

## РІВНІ АПОЛІПОПРОТЕЇНІВ А1 І В У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ЇХ СПІВВІДНОШЕННЯ У МОЛОДИХ ДОРΟΣЛИХ ІЗ СОМАТОТРОПНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ В ДИНАМІЦІ ТЕРАПІЇ РЕКОМБІНАНТНИМ ГОРМОНОМ РОСТУ

**Резюме. Мета дослідження** — вивчення рівнів аполіпопротеїнів А1 і В у сироватці крові та їх співвідношення у 174 молодих дорослих (середній вік —  $22,47 \pm 0,30$  року) з дефіцитом гормону росту, що виник в дитинстві. **Матеріали і методи.** Під спостереженням перебували 174 пацієнти (124 пацієнти чоловічої статі) віком від 19 до 34 років. Період спостереження становив до 36 міс. **Результати.** Встановлено, що на тлі лікування препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) у більшості пацієнтів вже через 6–12 міс. спостерігається поступове підвищення рівнів аполіпопротеїнів А1, зниження рівнів аполіпопротеїнів В та нормалізація їх співвідношення, що сприяє зниженню факторів кардіоваскулярного ризику в майбутньому. **Висновки.** На тлі терапії препаратами рГР у молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитячому віці, відбуваються вірогідні позитивні зміни деяких показників ліпідного профілю, а саме: суттєве підвищення рівнів аполіпопротеїнів А1, зниження рівнів аполіпопротеїнів В у сироватці крові та співвідношення апоВ/апоА1.

**Ключові слова:** соматотропна недостатність, що виникла в дитинстві, молоді дорослі, аполіпопротеїн А1, аполіпопротеїн В, співвідношення апоВ/апоА1, лікування рекомбінантним гормоном росту.

### Вступ

Соматотропна недостатність може виникнути в будь-якому віці та в переважній більшості випадків потребує проведення замісної терапії препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР). У дитячому віці головною метою терапії є стимуляція лінійного росту, у той же час у дорослих пацієнтів головним є ліквідація метаболічних наслідків дефіциту ГР (ДГР) [1]. Наявність дисліпідемії, ожиріння, порушення композиції тіла, артеріальної гіпертензії у багатьох випадках пояснює високий рівень серцево-судинної захворюваності та смертності дорослих пацієнтів із гіполітуїтаризмом [2]. Високу частоту інфарктів, інсультів, раннього атеросклерозу пов'язують з дефіцитом гормону росту та інсуліноподібного фактора 1 (ІФР-1), які прямо або опосередковано пов'язані з обміном ліпідів. Дисліпідемія вважається головним фактором ризику розвитку атеросклерозу [3], а замісна терапія дорослих з ДГР асоціюється з позитивними змінами в профілі ліпідів і ліпопротеїнів [4, 5]. Інформативними маркерами кардіоваскулярного ризику вважають рівні аполіпопротеїнів В (апоВ) та аполіпопротеїнів А1 (апоА1) та їх співвідношення [6, 7].

Своєчасне встановлення наявності факторів кардіоваскулярного ризику у молодих пацієнтів та призначен-

ня патогенетичної терапії рГР дозволяє запобігти розвитку небажаних метаболічних наслідків ДГР. Головним чином взаємозв'язок між ГР та показниками ліпідного обміну вивчався у пацієнтів похилого віку, при виникненні ДГР в дорослому віці з вивченням дозового режиму введення рГР у дорослих [8–10]. Практично не вивчені особливості ліпідного профілю та кардіоваскулярні ризику у молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві та продовжує існувати після 18-річного віку. Не вирішені питання необхідності та термінів відновлення терапії рГР, а також не визначені її метаболічні ефекти, зокрема вплив на показники ліпідного профілю при довготривалій терапії рГР [5].

**Мета дослідження** полягає в обґрунтуванні доцільності подовження/відновлення лікування препаратами

Адреса для листування з авторами:

Большова Олена Василівна  
11404, Україна, м. Київ, вул. Вишгородська, 69  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
E-mail: evbolshova@gmail.com

© Большова О.В., Ткачова Т.О., Вишнеvsька О.А.,  
Малиновська Т.М., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

ми рекомбінантного гормону росту молодих дорослих з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві.

## Матеріали та методи

Визначали рівні аполіпопротеїнів А1 та В у сироватці крові натше імунотурбідиметричним методом (Cobas 6000; Roche Diagnostics, Switzerland). Рівень ІФР-1 у плазмі крові визначали за допомогою радіоімунологічного методу з використанням стандартних наборів IRMAIGF-1 (Immunotech, Czech Republic). Зразки крові збирали до початку лікування та через 6, 12, 24 та 36 міс. на тлі лікування рГР. Препарат рГР вводили в дозі 0,033 мг/кг/добу ввечері підшкірно щоденно. Вимірювання росту здійснювали за допомогою стадіометра System Dr. Keller J., масу тіла вимірювали за допомогою електронних ваг Tanita BC-587 (Japan). Кістковий вік визначали за атласом W.W. Greulich, S.P. Pyle (1993).

Під спостереженням перебували 174 пацієнти (124 пацієнти чоловічої статі) віком від 19 до 34 років. Період спостереження становив до 36 міс. У роботі використані матеріали реєстру пацієнтів із соматотропною недостатністю, створеного на базі відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Наявність соматотропної недостатності було встановлено в дитинстві при першому зверненні пацієнта до клініки (проведення двох функціональних фармакологічних тестів з інсуліном, клонідином/аргініном; визначення рівнів ІФР-1) та повторно підтверджено при включенні до нашого дослідження (ретестування). За норму стимульованої секреції ГР при стандартних пробах у дитячому віці вважали рівні понад 10,0 нг/мл; у віці після 18 років — рівні вищі ніж 3,0 нг/мл. На момент обстеження у більшості молодих дорослих кістковий вік становив  $\geq 15$  років. Показники росту становили від 138,0 до 174,0 см, індекс маси тіла (ІМТ) — від 19,2 до 33,3 кг/м<sup>2</sup>.

До включення в дослідження пацієнти за різних обставин не отримували препарати рГР або, у виняткових випадках, отримували рГР короткими курсами (не більше 12 міс.) в дитинстві (понад 10 років до включення в дослідження). Значна кількість хворих (71 па-

цієнт — 40,8 %) отримувала препарати левотироксину в дозі 75–125 мкг/добу; препарати кори надниркових залоз отримували 28 пацієнтів (16,09 %) у дозі 10–15 мг/добу. Серед 174 пацієнтів на момент включення в дослідження 30 осіб (з них 28 — чоловіки) отримували препарати статевих гормонів.

Статистична обробка результатів досліджень виконувалась із використанням статистичних програм Microsoft Excel із застосуванням методів варіаційної статистики. Результати наведено у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Оцінка статистичної вірогідності здійснювалася за параметричним критерієм Стьюдента ( $t$ ). Різниця в результатах вважалася вірогідною при  $p < 0,05$ .

## Результати дослідження

Встановлено, що на тлі терапії препаратами рГР у молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитячому віці, відбувались вірогідні позитивні зміни деяких показників ліпідного профілю (табл. 1).

Так, через 6 міс. терапії рівні апоА1 вірогідно підвищувались порівняно з показниками апоА1 до лікування ( $1,066 \pm 0,014$  г/л та  $0,880 \pm 0,014$  г/л відповідно;  $p < 0,001$ ), однак залишалися зниженими порівняно з показниками в контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Після двох років терапії показники апоА1 в крові пацієнтів досягали показників апоА1 в контрольній групі та практично не змінювались через три роки лікування.

Рівні апоВ в крові пацієнтів вірогідно змінювались в напрямку зниження в динаміці лікування, але й через три роки залишалися підвищеними порівняно з показниками контрольної групи ( $1,090 \pm 0,021$  г/л та  $0,995 \pm 0,028$  г/л відповідно;  $p < 0,01$ ). Вірогідне зниження рівня апоВ порівняно з показниками до лікування відбувалось вже через 6 міс. терапії ( $1,138 \pm 0,021$  г/л та  $1,171 \pm 0,022$  г/л відповідно;  $p < 0,05$ ).

В умовах тривалого ДГР спостерігалось значне порушення співвідношення апоВ/апоА1 порівняно з показниками в контрольній групі —  $1,366 \pm 0,028$  та  $0,816 \pm 0,016$  відповідно ( $p < 0,001$ ). Через 6 міс. лікування співвідношення суттєво знижувалось порівняно з показником до лікування ( $1,087 \pm 0,022$  та  $1,366 \pm 0,028$ ;  $p < 0,001$ ), однак нормалізація цього

**Таблиця 1. Рівні аполіпопротеїнів А1, В у сироватці крові та їх співвідношення у молодих дорослих із соматотропною недостатністю в динаміці терапії,  $M \pm m$**

Термін лікування	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.	Контрольна група
АпоА1, г/л	$0,880 \pm 0,014^{\wedge}$	$1,066 \pm 0,014^{* \wedge}$	$1,147 \pm 0,012^{* \wedge \wedge}$	$1,196 \pm 0,012^{*}$	$1,206 \pm 0,013^{*}$	$1,210 \pm 0,018$
АпоВ, г/л	$1,171 \pm 0,022^{\wedge}$	$1,138 \pm 0,021^{*** \wedge}$	$1,102 \pm 0,021^{** \wedge}$	$1,083 \pm 0,020^{** \wedge \wedge}$	$1,090 \pm 0,021^{** \wedge \wedge}$	$0,995 \pm 0,028$
АпоВ/апоА1	$1,366 \pm 0,028^{\wedge}$	$1,087 \pm 0,022^{* \wedge}$	$0,972 \pm 0,020^{* \wedge}$	$0,913 \pm 0,018^{* \wedge}$	$0,984 \pm 0,078^{* \wedge \wedge \wedge}$	$0,816 \pm 0,016$

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

показника, тобто досягнення рівня нижче одиниці, відбувалось тільки через 12 місяців після початку лікування ( $0,972 \pm 0,020$ ).

Отже, зміни рівнів апоА1, апоВ в сироватці крові та значення їх співвідношення порівняно з показниками до лікування починали відбуватися через 6 міс. терапії. Однак якщо рівні апоА1 досягали нормальних значень через 24 міс., рівні апоВ (хоча і суттєво знижувались) залишалися вищими від показників в контрольній групі протягом всього терміну терапії. Співвідношення апоВ/апоА1 нормалізувалось через 12 міс. лікування. Отримані результати свідчать про позитивний вплив терапії препаратами рГР на показники ліпідного профілю у молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві, та на доцільність довготривалої терапії рГР при підтвердженій соматотропній недостатності у молодих дорослих.

## Обговорення результатів

Пацієнти з ДГР (соматотропною недостатністю) знаходяться в групі підвищеного ризику захворюваності та смертності внаслідок серцево-судинних захворювань. У молодих дорослих із соматотропною недостатністю, які не отримували лікування препаратами рГР протягом тривалого часу, встановлено наявність маркерів кардіоваскулярного ризику, а саме суттєве порушення ліпідного профілю. Отримані нами результати при обстеженні пацієнтів — молодих дорослих (середній вік —  $22,47 \pm 0,30$  року) збігаються з результатами дослідження G.J. Johannsson та R. Lanes і співавт., які встановили підвищення рівнів загальної холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), апоВ, тригліцеридів у підлітків із ДГР, що продовжував існувати в постпубертатному періоді [11, 12]. Вважають, що зниження рівнів ХС ЛПНЩ є головним чинником у запобіганні гострим коронарним синдромом [13]. Експериментальними дослідженнями показано здатність холестерину ліпопротеїнів високої щільності та його головного протеїну — апоА1 запобігти виникненню та сприяти регресуванню атеросклеротичних змін [14].

На тлі лікування рГР відбувалось поступове підвищення рівнів апоА1, зниження рівнів апоВ та їх співвідношення, що свідчить про зниження ризику розвитку серцево-судинних катастроф. Це збігається з даними M. Koltowska-Häggström і співавт., які встановили у підлітків із неїдіопатичним ДГР погіршення ліпідного профілю при припиненні лікування рГР, у зв'язку з чим автори розглядають необхідність раннього відновлення терапії рГР в постпубертатному віці [15]. У значній частині підлітків (82 %) у період переходу до постпубертатного віку зберігається ДГР, однак тільки 28 % із них поновлюють терапію рГР в ранні терміни — через 3 міс. [16]. Відсутність лікування протягом тривалого часу призводить до патологічних змін в організмі, у тому числі до дисліпідемії. Призначення/поновлення патогенетичної терапії рГР сприяє підвищенню рівнів ІФР-1. Експериментальними дослідженнями встановлена здатність ІФР-1 пригнічу-

вати окислення ліпідів та формування пінистих клітин за допомогою деактивації 12/15-ліпоксігенази; вважають, що цей механізм може відігравати головну роль в атеросклеротичному ефекті ІФР-1 [17].

Високе співвідношення апоВ/апоА1 асоціюється з атерогенними частками ЛПНЩ та розвитком серцево-судинної патології [18]; поступове зниження апоВ/апоА1 в динаміці терапії рГР свідчить про поступове зниження ризику раннього атеросклерозу у молодих дорослих пацієнтів.

Отже, отримані результати свідчать про доцільність призначення терапії рГР молодим дорослим з підтвердженою соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві.

## Висновки

1. На тлі терапії препаратами рГР у молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитячому віці, відбуваються вірогідні позитивні зміни деяких показників ліпідного профілю, а саме: суттєве підвищення рівнів аполіпопротеїнів А1, зниження рівнів аполіпопротеїнів В у сироватці крові та співвідношення апоВ/апоА1.

2. Молоді дорослі при підтвердженій соматотропній недостатності з дитинства потребують довготривалої терапії рГР, що сприяє зниженню метаболічних наслідків дефіциту гормону росту, зокрема дисліпідемії.

3. Моніторинг пацієнтів молодого віку з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві, повинен включати визначення рівнів аполіпопротеїнів А1, В у крові, їх співвідношення з метою раннього виявлення та запобігання накопиченню факторів серцево-судинного ризику.

**Конфлікт інтересів.** Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

## Список літератури

1. Zak T., Basiak A., Zubkiewicz-Kucharska A., Noczyńska A. The effect of one year therapy with recombinant human growth hormone (rhGH) on growth velocity, calcium-phosphorus metabolism, bone mineral density and changes in body composition in children with growth hormone deficiency (GHD) // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* — 2010. — Vol. 16(1). — P. 39-43.
2. Verhelst J., Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 161. — P. 41-49. — doi: 10.1530/EJE-09-0291.
3. Karavia E.A., Zvintzou E., Petropoulou P.I. et al. HDL quality and functionality: what can proteins and genes predict? // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2014. — Vol. 12(4). — P. 521-532. — doi: 10.1586/14779072.2014.896741.
4. Russell-Jones D.L., Watts G.F., Weissberger A. et al. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1994. — Vol. 41(3). — P. 345-350.
5. Claessen K.M., Appelman-Dijkstra N.M., Adoptie D.M. et al. Metabolic profile in growth hormone-deficient (GHD) adults after long-term recombinant human growth hormone (rhGH) therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Nov 15 [Epub ahead of print].

6. Dominiczak M.H., Caslake M.J. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications // *Ann. Clin. Biochem.* — 2011. — Vol. 48. — P. 498-515. — doi: 10.1258/acb.2011.011111.
7. Wu J.F., Tang Y.Y., Zeng G.F., Tang C.K. Role of apolipoprotein AI on nascent high-density lipoprotein particle formation // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* — 2014. — Vol. 45(2). — P. 81-86.
8. Feldt-Rasmussen U., Wilton P., Jonsson P., KIMS Study Group; KIMS International Board. Aspects of growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults // *Growth Horm. IGF Res.* — 2004. — Vol. 14. — P. 51-58.
9. Gasco V., Prodam F., Grotoli S. et al. Growth hormone therapy in adult growth hormone deficiency: a review of treatment schedules and the evidence for low starting doses // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — Nov 14 [Epub ahead of print].
10. Kokshoorn N.E., Biermasz N.R., Roelfsema F. et al. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 164(5). — P. 657-665.
11. Johannsson G.J. What happens when growth hormone is discontinued at completion of growth? Metabolic aspects // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 13. — P. 1321-1326.
12. Lanes R., Soros A., Gunczler P. et al. Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin, and unfavorable plasma lipid and lipoproteins // *J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 149. — P. 324-329.
13. Sahebkar A., Watts G.F. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes // *Clin. Ther.* — 2013. — Vol. 35(8). — P. 1082-1098. — doi: 10.1016/j.clinthera.2013.06.019.
14. Tuteja S., Rader D.J. High-density lipoproteins in the prevention of cardiovascular disease: changing the paradigm // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol. 96(1). — P. 48-56. — doi: 10.1038/clpt.2014.79.
15. Koltowska-Häggström M., Geffner M.E., Jönsson P. et al. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment during the transition phase is an important factor determining the phenotype of young adults with non idiopathic childhood-onset GH deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95(6). — P. 2646-2654.
16. Ahmid M., Fisher V., Graveling A.J. et al. An audit of the management of childhood-onset growth hormone deficiency during young adulthood in Scotland // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 6.
17. Sukhanov S., Snarski P., Vaughn C. et al. Insulin-like growth factor I reduces lipid oxidation and foam cell formation via downregulation of 12/15-lipoxygenase // *Atherosclerosis.* — 2015. — Vol. 238(2). — P. 313-320. — doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.024.
18. Panayiotou A., Griffin M., Georgiou N. et al. ApoB/ApoA1 ratio and subclinical atherosclerosis // *Int. Angiol.* — 2008. — Vol. 27(1). — P. 74-80.

Отримано 25.08.16 ■

Большова Е.В., Ткачова Т.А., Вишневецкая О.А., Малиновская Т.Н.  
 ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

## УРОВНИ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ А1 И В В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ИХ СООТНОШЕНИЕ У МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ С СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ГОРМОНОМ РОСТА

**Резюме.** Цель исследования — изучение уровней аполипопротеинов А1 и В в сыворотке крови и их соотношения у 174 молодых взрослых (средний возраст —  $22,47 \pm 0,30$  года) с дефицитом гормона роста, возникшего в детстве. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 174 пациента (124 пациента мужского пола) в возрасте от 19 до 34 лет. Период наблюдения составлял до 36 мес. **Результаты.** Установлено, что на фоне терапии препаратами рекомбинантного гормона роста (рГР) у большинства пациентов уже через 6–12 мес. наблюдается постепенное достоверное повышение уровней аполипопротеинов А1, снижение уровней аполипопротеинов В и нормализация их соотношения, что способствует сниже-

нию факторов сердечно-сосудистого риска в будущем. **Выводы.** На фоне терапии препаратами рГР у молодых взрослых с соматотропной недостаточностью, возникшей в детском возрасте, происходят достоверные позитивные изменения некоторых показателей липидного профиля, а именно: существенное повышение уровней аполипопротеинов А1, снижение уровней аполипопротеинов В в сыворотке крови и соотношения апоВ/апоА1.

**Ключевые слова:** соматотропная недостаточность, возникшая в детстве, молодые взрослые, аполипопротеин А1, аполипопротеин В, соотношение апоВ/апоА1, терапия рекомбинантным гормоном роста.

Bolshova O.V., Tkachova T.O., Vyshnevskaya O.A., Malynovska T.M.  
 State Institution «Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komisarenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## THE LEVELS OF APOLIPOPROTEINS A1 AND B IN THE BLOOD SERUM AND THEIR RATIO IN YOUNG ADULTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN THE DYNAMICS OF RECOMBINANT GROWTH HORMONE THERAPY

**Summary.** Aim of the investigation — to study serum levels of apolipoprotein A1 and B and their ratio in 174 young adults (average age —  $22.47 \pm 0.30$  years) with childhood-onset growth hormone deficiency. **Materials and methods.** The study involved 174 patients (124 males) aged 19 to 34 years. The follow-up period was up to 36 months. **Results.** It was found that on the background of the treatment with recombinant growth hormone (rGR), there is a gradual increase in the levels of apolipoprotein A1, a decrease in apolipoprotein B levels and normalization of their ratio in most patients after

6–12 months that reduces cardiovascular risk factors in the future. **Conclusions.** Against the background of rGR therapy in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency, there are significant positive changes in some parameters of the lipid profile, namely — substantial increase in apolipoprotein A1 levels, a decrease in the serum content of apolipoprotein B and apoB/apoA1 ratio.

**Key words:** childhood-onset growth hormone deficiency, young adults, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, apoB/apoA1 ratio, recombinant growth hormone treatment.