Корекція затримки статевого розвитку та сімейно-конституціональної низькоростлості у дітей / О. В. Большова, **В. Г. Пахомова**. – Київ, 2014. – 2 с. (**)

19. Большова О. В. Нововведення: Корекція затримки росту у дітей із соматотропною недостатністю (СН), Большова О. В., **Пахомова В. Г.** (КПКВ 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 обстежуваних дітей та підлітків та їх обговорення;

(**) ключова участь у зборі даних, статистичному їх аналізі та обговоренні;

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

АНОТАЦІЯ

Пахомова В.Г. Вміст мікроелементів при різних формах затримки росту та шляхи корекції виявлених порушень. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2016.

Вивчено вміст есенціальних мікроелементів в плазмі крові та волоссі, ауксологічні та гормональні показники у дітей та підлітків з різними формами низькорослості. Серед усіх пацієнтів дефіцит ЕМ (рівень нижчий за нижню межу референтних значень) встановлено в плазмі крові та волоссі: цинку – у 63,10 % і 82,84 %, селену – у 69,42 % і 97,09 %, марганцю – у 25,73 % і 90,78 %, хрому – у 15,53 % і 96,60 %, міді – у 88,35 % і 93,69 % дітей відповідно. Екстремально низький рівень цинку в плазмі крові виявлений у 26,20 % пацієнтів незалежно від типу низькорослості. Вірогідно сильний/середній кореляційний зв'язок спостерігався між показниками ІФР-1 та цинку у плазмі крові/волоссі у дітей з соматотропною недостатністю, відповідно. У дітей з синдромом біологічно неактивного гормону росту встановлено вірогідний середній кореляційний зв'язок між показниками ІФР-1 та рівнем цинку, а при сімейно-конституціональній низькорослості – вірогідно слабкий як у волоссі, так і у плазмі крові. Застосування препаратів цинку в комплексній терапії дітей з низькорослістю, зумовленою соматотропною недостатністю, та з сімейно-конституціональною формою затримки росту, сприяє вірогідному прискоренню швидкості росту, зменшенню ступеня відставання росту та кісткового віку й асоціюється з суттєвим збільшенням рівня ІФР-1 в плазмі крові.

Ключові слова: діти, підлітки, низькорослість, есенціальні мікроелементи, інсуліноподібний фактор росту-1, корекція затримки росту.

АННОТАЦИЯ

Пахомова В. Г. Содержание микроэлементов при различных формах задержки роста и пути коррекции выявленных нарушений. – 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, 2016.

Диссертация посвящена изучению содержания эссенциальных микроэлементов в плазме крови и волосах пациентов при различных формах задержки роста и оптимизации методов коррекции выявленных нарушений.

В работе представлены результаты исследований 206 детей и подростков (144 мальчика), средний возраст которых $10,06 \pm 0,2$ года. Среди всех пациентов дефицит эссенциальных микроэлементов (уровень ниже

нижней границы референтных значений) установлено в плазме крови и волосах: цинка – в 63,10 % и 82,84 %, селена – в 69,42 % и 97,09 %, марганца – в 25,73 % и 90,78 %, хрома – в 15,53 % и 96,60 %, меди – в 88,35 % и 93,69 % детей, соответственно. Экстремально низкий уровень цинка в плазме крови выявлен у 26,20 % пациентов независимо от типа низкорослости. В отдельных случаях наблюдались повышенные уровни цинка (15 детей, 7,28 %) и марганца (2 детей, 0,97 %). Низкорослость на фоне соматотропной недостаточности ассоциируется с достоверным снижением в плазме крови уровней цинка ($0,68 \pm 0,05$ мкг/мл, $p < 0,001$) селена ($0,05 \pm 0,01$ мкг/мл, $p < 0,005$), марганца ($0,05 \pm 0,005$ мкг/мл, $p < 0,001$), хрома ($0,05 \pm 0,002$ мкг/мл, $p < 0,001$) и меди при полной соматотропной недостаточности ($p < 0,001$).

При семейно-конституциональной низкорослости выявлен дефицит в плазме крови цинка ($0,75 \pm 0,03$ мкг/мл, $p < 0,001$), хрома ($0,05 \pm 0,002$ мкг/мл, $p < 0,001$) и меди ($0,05 \pm 0,002$ мкг/мл, $p < 0,001$). У пациентов с синдромом биологически-неактивного гормона роста, кроме того, был достоверно снижен уровень селена в крови.

Существенное снижение содержания цинка в волосах пациентов выявлено при соматотропной недостаточности, синдроме биологически-неактивного гормона роста и семейно-конституциональной низкорослости ($78,50 \pm 4,31$ мкг/г, $p < 0,001$; $183,94 \pm 4,89$ мкг/г, $p < 0,001$; $76,53 \pm 6,96$ мкг/г, $p < 0,001$; $97,48 \pm 8,87$ мкг/г, $p < 0,001$ соответственно). Наименьший ($p < 0,05$) средний уровень цинка в волосах наблюдался в группе детей с наибольшим отставанием в росте (от минус 3,0 до минус 6,1 SD). Содержание в волосах селена ($0,12 \pm 0,01$ мкг/г), марганца ($0,20 \pm 0,03$ мкг/г), хрома ($0,22 \pm 0,02$ мкг/г), меди ($7,11 \pm 0,7$ мкг/г) у детей с низкорослостью было значительно ниже референтных значений. Дефицит марганца в волосах чаще наблюдался у мальчиков, дефицит хрома был наиболее характерным для девочек во всех группах детей с низкорослостью. Выявлена достоверно сильная корреляционная связь между показателями ИФР-1 и цинка в плазме крови в группе детей с низкорослостью, вызванной соматотропной недостаточностью; в волосах выявлена достоверная средняя корреляционная связь между этими показателями. У детей с синдромом биологически неактивного гормона роста установлена достоверная средняя корреляционная связь между показателями ИФР-1 и уровнем цинка, а при семейно-конституциональной низкорослости – вероятно слабая корреляционная связь как в волосах, так и в плазме крови. Корреляционной связи между уровнем ИФР-1 в плазме крови и показателями селена, марганца, хрома, меди в плазме крови и волосах обнаружено не было.

Применение препаратов цинка в комплексной терапии детей с низкорослостью, обусловленной соматотропной недостаточностью, и с семейно-конституциональной формой задержки роста, способствует достоверному ускорению скорости роста, уменьшению степени отставания

роста и костного возраста и ассоциируется с достоверным увеличением уровня ИФР-1 в плазме крови.

Ключевые слова: дети, подростки, низкорослость, эссенциальные микроэлементы, инсулиноподобный фактор роста-1, коррекция задержки роста.

ANNOTATION

V. Pakhomova. The content of trace elements in different forms of growth retardation and ways for correcting the revealed disorders. – The manuscript.

Thesis for Scientific Degree of Candidate of Medical Sciences, specialty 14.01.14 – Endocrinology. – SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine», Kyiv, 2016.

The content of essential trace elements in blood plasma and hair, auxologic and hormonal parameters in children and adolescents with different forms of short stature were studied. Among all patients the deficiency of essential trace elements (level below the lower limit of reference value) was found in blood plasma and hair: zinc – in 63.10 % and 82.84 %, selenium – in 69.42 % and 97.09 %, manganese – in 25.73 % and 90.78 %, chromium – in 15.53 % and 96.60 %, copper – in 88.35 % and 93.69 % of children, respectively. Extremely low zinc blood level was detected in 26.20 % of patients independently of short stature type. Significant strong / average correlation was observed between indices of IGF-1 and zinc in blood plasma / hair of children with growth hormone deficiency, respectively. Significant average correlation between IGF-1 indices and zinc level was established in children with the syndrome of biologically inactive growth hormone, and the significantly weak correlation in the hair as well as in the blood plasma – in children with constitutional short stature. The use of zinc preparations in complex therapy of children with short stature caused by growth hormone deficiency, and constitutional form of growth delay, contributes to the significant acceleration of the growth rate, the decreasing the degree of growth retardation and bone age, and is associated with a significant increase of IGF-1 level in blood plasma.

Key words: children, adolescents, short stature, essential trace elements, insulin-like growth factor-1, correction of growth retardation.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГР	–	гормон росту
ЕМ	–	есенціальні мікроелементи
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІФР-1	–	інсуліноподібний фактор росту-1
КВ	–	кістковий вік
МТ	–	маса тіла
рГР	–	рекомбінантний гормон росту
СБНГР	–	синдромом біологічно неактивного гормону росту
СН	–	соматотропна недостатність
ШР	–	швидкість росту
SDS	–	коефіцієнт стандартного відхилення для росту та маси тіла