

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

МУЗЬ Наталія Миколаївна

УДК 616-053.1-08:615.357

**КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАТРИМКИ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ У ДІТЕЙ
ПРЕПУБЕРТАТНОГО ВІКУ ТА ОПТИМАЛЬНІ ШЛЯХИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ**

14.01.14 – ендокринологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

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

Науковий керівник

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

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Скрипник Надія Василівна,
Івано-Франківський Національний медичний університет
завідувачка кафедри ендокринології

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

Захист відбудеться « 24 » листопада 2020 року о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69.

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

Автореферат розісланий « 23 » жовтня 2020 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат біологічних наук



І.В. Гончар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Відставання у рості залишається однією з найважливіших проблем сучасної ендокринології. У значної частини пацієнтів з низькорослістю встановлено наявність порушень у системі гормон росту/фактори росту, в першу чергу це стосується такого захворювання як соматотропна недостатність, за якого відбувається різке зниження гормону росту (ГР), інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) та інсуліноподібного фактору росту зв'язуючого білка 3 (ІФР-ЗБ-3). Однак, у частини пацієнтів низькорослість спостерігається на тлі збереженого або несуттєво зниженого викиду ГР при проведенні фармакологічних тестів. Однією з таких форм низькорослості є затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), яка становить приблизно 20 % від усіх випадків низькорослості у дітей (Finken M.J.J. та співавт., 2018).

Наявність ЗВУР визначають у випадках, якщо у доношеного новонародженого довжина та/або маса тіла відстає на 2 стандартних відхилення і більше (\geq мінус 2 SD) від середніх показників для гестаційного віку та статі (Lee P.A. та співавт., 2003). Асиметричний тип спостерігається у 75 % дітей із ЗВУР, симетричний тип – у решти 25 %. За даними різних авторів, частота цієї патології становить від 5 % до 10 % від усіх новонароджених дітей (Jancevska A. та співавт., 2012; Slancheva V., Mumdzhev H., 2013). Середньоєвропейський рівень ЗВУР становить 6,2 %. За даними S.C. Campisi та співавт. (2019), у всьому світі 16 % дітей народжуються з ознаками ЗВУР, з інтервалом від 7 % в промислово розвинутих країнах до 41,5 % в Південній Азії, що негативно впливає на здоров'я та подальший їхній розвиток. Більшість дітей наздоганяють дефіцит росту протягом перших двох років життя, однак 10-15 % пацієнтів за невідомих причин не мають так званого «наздоганяючого росту» (catch-up growth) та залишаються низькорослими (\geq мінус 2 SD) і у дорослому віці (Finken M.J.J. та співавт., 2018). З'ясування характеру соматотропної функції у таких дітей та визначення груп пацієнтів із ЗВУР, які потребують лікування рекомбінантним ГР (рГР) важливо не тільки для корекції росту, а й для запобігання таких метаболічних негативних наслідків, як серцево-судинні захворювання, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, порушення розвитку нервової системи, когнітивні порушення (Zanelli S.A., Rogol A.D., 2018).

Останні дослідження показали, що дефіцит вітаміну D у матері значно підвищує ризик виникнення у дитини ЗВУР (Wang Y. та співавт., 2018; Öcal D.F. та співавт., 2019). Не можна виключити, що дефіцит вітаміну D має вплив на ріст дитини після народження. Виконані клінічні дослідження свідчать про високу частоту гіповітамінозу D в осіб з соматотропною недостатністю і значущість подальших досліджень (Esposito S. та співавт., 2019). Однак, відсутні дані про статус вітаміну D у дітей із ЗВУР через певний час після народження, вплив вітаміну D на вісь ГР/фактори росту у таких пацієнтів.

Особливий інтерес викликає група пацієнтів, в яких зберігається суттєве відставання у рості на тлі зниження рівнів ІФР-1 та нормального стимульованого викиду гормону росту. Вісь ГР/ІФР-1 є ключовим ендокринним механізмом, що

регулює лінійний ріст у дітей (David A. та співавт., 2011; Тронько М.Д. та співавт., 2008). В крові ІФР-1, головним чином, пов'язаний з ІФР-3Б-3; потім цей бінарний комплекс зв'язується з кислотно-лабільною субодиноцею (КЛС), утворюючи потрібний комплекс. За відсутності КЛС рівень ІФР-1 у сироватці крові та ІФР-3Б-3 помітно знижується (Işık E. та співавт., 2017).

Пацієнти із ЗВУР є гетерогенною групою, які потребують ретельного обстеження та індивідуального підходу до терапії. На сьогодні до кінця не вивчений стан системи ГР/фактори росту у даної категорії пацієнтів, незрозумілі причини відсутності «наздоганяючого росту», не встановлений можливий вплив вітаміну D на постнатальний ріст. Вивчення цих питань має суттєве наукове та практичне значення, що і зумовило напрям нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: «Наукове обґрунтування та удосконалення діагностики і лікування ендокринопатій у дитячому та підлітковому віці на основі вивчення пріоритетних етіопатогенетичних факторів (2016-2018 рр., № державної реєстрації 0116U002162); «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків в залежності від забезпеченості вітаміном D» (2019-2021 рр., № державної реєстрації 0118U002162).

Мета дослідження: провести комплексне вивчення та аналіз клінічних і гормональних показників у дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку та удосконалити алгоритми спостереження та лікування.

Завдання дослідження:

1. Визначити основні ауксологічні показники у дітей препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку.
2. Вивчити стан системи ГР/ІФР-1/ІФР-3Б-3/КЛС у дітей препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку.
3. Оцінити стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у пацієнтів препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку.
4. Вивчити рівень вітаміну D у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку та його можливу участь у функціонуванні ГР/ростові фактори.
5. Оцінити ефективність замісної терапії препаратами рГР у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку та запропонувати оптимальну схему лікування таких пацієнтів.

Об'єкт дослідження: низькорослість у дітей.

Предмет дослідження: стан системи ГР/ІФР-1/ІФР-3Б-3/КЛС, вміст вітаміну D в плазмі крові дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, радіоімунологічні, імунохемілюмінесцентні, інструментальні, рентгенологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі вперше виконано комплексне дослідження фізичного та гормонального стану дітей препубертатного віку з низькорослістю, які народилися з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку. Досліджені особливості стану соматотропної і

тиреотропної функції у дітей препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку; встановлено, що на тлі нормальної тиреотропної функції у даної групи пацієнтів може мати місце як нормосоматотропінемія, так і різке зниження соматотропної функції. Відсутність «наздоганяючого росту» можна спостерігати як при зниженій, так і нормальній соматотропній функції.

Вперше в Україні визначені особливості стану системи ГР/ІФР-1/ІФР-3Б-3 у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку; встановлено, що пацієнти, які народилися з ознаками ЗВУР, навіть на тлі нормосоматотропінемії, можуть зберігати суттєвий дефіцит росту, зниження ІФР-1 та ІФР-3Б-3 тривалий час після народження.

Вперше в Україні вивчено вміст кислотно-лабільної субодиноці в плазмі крові дітей препубертатного віку з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку та нормальним вмістом ГР; встановлено, що зниження рівня кислотно-лабільної субодиноці у сироватці крові таких дітей супроводжується зниженням рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3, яке може бути причиною порушення спонтанного постнатального компенсаторного росту; найнижчі рівні КЛС асоціюються з найбільшим відставанням у рості.

Вперше в Україні визначено рівень вітаміну D у дітей препубертатного віку з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку, визначена доцільність та ефективність включення препаратів вітаміну D до комплексної терапії препаратами рГР. Встановлено наявність гіповітамінозу D у всіх пацієнтів препубертатного віку, які народилися з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку. Включення вітаміну D до комплексної терапії таких пацієнтів сприяє вірогідній прибавці у рості.

Розроблено оптимальні схеми лікування дітей, які народились з ознаками ЗВУР, обґрунтовано індивідуальні підходи до терапії хворих з даною патологією та оцінена їхня ефективність.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлено суттєвий дисбаланс вітаміну D у всіх дітей з низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР, незалежно від типу захворювання та стану соматотропної функції, що передбачає обов'язкове дослідження рівня вітаміну D перед та на тлі застосування препаратів рГР у дітей з даною патологією.

Вивчення стану тиреотропної функції показало доцільність проведення моніторингу доношених дітей із ЗВУР за відсутності спонтанного росту 1 раз на рік з визначенням рівнів ТТГ та Т4 вільного в плазмі крові.

Доведена ефективність додаткового призначення препаратів вітаміну D пацієнтам з низькорослістю внаслідок ЗВУР, які отримують препарати рГР, що сприяє вірогідному підвищенню рівнів ІФР-1 в плазмі крові і, як наслідок, прискоренню швидкості росту та зниженню дефіциту зросту.

Встановлено, що для лікування дітей із низькорослістю з ознаками ЗВУР та дефіцитом ендогенного гормону росту оптимальною дозою рГР є 0,033 мг/кг на добу, а у пацієнтів з ознаками ЗВУР без дефіциту гормону росту – 0,05 мг/кг на добу. Лікування рГР низькорослих дітей з ознаками ЗВУР є ефективним, без

клінічно значимих побічних ефектів і вимагає стандартного моніторингу з боку педіатра-ендокринолога.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені в практику роботи лікувальних закладів України: поліклінічного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України (м. Київ), КНП «Чернігівська обласна дитяча лікарня» ЧОР (м. Чернігів), КНП «Хмельницька обласна дитяча лікарня» ХОР (м. Хмельницький), КНП «Макарівська центральна районна лікарня» МРР (м. Макарів).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Автором самостійно проаналізовано наукову та патентну літературу з проблеми, що вивчалась, обґрунтовано актуальність, сформульовано мету та завдання дослідження, сформовано групи спостереження, здійснено набір тематичних хворих, обрано методики досліджень, необхідні для виконання роботи, проведено збір первинного матеріалу та його аналіз. Здобувачем самостійно проведено клініко-анамнестичне обстеження та огляд хворих, аналіз результатів параклінічного, гормонального дослідження. Автором виконано науковий аналіз і математичну обробку отриманих результатів, написано текст дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Впровадження практичних рекомендацій у лікувальний процес проводилося за особистої участі автора. Підготовлено до друку наукові праці та доповіді. За матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конференціях, опубліковано наукові статті та тези.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено та обговорено на XII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Харків, 27-28 листопада 2014 р.); на 3rd European Young Endocrine Scientists Meeting (м. Модена (Італія), 24-26 вересня 2015 р.); XV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Харків, 23-24 листопада 2017 р.); Науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України (м. Київ, 23 березня 2018 р.); науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування ендокринної патології у дітей та підлітків» (м. Київ, 17 жовтня 2018 р.); Вісімнадцятих Данилевських читаннях «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (м. Харків, 28 лютого – 1 березня 2019 р.); IX з'їзді ендокринологів України, присвяченому 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків, 19-22 листопада 2019 р.); на Дев'ятнадцятих Данилевських читаннях «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (м. Харків, 27-28 лютого 2020 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, а саме: 9 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих Департаментом атестації кадрів МОН України (з них – 1 стаття у іноземному виданні); 7 наукових праць надруковано у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів; отримано патент на корисну модель (Пат. № 143159 «Спосіб комбінованого

лікування низькорослості у осіб препубертатного віку з затримкою внутрішньоутробного розвитку» Бюл. №13 за 10.07.2020); опубліковано 1 інформаційний лист.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 167 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 220 наукових праць (49 кирилицею та 171 – латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 15 таблицями і 12 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика обстежених хворих і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дисертаційної роботи у відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було проведено клініко-параклінічне обстеження 109 дітей віком від 3 до 11 років, серед них 75 дітей з ознаками ЗВУР при народженні і 34 дитини з ізольованою соматотропною недостатністю як група порівняння. Всі обстежені діти з ознаками ЗВУР були розподілені на III групи: I група (n=34, 45,4 %) – ЗВУР без дефіциту ГР і спонтанного росту, яка за типом була розділена на дві підгрупи: I-а – діти з симетричним типом (n=15, 44,1 %) та I-б – пацієнти з асиметричним типом ЗВУР (n=19, 55,9 %); II група (n=16, 21,3 %) – ЗВУР з дефіцитом ГР; III група (n=25, 33,3 %) – ЗВУР із спонтанним ростом.

Критерії включення у дослідження: довжина та/або маса тіла при народженні більше мінус 2 стандартних відхилень відносно гестаційного віку; відставання в рості на 2 і більше стандартних відхилень від середньої норми, що відповідає віку та статі; сповільнення швидкості росту за останній рік відповідно до вікових норм і статі; стадія статевого розвитку допубертатна, яка визначається як I стадія за шкалою Таннера; неонатальний період без ознак важкої асфіксії (яка визначається, як Апгар нижче 3); нормальний зріст батьків; особливості анамнезу життя (для виключення психосоціального нанізму); підписання інформованої згоди на участь у дослідженні і використання отриманих даних. Критерії виключення: недостатність гормону росту органічного походження (новоутворення); травма головного мозку з пошкодженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки; недостатність ГР внаслідок променевої терапії; метаболічні порушення, хромосомні аномалії, синдроми, що призводять до низькорослості, за винятком синдрому Рассела-Сільвера; відмова від підписання інформованої згоди на участь у дослідженні і використання отриманих даних.

Застосовували такі методи дослідження: збір анамнезу, клінічні, лабораторні, гормональні, інструментальні, статистичні.

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 місяців;

хронологічний вік² – вік на момент реального виміру;

хронологічний вік¹ – вік на момент попереднього виміру, але не раніше ніж за 6 місяців.

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].

Діагностика соматотропної недостатності ґрунтувалась на дослідженні фонового значення, піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (проби з клонідином та інсуліном). Клінічними показаннями до проведення стимуляційних проб були: зниження швидкості лінійного росту (в середньому менше ніж на 4 см/рік) та відставання у рості ≥ 2 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 Immulate 2000 (США) за допомогою стандартної тест-системи GRN (Siemens, США).

Рівні ІФР-1, ІФР-3Б-3 в плазмі крові визначали імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів IRMA IGF-1 (Immunotech[®] kit, Czech Republic); рівень 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) в сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом (Abbot, США).

Лабораторні дослідження виконували в акредитованих лабораторіях ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (сертифікат акредитації № ПТ-9/15, чинне до 05.01.2019 р.).

Вміст кислотно-лабільної субодиниці у сироватці крові визначали за допомогою набору ELISA Cusabio (Х'юстон, США) у лабораторії «Сінлаб» (ліцензія АД № 063025 від 05.12.2012 р.)

Для лікування низькорослості застосовували генно-інженерні препарати людського рГР, зареєстровані в Україні. Для оптимізації лікування призначали

додатково препарати вітаміну D. Для комбінованого лікування використовували препарати вітаміну D, при дефіциті починали з дози 2000 МО/добу протягом 6 місяців для досягнення рівня 25(OH)D у крові понад 75 нмоль/л з переходом на підтримувальну терапію в дозі 1000 МО/добу. При недостатності 25(OH)D у крові починали з дози 1000 МО/добу, протягом 6 місяців для досягнення рівня 25(OH)D у крові понад 75 нмоль/л.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою програми Microsoft Excel 2010 та IBM SPSS Statistic версія 22. Результати представлені у вигляді середніх значень (M) та їх стандартної похибки ($\pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним критерієм Ст'юдента (t). Різниця між результатами вважалась вірогідною при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ відзначали тенденцію до вірогідності. Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона (χ^2). Для оцінки ризиків використовували показник OR – «відношення шансів» та RR – «відносний ризик» їх довірчий інтервал 95 % (CI) і значення (p). Кореляційні зв'язки між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r).

Усі дослідження виконано з дотриманням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень і положень GCHICH, етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості хворого, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди й інших етичних принципів щодо людей, які були суб'єктами досліджень.

Результати власних досліджень та їх обговорення. У дослідженні брали участь пацієнти з ознаками ЗВУР при народженні та пацієнти з соматотропною недостатністю, дизайн дослідження представлений в табл. 1. При обстеженні дітей з низькорослістю внаслідок ЗВУР нами встановлено наявність суттєвого відставання в рості – середній показник SDS росту на момент обстеження становив мінус $2,83 \pm 0,12$ SDS. Дефіцит росту був значним як при симетричній, так і при асиметричній формі захворювання, що відповідало помірному/різкому відставанню в рості згідно класифікації BOOЗ (The WHO Child Growth Standards. World Health Organization classification of stunting among children, 2017).

Отримані результати свідчать, що серед дітей з низькорослістю більшу частку становили хлопчики – $n=55$ (65,5 %), дівчаток було $n=29$ (34,5 %) ($p < 0,05$). Відставання у рості дітей на момент постановки діагнозу складало від мінус 2,0 SD до мінус 4,3 SD, маса тіла пацієнтів відповідала їх зросту, відставання KB від хронологічного (паспортного) складало 2-4 роки.

Аналіз анамнестичних даних показав, що довжина тіла при народженні у дітей I, II, III груп була значно меншою, ніж у дітей групи порівняння (мінус $2,10 \pm 0,06$ SD; мінус $2,09 \pm 0,12$ SD; мінус $2,0 \pm 0,28$ SD та $1,21 \pm 0,29$ SD відповідно, $p < 0,05$). Гестаційний вік I, II, III груп і групи порівняння вірогідно не відрізнявся і складав $39,2 \pm 0,18$; $38,1 \pm 0,27$; $39,2 \pm 0,2$; $39,1 \pm 0,18$ тижнів відповідно.

Дизайн дослідження згідно із поставленими завданнями

Фрагменти дослідження	Групи ЗВУР	n (х:д)	Група порівняння
			Ізольована соматотропна недостатність n (х:д)
Фармакологічна проба з клонідином	I	34 (20:14)	34 (21:13)
	II	16 (14:2)	
Фармакологічна проба з інсуліном	I	34 (20:14)	34 (21:13)
	II	16 (14:2)	
Оцінка тиреотропної функції	I III	33 (20:13) 25 (13:12)	-
Дослідження рівня КЛС	I	25 (15:10)	15 (10:5)
Дослідження рівня вітаміну D	I	34 (20:14)	-
Оптимізація лікування	I	34 (20:14)	34 (21:13)
	II	16 (14:2)	
Комплексна терапія	I	20 (12:8) * 14 (8:6) **	-

Примітки: n – кількість; х – хлопчики, д – дівчатка; * – лікування рГР; ** – лікування рГР + вітамін D

Відомо, що класичний дефіцит гормону росту рідко зустрічається серед дітей із ЗВУР (Saenger P. та співавт., 2007). Дійсно, за допомогою вивчення стимульованої секреції ГР ми встановили, що не всі діти із ЗВУР без «наздоганяючого росту» мали зниження піку викиду ГР (табл. 2). У більшості n=34 (68,0 %) пацієнтів із ЗВУР (I група) зафіксовано адекватний стимульований викид ГР, ніж у решти n=16 (32,0 %) дітей із ЗВУР (II група) ($15,4 \pm 2,75$ нг/мл; $3,95 \pm 0,44$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$). Також вірогідно перевищеним був пік викиду у дітей групи порівняння ($\chi^2 = 38,84$; $p < 0,001$).

Таблиця 2

Вміст СТГ (нг/мл) у дітей з ознаками ЗВУР при народженні, (M±m)

Показник	СТГ, базальний рівень	СТГ, max проба з клонідином	СТГ, max проба з інсуліном
I група (n=34)	$1,43 \pm 0,51$	$15,4 \pm 2,75$	$11,2 \pm 1,3$
II група (n=16)	$1,12 \pm 0,35$	$3,95 \pm 0,44^*$	$3,1 \pm 0,68^*$
Група порівняння (n=34)	$1,23 \pm 0,26$	$4,56 \pm 0,29^*$	$3,94 \pm 0,29^*$

Примітки: * – вірогідна різниця між даними у дітей I та II груп і групи порівняння, $p < 0,001$; СТГ, max – максимальний викид СТГ.

У всіх обстежених нами дітей спостерігали зниження рівня ІФР-1 та ІФР-3Б-3 в сироватці крові, що узгоджується з даними G. Iniguez та співавт. (2006); S. Tenhola та співавт. (2005). Крім того, якщо зниження ІФР-3Б-3 було однаковим у пацієнтів всіх груп, то суттєвіше зниження рівня ІФР-1 спостерігали у дітей групи порівняння на відміну від показників дітей I групи (мінус $1,64 \pm 0,05$; мінус $1,39 \pm 0,07$ відповідно, $p < 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень SDS ІФР-1 і SDS ІФР-3Б-3 в крові дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку та соматотропної недостатності (M±m)

Показник	I група ЗВУР без дефіциту ГР (n=34)	II група ЗВУР з дефіцитом ГР (n=16)	Група порівняння соматотропна недостатність (n=34)
Хлопчики/дівчатка	20 / 14	14 / 2	21 / 13
ІФР-1, SDS	$-1,39 \pm 0,07$	$-1,54 \pm 0,08$	$-1,64 \pm 0,05^*$
ІФР-3Б-3, SDS	$-1,19 \pm 0,12$	$-1,27 \pm 0,12$	$-1,41 \pm 0,10$

Примітка. * – вірогідна різниця показників групи ЗВУР без дефіциту ГР і групи порівняння, $p < 0,05$.

За результатами оцінки стану гіпофізарно-тиреоїдної функції ми встановили, що показники рівня ТТГ в плазмі крові у дітей, як у I, так і в III групах знаходились в межах норми. Середнє значення Т4в знаходилось у межах норми, однак діти III групи мали значення Т4в ближче до верхньої межі норми ($18,5 \pm 0,3$ пмоль/л проти $16,9 \pm 0,32$ пмоль/л, $p = 0,0005$). Після 6 місяців лікування рГР, середній рівень Т4в вірогідно знижувався ($16,9 \pm 0,32$ пмоль/л і $15,29 \pm 0,28$ пмоль/л відповідно, $p = 0,0003$) і залишався в подальшому на тому ж рівні (рис. 1). Отримані дані узгоджуються з даними S.W. de Kort та співавт. (2008), які зареєстрували зниження рівня Т4в у недоношених дітей із ЗВУР на тлі терапії рГР, що не асоціювалося з підвищенням рівня ТТГ та не впливало на ефективність лікування.

Середній рівень ТТГ через 12 місяців після лікування рГР знаходиться в межах нормальних значень. Клінічних ознак гіпотиреозу не спостерігали. Встановлено, що маса та довжина тіла новонародженого з ознаками ЗВУР, незалежно від спонтанного зростання, не впливали на рівні ТТГ та Т4в в плазмі крові. Кореляційного зв'язку між довжиною тіла при народженні та рівнем ТТГ і Т4в не встановлено, $r_{xy} = 0,12$. Проведений кореляційний аналіз не показав зв'язку між рівнем Т4в, ТТГ і SD росту, SD ІФР-1.

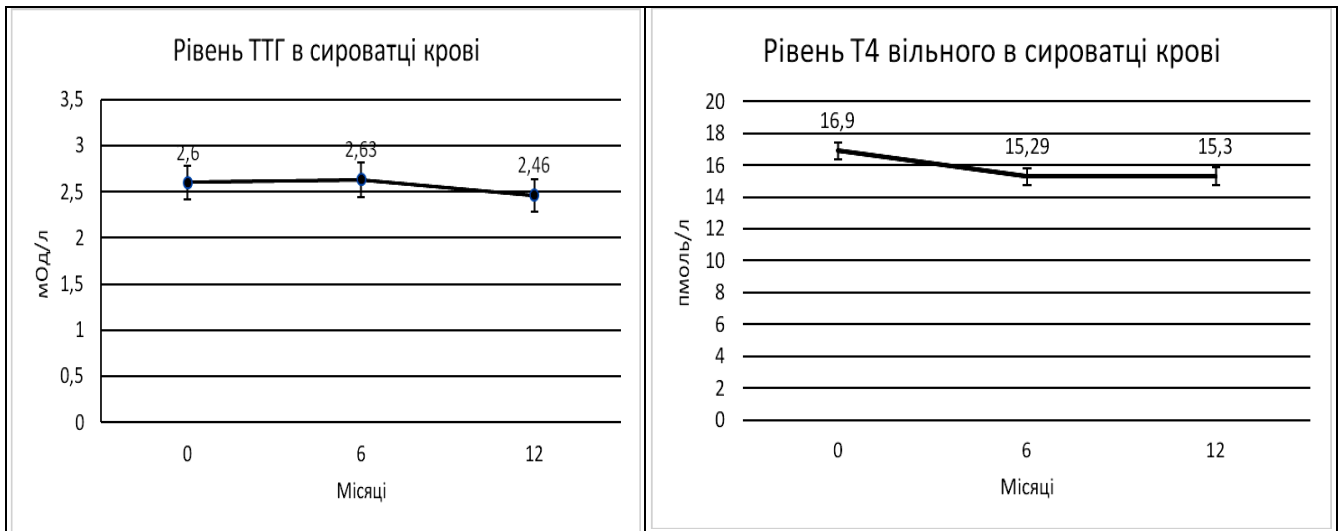


Рис. 1. Динаміка показників ТТГ і Т4в сироватки крові у дітей І групи до та на тлі застосування препаратів рГР

Примітка. * – $p < 0,05$ – порівняння між показниками Т4в до та на тлі лікування.

Рівень кислотно-лабільної субодиноці відіграє критичну роль у регуляції рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3, які впливають на фетальний і постнатальний ріст дитини (Renes J.S. та співавт., 2014). Раніше було показано, що концентрація КЛС у дорослих (Trivin C. та співавт., 2006) та дітей (Ranke M.V., 2011) із дефіцитом ГР нижча, ніж у здорових групи контролю. За нашими даними у пацієнтів І групи рівень КЛС становив мінус $0,8 \pm 0,12$ SD, в той час, як у дітей групи порівняння – мінус $1,5 \pm 0,12$ SD ($p < 0,05$). Хоча у $n=9$ (36,0 %) дітей І групи рівень КЛС був різко зниженим (мінус $1,28 \pm 0,07$ SD). Аналізуючи вплив статі на показники КЛС виявлено, що у дівчаток групи порівняння вони є нижчими, ніж у хлопчиків, а саме мінус $1,78 \pm 0,13$ SD і мінус $1,4 \pm 0,16$ SD відповідно. Різниця між показниками КЛС у групі дітей з ознаками ЗВУР була невірогідна. Проведений кореляційний аналіз у дітей І групи показав прямий зв'язок між рівнем КЛС та зростом, до того ж, чим меншими були рівні КЛС, тим більше відставання в зрості спостерігали ($r_{xy} = +0,66$, $p < 0,05$), зниженням ІФР-1 ($r_{xy} = +0,79$, $p < 0,01$), віком ($r_{xy} = +0,74$, $p < 0,05$). Це узгоджується з даними, описаними у пацієнтів із гетерозиготною мутацією ІФР–КЛС, які також демонструють нижчий рівень КЛС, ІФР-1 та ІФР-3Б-3 в результаті чого, знижується утворення комплексу КЛС–ІФР-1–ІФР-3Б-3 (Rotwein P. та співавт., 2017).

Дослідження рівня вітаміну D у обстежених дітей показало, що недостатність мала місце у $n=16$ (47,06 %), а дефіцит – у $n=18$ (52,94 %). Група дослідників на чолі з Delacroix C. (2018) встановили, що класична соматотропна недостатність супроводжувалась вищими концентраціями (25ОН)D у хлопчиків, ніж у дівчаток ($p=0,04$). За нашими даними суттєвих відмінностей не встановлено між показниками вітаміну D у дівчаток та хлопчиків І групи ($51,79 \pm 3,38$ і $48,36 \pm 2,86$ нмоль/л відповідно, $p > 0,05$). Рівень вітаміну D вірогідно відрізнявся в залежності від типу ЗВУР. Так, у пацієнтів з симетричним типом ЗВУР рівень

вітаміну D був суттєво нижчим і складав $44,1 \pm 3,2$ нмоль/л, а серед дітей з асиметричним типом – $54,2 \pm 2,56$ нмоль/л ($p < 0,01$). У дітей з симетричним типом ЗВУР шанси мати недостатність вітаміну D в 3,6 рази вищі у порівнянні з асиметричним ($OR=3,3$; 95 % CI 0,8-15,8). А ризик дефіциту вітаміну D у дітей з симетричним типом ЗВУР в 2 рази вищий, ніж у дітей з асиметричним ($RR=2,0$; 95 % CI 0,9-3,9, $Se=63$ %, $Sp=69$ %). Результати, які отримані R. Chowdhury та співавт. (2020) не підтверджують гіпотезу про зв'язок дефіциту вітаміну D із затримкою лінійного росту. Проведений нами кореляційний аналіз показав прямий зв'язок між вмістом вітаміну D та SDS ІФР-1 ($r_{xy}=+0,45$, $p < 0,05$), зростом ($r_{xy}=+0,52$, $p < 0,05$) у пацієнтів з симетричним типом ЗВУР (рис. 2, 3).

—●— Віт D, нмоль/л - - -●- ІФР-1, нг/мл —●— Віт D, нмоль/л - - -●- Ріст, см

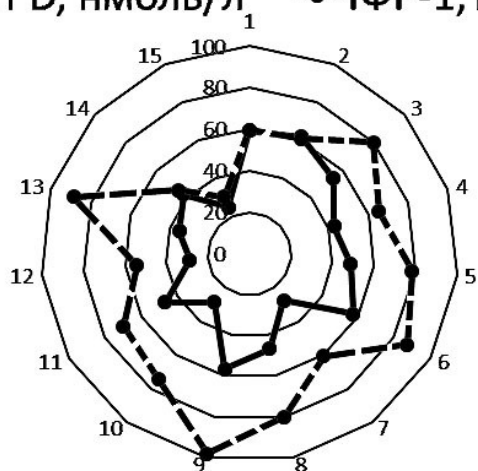


Рис. 2. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та ІФР-1
Примітка. – $p < 0,05$, $r_{xy} = +0,45$.

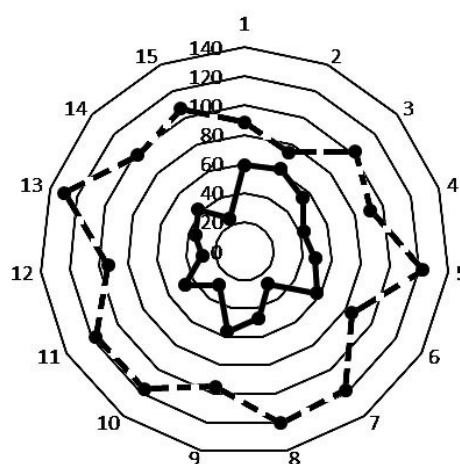


Рис. 3. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та зростом
Примітка. – $p < 0,05$, $r_{xy} = +0,52$.

Ми погоджуємося з думкою низки авторів, котрі вважають, що використання рГР у дітей із ЗВУР демонструє збільшення швидкості росту, а припинення терапії призводить до її гальмування (Prisic F. та співавт., 2018). Всім пацієнтам з низькорослістю та ознаками ЗВУР призначали терапію рГР, дотримуючись дозових рекомендацій для хворих на гіпофізарний нанізм, а саме $0,033$ мг/кг на добу. На початку лікування не виявлено статистично значущих відмінностей між SD зросту дітей I, II груп і групи порівняння. Проте, вже після 6 місяців лікування рГР було виявлено значно менше прискорення росту у дітей I групи в порівнянні з показниками пацієнтів II групи і групи порівняння ($2,24 \pm 0,06$ см проти $5,54 \pm 0,22$ см і $5,65 \pm 0,14$ см відповідно, $p < 0,05$). Аналізуючи отримані дані, ми збільшили дозу рГР до $0,05$ мг/кг на добу у дітей I групи. Протягом наступних 6 місяців лікування SD росту змінилось на плюс $0,58$, що у $0,23$ рази більше, ніж при лікуванні препаратами рГР в дозі $0,033$ мг/кг на добу (табл. 4). Крім того, ми проаналізували вплив статі на динаміку росту і виявили, що ефект після лікування рГР у дітей обох статей був однаковим.

Динамічні показники SD росту дітей I і II груп за умов застосування різних доз рГР (SD росту $M \pm m$, SD)

Термін лікування,	I група (n=34)	II група (n=16)	Група порівняння (n=34)
0 міс	-2,83±0,12	-2,69±0,16	-2,82±0,12
6 міс	-2,58±0,15	-2,09±0,16*	-2,27±0,13
12 міс	-2,0±0,14**	-1,8±0,15**	-1,84±0,12

Примітки:

* – вірогідна різниця змін показників до та через 6 місяців після початку лікування, $p < 0,05$;

** – вірогідна різниця змін показників до та через 12 місяців після початку лікування, $p < 0,05$.

I група – доза 0,03 мг/кг на добу перші 6 місяців, доза 0,05 мг/кг на добу наступні 6 місяців; II група – доза 0,033 мг/кг на добу.

В I групі ми проаналізували рівні ІФР-1 та ІФР-3Б-3 на тлі лікування рГР (табл. 5).

Показники ІФР-1 та ІФР-3Б-3 в динаміці лікування рГР у дітей I групи (n=34)

Показник	Перед лікуванням ($M \pm m$)	Після 6 міс лікування ($M \pm m$)	Після 12 міс лікування ($M \pm m$)
ІФР-1, SDS	-1,39±0,07	+0,92±0,06*	+1,3±0,05**
ІФР-3Б-3, SDS	-1,19±0,12	+0,45±0,06*	+0,64±0,06**

Примітки:

* – вірогідна різниця змін показників до та після 6 місяців лікування, $p < 0,05$;

** – вірогідна різниця змін показників до та після 12 місяців лікування, $p < 0,05$.

Дослідження показало, що в цілому по групі показники не перевищували плюс 2 SD. Тільки у 5,9 % пацієнтів (n=2) після 6 місяців лікування рГР в дозі 0,05 мг/кг на добу рівень ІФР-1 складав плюс 2 SD.

Пацієнти I групи через 6 місяців після лікування рГР в дозі 0,05 мг/кг на добу, були рандомізовано розподілені на дві підгрупи: група А n=20 (58,9 %), в якій пацієнти продовжували отримувати монотерапію рГР; група Б n=14 (41,1 %) – рГР в комбінації з препаратами вітаміну D (табл. 6). Аналіз даних показав, що лікування дітей групи А було ефективним, середня прибавка в рості складала 5,02±0,29 см після 6 місяців лікування. У групі Б спостерігали вірогідну різницю

прискорення росту на тлі додавання вітаміну D, яке в середньому складало $5,82 \pm 0,24$ см ($p < 0,05$).

Таблиця 6

Показники ефективності комбінованого лікування (препарат рГР + препарат вітаміну D) у дітей з ознаками ЗВУР без дефіциту гормону росту (M±m)

Показник	Перед лікуванням, n=34	Після 6 місяців лікування	
		Група А, n=20	Група Б, n=14
SD росту	$-2,0 \pm 0,14$	$-1,56 \pm 0,14^*$	$-1,15 \pm 0,15^{**}$
ШР, см	$4,86 \pm 0,26$	$5,02 \pm 0,29$	$5,82 \pm 0,24^{**}$
25(OH)D, нмоль/л	$51,05 \pm 3,35$	$56,5 \pm 3,2$	$115 \pm 3,4^{**}$

Примітки:

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

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

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі запропоновано нове вирішення науково-практичної проблеми дитячої ендокринології – підвищення ефективності медичної допомоги дітям з низькорослістю внаслідок ЗВУР, на підставі вивчення стану системи гормон росту/інсуліноподібні фактори росту/кислотно-лабільна субодиниця, вмісту вітаміну D у плазмі крові в залежності від типу захворювання, та стану соматотропної функції. Рекомендовано новий підхід до комплексного лікування низькорослості внаслідок внутрішньоутробної затримки розвитку.

1. Встановлено, що діти з низькорослістю внаслідок ЗВУР за ідентичного гестаційного віку мають суттєве зниження довжини (мінус 2,09 SD, $p < 0,05$) та/або зменшення маси (мінус 2,04 SD, $p < 0,05$) тіла при народженні у порівнянні з показниками дітей з ізольованою соматотропною недостатністю, та зберігають значущий дефіцит зросту в препубертатному віці навіть на тлі збереженої соматотропної функції.

2. Виявлено, що у більшості (68,0 %) пацієнтів із ЗВУР з низькорослістю зафіксовано адекватний стимульований викид ГР, який достовірно перевищував пік викиду у дітей з ізольованим дефіцитом гормону росту ($\chi^2=38,84$; $p < 0,001$) та збереженим суттєвим відставанням у рості і масі тіла. У решти пацієнтів із ЗВУР встановлено різке зниження стимульованого піку ГР, що свідчило про наявність різкого дефіциту ГР.

3. Доведено, що дефіцит зросту у дітей із ЗВУР асоціювався зі значущим зниженням рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 протягом тривалого часу після народження і супроводжувався вірогідним зниженням рівнів КЛС у сироватці крові; у 36,0 % випадків виявлено різке зниження цього показника ($>$ мінус 1,5 SD), незалежно від стану соматотропної функції. Встановлено, що найнижчі рівні КЛС пов'язані з найбільшим відставанням у зрості пацієнтів із ЗВУР ($r_{xy}=+0,66$, $p < 0,05$).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між зниженими рівнями КЛС та ІФР-1 ($r_{xy}=+0,79$, $p<0,01$).

4. У переважної більшості доношених дітей із ЗВУР рівні ТТГ та Т4 вільного знаходяться в межах нормальних значень. Протягом першого року лікування рГР відбувається вірогідне зниження рівня Т4 вільного в плазмі крові, яке проспективно не впливає на швидкість росту і не супроводжується компенсаторним збільшенням рівня ТТГ. Ознак клінічного гіпотиреозу не спостерігали.

5. Виявлено наявність гіповітамінозу D у всіх пацієнтів препубертатного віку з низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР. У 67,0 % дітей з симетричною формою ЗВУР мав місце дефіцит вітаміну D, в той час, як у 33,0 % була недостатність цього вітаміну. Діти з симетричним типом ЗВУР в 3,6 рази мали вищі шанси мати недостатність вітаміну D у порівнянні з асиметричним (OR=3,3; 95 % CI 0,8-15,8). Ризик мати дефіцит вітаміну D у дітей з симетричним типом ЗВУР був в 2 рази вищим на відміну від дітей з асиметричним (RR=2,0; 95 % CI 0,9-3,9, Se=63 %, Sp=69 %).

Прямий кореляційний зв'язок ($r_{xy}=+0,45$, $p<0,05$) між SD ІФР-1 та вмістом вітаміну D встановлено у пацієнтів з симетричним типом ЗВУР.

6. Встановлено, що пацієнти з низькорослістю внаслідок ЗВУР, незалежно від стану соматотропної функції та типу захворювання, потребують лікування препаратами рГР. Оптимальною дозою для пацієнтів з ознаками ЗВУР і дефіцитом гормону росту є 0,033 мг/кг на добу, для пацієнтів без дефіциту гормону росту – 0,05 мг/кг на добу. Додавання препарату вітаміну D до комплексної терапії сприяє вірогідному прискоренню росту (в середньому на плюс 0,8 см через 6 місяців після лікування, $p<0,05$) у даної групи пацієнтів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

2. Рекомендовано проведення моніторингу рівнів ТТГ та Т4 вільного в плазмі крові у дітей із ЗВУР 1 раз на рік за відсутності спонтанного зростання.

3. При неадекватній відповіді на терапію гормоном росту (зміна SD росту менше ніж на плюс 0,5 в 1-й рік терапії), необхідно призначати додаткове обстеження (оцінка комплаєнтності, аналіз крові на ІФР-1) з метою виявлення чинників, що впливають на ефективність лікування та адекватність дози рГР.

4. Для лікування дітей з низькорослістю внаслідок ЗВУР з дефіцитом ендогенного гормону росту рекомендовано використовувати препарати рГР в дозі 0,033 мг/кг на добу, а у пацієнтів з ознаками ЗВУР без дефіциту гормону росту – 0,05 мг/кг на добу, що є оптимальними для прискорення росту.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Большова О.В., Музь Н.М., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О. Рівень вітаміну D у дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії. Міжнар. ендокринолог. журн. 2020. Т. 16, № 2. С. 104-110 (*Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*).

2. Большова О.В., Музь Н.М. Вміст кислотно-лабільної субодиноци в крові дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії. Міжнар. ендокринолог. журн. 2020. Т. 16, № 1. С. 32-38 (*Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*).

3. Большова О.В., Музь Н.М. Порівняльна характеристика ауксологічних і гормональних показників пацієнтів із затримкою внутрішньоутробного розвитку та пацієнтів із соматотропною недостатністю. Ендокринологія. 2020. Т. 25, № 1. С. 58-64 (*Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*).

4. Музь Н.М., Большова О.В. Порівняльна оцінка динаміки показників росту у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку та соматотропною недостатністю на тлі лікування препаратами рекомбінантного гормону росту. Укр. журн. дит. ендокринолог. 2019. Т. 31, № 3. С. 27-31 (*Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*).

5. Большова О.В., Музь Н.М. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку при оптимізації дози препаратів рекомбінантного гормону росту. Міжнар. ендокринолог. журн. 2019. Т. 15, № 5. С. 381-385 (*Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*).

6. Музь Н.М., Большова О.В. Функція щитовидної залози у доношених дітей із внутрішньоутробною затримкою росту на тлі терапії рекомбінантним гормоном росту. «ScienceRise. Medical Science». 2017. Т. 19, № 11. С. 48-51 (*Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*).

7. Музь В.А., Большова О.В., Музь Н.М. Лікування дітей із соматотропною недостатністю препаратом гормону росту за допомогою безголкового інжектора. Укр. журн. дит. ендокринолог. 2016. Т. 17, № 1. С. 36-40 (*Особистий внесок – обстеження хворих, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*).

8. Большова О.В., Самсон О.Я., Спринчук Н.А., Вишневська О.А., Музь Н.М., Лукашук І.В., Пахомова В.Г., Ткачова Т.О. Низькорослість: удосконалення діагностики та вибір оптимальної тактики лікування. Укр. журн. дит. ендокринолог. 2016. Т. 18, № 2. С. 35-43 (*Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку*).

9. Большова Е.В., Спринчук Н.А., Музь Н.Н., Вишневская О.А., Кульчицкая Н.О. Особенности клинического и гормонального статуса детей и

подростков с задержкой внутриутробного развития. Педиатрия. Восточная Европа. 2015. Т. 9, № 1. С. 79-87 (*Особистий внесок – обстеження хворих, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*).

10. Большова О.В., Музь Н.М., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О. Спосіб лікування низькорослості у осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку: пат. 143159 Україна. No u202001200; заявл. 24.02.2020; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13 (*Особистий внесок – проведення патентного пошуку, клінічне обстеження пацієнтів, оформлення заявки*).

11. Большова О.В., Музь Н.М. Оптимальні дози препарату рекомбінантного гормону росту (рГР) з метою корекції росту у дітей допубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Інформаційний лист №57–2020. ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Укрмедпатентінформ МОЗ України, Київ, 2020. 4 с. (*Особистий внесок – формування груп пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*).

12. Музь Н.М., Большова О.В. Рівень кислотно-лабільної субодиниці у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Дев'ятнадцяті Данилевські читання, Харків, 27-28 лютого 2020 р., С. 122–123 (*Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*).

13. Музь Н.М. Динаміка зміни ростових параметрів у дітей із внутрішньоутробною затримкою росту в порівнянні з соматотропною недостатністю на тлі лікування препаратами рекомбінантного гормону росту. Проблеми ендокринної патології, спеціальний випуск: матеріали ІХ з'їзду ендокринологів України, присвяченому 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, 19-22 листопада 2019 р., С. 43-44.

14. Музь Н.М., Большова О.В. Рівень інсуліноподібного фактора росту-1 під час лікування різними дозами гормону росту дітей із затримкою внутрішньоутробного росту. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Вісімнадцяті Данилевські читання, Харків, 28 лютого – 1 березня 2019 р., С. 87 (*Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*).

15. Музь Н.М. Особливості антропометричних даних при народженні у дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, їхній вплив на результати лікування рекомбінантним гормоном росту. Журнал національної академії медичних наук України: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю НАМН України, Київ, 23 березня 2018 р., С. 74.

16. Музь Н.М. Характеристика функції щитовидної залози у доношених дітей із внутрішньоутробною затримкою росту до і під час лікування гормоном

росту. Ендокринна патологія у віковому аспекті: мат. XV науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 23-24 листопада 2017 р., С. 72-73.

17. Muz N. SGA children: the GH/IGF-1 axis and the efficiency and safety of growth hormone therapy. 3rd European Young Endocrine Scientists Meeting, Modena, Italy, 24-26 September 2015, P. 48.

18. Музь Н.М., Вишнеvsька О.А., Спринчук Н.А., Большова О.А. Клініко-гормональна характеристика хворих із внутрішньоутробною затримкою розвитку. Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали XII науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 27-28 листопада 2014 р., С. 59-60 (*Особистий внесок – участь в обстеженні хворих та аналізі результатів, статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку*).

АНОТАЦІЯ

Музь Н.М. Клініко-гормональні особливості перебігу затримки внутрішньоутробного розвитку у дітей препубертатного віку та оптимальні шляхи її корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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, 2020.

Робота присвячена удосконаленню алгоритмів спостереження та лікування дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) на основі комплексного вивчення клінічних і гормональних показників. У дослідження включено 109 дітей віком від 3 до 11 років, серед яких було 75 дітей з ознаками ЗВУР при народженні.

Виконано комплексне дослідження фізичного та гормонального стану дітей з низькорослістю препубертатного віку, які народилися з ознаками ЗВУР. Досліджені особливості стану соматотропної і тиреотропної функції. Визначені особливості стану системи ГР/ІФР-1/ІФР-ЗБ-3. Вивчено вміст кислотно-лабільної субодиниці при збереженій соматотропній функції. Досліджено рівень вітаміну D.

Розроблені оптимальні схеми лікування дітей, які народились з ознаками ЗВУР, обґрунтовані індивідуальні підходи до терапії хворих з даною патологією та оцінена їхня ефективність.

Ключові слова: діти, затримка внутрішньоутробного розвитку, соматотропна недостатність, «спонтанний ріст», гормон росту, інсуліноподібний фактор росту-1, тиреоїдна функція, кислотно-лабільна субодиниця, вітамін D.

АННОТАЦИЯ

Музь Н.М. Клинико-гормональные особенности течения задержки внутриутробного развития у детей препубертатного возраста и оптимальные пути ее коррекции. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

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, 2020.

Работа посвящена совершенствованию алгоритмов наблюдения и лечения детей с низкорослостью вследствие задержки внутриутробного развития (ЗВУР) на основании комплексного изучения клинических и гормональных показателей. В исследование включено 109 детей в возрасте от 3 до 11 лет, среди которых основную группу составляли 75 детей с признаками ЗВУР при рождении.

Выполнено комплексное исследование физического и гормонального состояния детей с низкорослостью препубертатного возраста с признаками ЗВУР при рождении. Исследованы особенности состояния соматотропной и тиреотропной функции. Определены особенности состояния системы ГР/ИФР-1/ИФР-3Б-3. Изучено содержание кислотно-лабильной субъединицы при сохраненной соматотропной функции. Исследовано содержание витамина D.

Разработаны оптимальные схемы лечения детей с признаками ЗВУР при рождении, обоснованы индивидуальные подходы к терапии больных с данной патологией и оценена их эффективность.

Ключевые слова: дети, задержка внутриутробного развития, соматотропная недостаточность, «спонтанный рост», гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1, тиреоидная функция, кислотно-лабильная субъединица, витамин D.

SUMMARY

Muz N.M. Clinical and hormonal features in prepubertal small for gestation age children and optimal ways of its correction. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for getting the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.14 – Endocrinology. State Institution “V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2020.

The dissertation is aimed to improve the algorithms for observation and treatment of small for gestational age (SGA) children based on a complex study of clinical and hormonal parameters. The study included 109 prepubertal children aged from 3 to 11 years old with the main group of 75 children born with SGA signs. A complex study of the physical and hormonal status in short prepubertal children born SGA was performed.

TSH and T4 levels are within normal values in the vast majority of the full-term SGA children. It was found that despite the normal pituitary thyroid function, normosomatotropinemia and a sharp decline in pituitary somatotrophic function can be occurred in such patients. The absence of "catch-up growth" can be observed in both reduced and normal somatotrophic functions.

For the first time the features of the GH/IGF-1/IGFBP-3 system in SGA children have been determined; it was found that patients born SGA, even against the background of normosomatotropinemia, may retain a significant growth deficit. In the majority of SGA patients (68%) without “catch up growth” the adequate stimulated GH release was fixed with normal stimulated GH, which was significantly higher than the GH peak in children with isolated growth hormone deficiency and retaining the significant delay of

growth and body mass. A sharp decrease in the peak GH stimulation, which indicated the presence of GH deficit was found in the remaining SGA patients (32%).

The acid-labile subunit level was studied in plasma of prepubertal SGA children with normal GH level; it was established that decreased level of acid-labile subunit in serum of such children was accompanied by low IGF-1 and IGFBP-3 levels, which may be a cause of disrupted spontaneous postnatal compensatory growth; the lowest levels of acid-labile subunit were associated with the severe growth retardation.

Hypovitaminosis D was observed in all prepubertal patients with short stature who were born with signs of SGA. No correlation was found between vitamin D levels and the maximum peak of stimulated growth hormone release. However, the level of vitamin D differed depending on the type of SGA. Children with a symmetrical type of SGA are 3.6 times more likely to have vitamin D deficiency compared to asymmetric ($p < 0.05$). A direct relationship between the content of vitamin D and IGF-1 was showed by correlation analysis ($r_{xu} = +0.45$, $p < 0.05$).

Short children born SGA require rGH replacement therapy. The optimal dose for SGA patients with growth hormone deficiency is 0.033 mg/kg/day, for SGA patients without growth hormone deficiency – 0.05 mg/kg/day. The addition of vitamin D to the complex therapy contributes to the significant acceleration of growth in such patients (an average by 0.8 cm in 6 months).

Key words: children, small for gestational age, somatotropic insufficiency, “spontaneous growth”, growth hormone, insulin-like growth factor-1, thyroid function, acid-labile subunit, vitamin D.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГР	– гормон росту
ЗВУР	– затримка внутрішньоутробного розвитку
ІМТ	– індекс маси тіла
ІФР-1	– інсуліноподібний фактор росту 1
ІФР-ЗБ-3	– інсуліноподібний фактор росту зв'язуючий білок 3
КВ	– кістковий вік
КЛС	– кислотно-лабільна субодиниця
рГР	– рекомбінантний гормон росту
СН	– соматотропна недостатність
СТГ	– соматотропний гормон
Т4в	– тироксин вільний
ТТГ	– тиреотропний гормон
ШР	– швидкість росту
H-SDS	– коефіцієнт стандартного квадратичного відхилення від середньої медіани для даного віку та статі
SD	– стандартне квадратичне відхилення від середньої медіани для даного віку та статі (англ. <i>Standard Deviation</i>)
SDS	– стандартна шкала відхилення (англ. <i>Standard Deviation Score</i>)
SE	– чутливість тесту (англ. <i>Sensitivity</i>)
Sp	– специфічність тесту (англ. <i>Specificity</i>)