

УДК 577.122.083:616-007.21-053.2:616-074

## ВИВЧЕННЯ РІВНІВ АПОЛІПОПРОТЕЇНІВ А1, АПОЛІПОПРОТЕЇНІВ В У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ЇХ СПІВВІДНОШЕННЯ У МОЛОДИХ ДОРΟΣЛИХ З НЕЛІКОВАНОЮ СОМАТОТРОПНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ З МАНІФЕСТАЦІЄЮ В ДИТИНСТВІ

© Т. О. Ткачова, О. А. Вишневська, О. В. Большова

Обстежено 174 пацієнта (22,47±0,30 роки), які з дитинства страждали на соматотропну недостатність. Встановлено суттєве зниження рівню аполіпопротеїнів А1, підвищення рівнів аполіпопротеїнів В, порушення їх співвідношення. Отримані данні свідчать про накопичення факторів кардіоваскулярного ризику у молодих дорослих в умовах тривалого дефіциту гормону росту та необхідності терапії препаратами рекомбінантного гормону росту

**Ключові слова:** соматотропна недостатність, що виникла в дитинстві; молоді дорослі, аполіпопротеїн А1, аполіпопротеїн В

*There was studied the content of apolipoproteins A1 (ApoA1) and apolipoproteins B (ApoB) in the blood serum and their ratio in young adults (mean age 22,47±0,30 years) with somatotrophic deficiency, appeared in childhood. In most patients, who did not receive treatment with preparations of recombinant growth hormone (rGH) the undesirable changes of the lipid profile were established, especially the essential decrease of apolipoproteins A1 level and increase of apolipoproteins B level, disturbance of their ratio that favors the significant growth of cardiovascular risk.*

**Aim.** Determination of the presence of cardio-vascular risk factors in young adults with prolonged deficiency of growth hormone by the study of apolipoprotein A1, apolipoprotein B in the blood and their ratio.

**Methods.** ApoA1 and ApoB levels in the blood serum were determined by immunoturbidimetric method (Cobas 6000; RocheDiagnostics, Switzerland). The level of insulin-like growth factor (IGF) in the blood plasma was determined by radioimmunological method using the standard sets «IRMAIGF-1» («Immunotech», Czech Republic). The measuring of height was carried out using stadiometer «SystemDr.KellerJ.», body mass was measured using electronic weigher Tanita BC587 (Japan). The bone age was determined by the atlas W. W. Greulich & S. P. Pyle (1993). The materials of Register of patients with somatotrophic deficiency, created on the base of the department of child endocrine pathology of SI "Institute of endocrinology and metabolism, named after V. P. Komissarenko, NAMS of Ukraine" were used in the work.

Statistical processing of the results was carried out using Microsoft Excel statistical programs with the help of methods of variation statistics. The results were presented as the mean values and their standard mistake ( $M\pm m$ ). The assessment of statistical reliability was realized by Student parametric t-criterion. The difference between results was considered as a reliable one at  $p<0,05$ .

**Results of research.** 174 patients with somatotrophic deficiency, appeared in the childhood, were examined. Mean age was 22,47±0,30 years (in women – 23,47±0,61 years; in men – 22,03±0,32 years). The height of patients was 138,0 – 174,0 cm, body mass index – from 19,2 to 33,3. Under conditions of prolonged deficiency of growth hormone only 17,8 % of patients had ApoA1 parameters within the norm and 67,2 % – the normal ApoB parameters in the blood serum.

The mean level of ApoA1 in the blood serum of young adults was reliably lower than the control parameters (0,88±0,014 g/l and 1,21±0,018 g/l respectively,  $p<0,001$ ). At the same time the mean ApoB level essentially exceeded the parameters in the control group (1,171±0,022g/l and 0,995±0,028 g/l, respectively,  $p<0,001$ ). ApoB/ApoA1 ratio exceeded the value 1 and was 1,366±0,028 (in the control group 0,816±0,016,  $p<0,001$ ). The essential gender differences in parameters of ApoA1, ApoB and ApoB/ApoA1 in young adults with somatotrophic deficiency, who did not receive treatment with rGH, were not found.

**Conclusion.** There were established the significant undesirable changes of the levels of apolipoproteins A1, apolipoproteins B in the blood serum and disturbance of their ratio in young adults with somatotrophic deficiency, appeared in childhood. The received data testify to the accumulation of cardiovascular risk factors in young adults under conditions of prolonged deficiency of growth hormones and the necessity of continuation/renewal of therapy with preparations of recombinant growth hormone

**Keywords:** somatotrophic deficiency, appeared in childhood; young adults; apolipoprotein A1, apolipoprotein B

### 1. Вступ

Гормон росту (ГР) – плейотропний гормон, який діє на центральному та периферичному рівнях та впливає практично на всі види обміну речовин. Зокрема, ГР поліпшує ліпідний профіль, знижує

фактори кардіального ризику; відновлює ендотеліальну функцію, поліпшує кардіальну функцію [1]. ГР підвищує рівні циркулюючого інсуліно-подібного фактору росту-1 (ІФР-1) та вільних жирних кислот [2].

Дефіцит ГР (ДГР) або соматотропна недостатність призводить не тільки до значного відставання в рості (у дітей), але й формує у пацієнтів специфічний клініко-метаболічний симптомокомплекс з порушенням композиції тіла, остеопенією, кардіальною дисфункцією та зниженням якості життя [3].

Показано, що ДГР, який виникає в дорослому віці, супроводжується суттєвими змінами метаболічного стану хворого, а саме – порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів, зниженням мінеральної щільності кісток, зниженням якості життя тощо. ДГР пов'язують з такими показниками ліпідного профілю, які в дорослому віці призводять до передчасних кардіоваскулярних катастроф та підвищення смертності від серцево-судинних захворювань. Встановлено, що ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) та аполіпопротеїн А1 (АпоА1) – головний білковий компонент ліпідів високої щільності, мають антисклеротичний ефект [4]. Концентрацію аполіпопротеїнів В (АпоВ) і АпоА1 та їх співвідношення вважають кращими маркерами кардіоваскулярного ризику ніж звичайні маркери, такі як, загальний холестерин та холестерин ліпопротеїдів низької щільності (Х-ЛПНЩ) [5].

## 2. Обґрунтування дослідження

Дефіцит ГР може виникнути в будь-якому віці та асоціюється з багатьма небажаними метаболічними ефектами, що суттєво підвищує кардіоваскулярні ризики. Дані міжнародної бази KIMS свідчить про наявність у дорослих пацієнтів з ДГР високого ризику дисліпідемії, високого індексу маси тіла, порушення композиції тіла, гіпертензії, що може пояснити високий рівень серцево-судинної захворюваності та смертності пацієнтів з гіпопітuitarизмом [6].

Головним чином, взаємозв'язок між ГР та показниками ліпідного обміну вивчався у пацієнтів похилого віку, а також при виникненні соматотропної недостатності в дорослому віці [7, 8]. Поодинокі та суперечливі дослідження стосуються наявності кардіоваскулярних факторів ризику у дітей з соматотропною недостатністю. Так, Khadilkar V. та співавт. (2014) встановили патологічні зміни товщини *intima-media a. carotis* у дітей без лікування рГР [9]. В той же час, Knop C. та співавт. (2015) не виявили різниці між товщиною *intima-media a. carotis* у дітей без лікування та на тлі лікування рГР [10].

Практично не вивчені особливості ліпідного обміну та наявність кардіоваскулярних факторів ризику у молодих пацієнтів з соматотропною недостатністю, що виникла в дитячому віці та продовжує існувати в молодому дорослому віці. Оскільки дисліпідемія вважається головним фактором ризику розвитку атеросклерозу [11], вважається доцільним вивчення показників ліпідного обміну у молодих дорослих в умовах тривалого дефіциту ГР та визначення у них наявності факторів кардіоваскулярного ризику.

## 3. Мета дослідження

Визначення наявності серцево-судинних факторів ризику у молодих дорослих з тривалим дефіцитом гормону росту шляхом дослідження рівнів аполіпопротеїну А1, аполіпопротеїну В у сироватці крові, та їх співвідношення.

## 4. Матеріали та методи дослідження

Обстежено 174 пацієнта (52 жінки/122 чоловіка) віком від 19 до 34 років. Середній вік обстежених становив  $22,47 \pm 0,30$  роки в цілому по групі, жінок –  $23,47 \pm 0,61$  роки; чоловіків –  $22,03 \pm 0,32$  роки. Наявність соматотропної недостатності було встановлено в дитинстві при першому зверненні пацієнта до клініки (проведення двох функціональних фармакологічних тестів з інсуліном, клонідином/L-DOPA; визначення рівня ІФР-1), та повторно підтверджено при включенні до нашого дослідження. За норму стимульованої секреції ГР при стандартних пробах у дитячому віці вважали рівні вищі ніж  $10,0$  нг/мл; в віці після 18 років – рівні вищі ніж  $3,0$  нг/мл. На момент обстеження у більшості хворих кістковий вік був  $\geq 15$  років. Показники росту становили від  $138,0$  см до  $174,0$  см, індекс маси тіла (ІМТ) – від  $19,2$  до  $33,3$ .

До включення в наше дослідження пацієнти за різних обставин не отримували препарати рекомбінантного ГР (рГР) або, в виключних випадках, отримували рГР короткими курсами (не більше 12 міс) в дитинстві ( $>$  за 10 років до включення в дослідження). Значна кількість хворих (71 пацієнт,  $40,8$  %) отримували препарати лево-тироксину в дозі  $75$ – $125$  мкг/добу; препарати кори надниркових залоз отримували 28 пацієнтів ( $16,09$  %) в дозі  $10$ – $15$  мг/добу.

Рівні АпоА1 та АпоВ в сироватці крові визначали імунотурбідиметричним методом (Cobas 6000; Roche Diagnostics, Швейцарія). Рівень ІФР-1 у плазмі крові визначали радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів «IRMAIGF-1» («Immunotech», Czech Republic). Вимірювання зросту здійснювали за допомогою стадіометра «System Dr. Keller J.», масу тіла вимірювали за допомогою електронних вагів Tanita BC587 (Japan). Кістковий вік визначали за атласом W. W. Greulich & S. P. Pyle (1993). В 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». Групу контролю склали 52 практично здорових осіб (17 жінок, середній вік  $25,58 \pm 0,40$  роки, ІМТ від  $18,5$  до  $31,0$ ; та 35 чоловіків, середній вік  $24,94 \pm 0,69$  роки, ІМТ від  $19,1$  до  $26,0$ ).

Статистична обробка результатів досліджень виконувалась з використанням статистичних програм Microsoft Excel із застосуванням методів варіаційної статистики. Результати представлено у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Оцінка статистичної достовірності здійснювалася за параметричним критерієм Ст'юдента (t). Різниця в результатах вважалася достовірною при  $P < 0,05$ .

### 5. Результати дослідження

Визначення рівнів АпоА1 та АпоВ в сироватці крові молодих дорослих з соматотропною недостатністю, яка виникла в дитинстві та продовжувала існувати в подальшому, встановило, що нормальні показники АпоА1 мали тільки 17,8 %, а АпоВ – 67,2 % пацієнтів.

Середній рівень АпоА1 в сироватці крові пацієнтів, які тривало не отримували патогенетичного лікування рГР, становив  $0,88 \pm 0,014$  г/л, що вірогідно нижче середнього рівня АпоА1 в групі контролю ( $1,21 \pm 0,018$  г/л,  $P < 0,001$ ). В той же час, середній рівень АпоВ в сироватці крові у пацієнтів був суттєво вищим контрольних показників ( $1,171 \pm 0,022$  г/л та  $0,995 \pm 0,028$  г/л відповідно,  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Співвідношення АпоВ/АпоА1 у осіб, які не отримували лікування рГР, перевищувало одиницю та становило  $1,366 \pm 0,028$  (в контрольній групі  $0,816 \pm 0,016$ ,  $p < 0,001$ ). Аналіз індивідуальних показників встановив, що навіть при нормальному рівні АпоА1, у пацієнтів з тривалим дефіцитом ГР спостерігалось порушення співвідношення АпоВ/АпоА1, а саме – перевищення значення 1.

в регуляцію метаболізму ліпідів та ліпопротеїдів, а замісна терапія рГР у дорослих з ДГР асоціюється з позитивними змінами в профілі ліпідів та ліпопротеїдів [14, 15].

Більшість авторів підтверджують наявність дисліпідемії у пацієнтів з соматотропною недостатністю, однак, головним чином, ліпідний стан вивчали у осіб похилого віку, та при ДГР з маніфестацією в дорослому віці [16, 17].

У підлітків з дитячим ДГР, головним чином, вивченню підлягали питання підтвердження наявності соматотропної недостатності в перехідному періоді, дозування препаратів рГР, стану кісткової системи та психологічні аспекти. Останнім часом з'явилися дані про результати досліджень стану ліпідного обміну у пацієнтів молодшого віку, молодих дорослих, при маніфестації ДГР в дитячому віці. Так, Ciresi A. та співав (2007) у дітей з соматотропною недостатністю встановили до початку лікування рГР підвищення загального холестерину та Х-ЛПНЩ, тоді як рівні Х-ЛПВЩ та тригліцеридів не відрізнялися від показників здорових дітей [17].

Припинення лікування рГР у підлітків з ДГР, який виник в дитинстві, призводило до підвищення рівнів загального холестерину, тригліцеридів, Х-ЛПНЩ і АпоВ та зниження рівнів Х-ЛПВЩ [18]. У підлітків з важким ДГР з дитинства, що продовжує існувати в подальшому, припинення лікування на 2 роки призводить до акумуляції важливих серцево-судинних факторів ризику, які можуть асоціюватися з ДГР у дорослих [19]. Metwalley K. A. та співав. (2013) вважають доцільним проводити моніторинг показників ліпідного обміну та ехокардіографічних показників у всіх дітей з соматотропною недостатністю до та на тлі терапії рГР [20].

В нашому дослідженні обстежені молоді дорослі, у яких ДГР виник в дитячому віці, однак пацієнти не отримували патогенетичного лікування ГР протягом багатьох років. Встановлено наявність суттєвого порушення стану ліпідного обміну у вигляді різкого підвищення рівнів АпоВ, зниження рівнів АпоА1 та порушення їх співвідношення.

Наявність кардіоваскулярних ризиків у пацієнтів з ДГР розглядається, головним чином, у віці після 40–45 років [21]. Однак, отримані нами дані свідчать про існування одного з головних ризиків виникнення серцево-судинних захворювань та раннього атеросклерозу – дисліпідемії у пацієнтів з ДГР вже в молодому віці. Lanes R. та співав. (2006) виявили небажаний ліпідний профіль, встановлений у підлітків 12–16 років з соматотропною недостатністю – підвищення рівнів загального та Х-ЛПНЩ, тригліцеридів, АпоВ, тоді як рівень Х-ЛПВЩ не відрізнявся від його показників у лікованих пацієнтів та в контрольній групі [19].

Таблиця 1

Рівні аполіпопротеїнів А1 і В в крові та їх співвідношення у молодих дорослих з тривалою соматотропною недостатністю

Групи обстежених	Стать	АпоА1, М±m, г/л	АпоВ, М±m, г/л	АпоВ/АпоА1, М±m
Обстежені хворі, n=174	Чоловіки, n-122	$0,891 \pm 0,017^{*\wedge}$	$1,155 \pm 0,027^{*\wedge}$	$1,337 \pm 0,036^{*\wedge}$
	Жінки, n-52	$0,852 \pm 0,028^*$	$1,207 \pm 0,033^*$	$1,434 \pm 0,039^*$
	В цілому по групі	$0,880 \pm 0,014^*$	$1,171 \pm 0,022^*$	$1,366 \pm 0,028^*$
Контрольна група, n=52	Чоловіки, n-35	$1,215 \pm 0,025^{**}$	$0,973 \pm 0,038^{**}$	$0,794 \pm 0,02^{**}$
	Жінки, n-17	$1,207 \pm 0,027$	$1,037 \pm 0,041$	$0,857 \pm 0,026$
	В цілому по групі	$1,210 \pm 0,018$	$0,995 \pm 0,028$	$0,816 \pm 0,016$

Примітки: \* –  $P < 0,001$  – вірогідність між показниками обстежених хворих та в контролі;  $\wedge$  –  $P > 0,05$  – вірогідність між показниками у пацієнтів чоловіків та жінок; \*\* –  $P > 0,05$  – вірогідність між показниками у чоловіків та жінок групи контролю

Не встановлено вірогідної різниці між показниками рівнів АпоА1, АпоВ та співвідношення АпоВ/АпоА1 у чоловіків та жінок як з тривалою соматотропною недостатністю, так і в контрольній групі.

### 6. Обговорення результатів дослідження

Дисліпідемія (високі рівні ліпопротеїдів низької щільності та низькі рівні ліпопротеїдів високої щільності) визнана фактором значного ризику виникнення серцево-судинної патології [12]. Зниження рівнів Х-ЛПНЩ вважають головним напрямком в запобіганні гострих коронарних симптомів [13]. За даними багатьох дослідників, ГР може бути залученим

В дослідженнях AbduT.A. та співав. (2001) у 50 дорослих (30–75 роки) з ДГР, що виник в дорослому віці, виявлені підвищені рівні загального та Х-ЛПНЩ у осіб обох статей, однак вірогідне тільки у чоловіків, та зниження рівнів Х-ЛПВЩ та АпоА1 – вірогідне тільки у жінок [22]. Автори підкреслюють підвищений коронарний ризик у пацієнтів з дорослим ДГР, особливо у жінок. Аномалії ліпідів, що формують цей ризик, пов'язані з соматотропною недостатністю чи прямо (ЛПНЩ), чи опосередковано через збільшення центрального ожиріння (ЛПВЩ). В нашому дослідженні не встановлено гендерних відмінностей в показниках аполіпропротеїнів у молодих дорослих (22,47±0,30 роки) з довготривалим дефіцитом ГР, що виник в дитинстві. Можна припустити, що у молодих дорослих обох статей порушення рівнів АпоА1 та АпоВ та їх співвідношення є одним з ранніх факторів ризику серцево-судинних захворювань, до якого в подальшому приєднуються інші фактори ризику (наприклад, ожиріння). Крім того, слід враховувати відмінності в етіології дефіциту ГР, що виникає в дитинстві та дорослому віці [23].

Таким чином, наявність тривалого дефіциту гормону росту у молодих дорослих обох статей супроводжується суттєвим порушенням деяких показників ліпідного обміну (АпоА1, АпоВ та їх співвідношення) і формуванням факторів серцево-судинного ризику вже в молодому віці. Отримані данні свідчать про необхідність призначення/поновлення патогенетичної терапії рекомбінантним гормоном росту молодим дорослим з соматотропною недостатністю з метою запобігання розвитку ранніх атеросклеротичних уражень та серцево-судинних катастроф.

## 7. Висновки

1. Встановлено вірогідне зниження рівнів аполіпропротеїнів А1, підвищення рівнів аполіпропротеїнів В в крові та порушення їх співвідношення у молодих дорослих з довготривалим дефіцитом гормону росту.

2. Не визначено вірогідної різниці між рівнями аполіпропротеїнів А1, аполіпропротеїнів В в крові та їх співвідношення у молодих дорослих з соматотропною недостатністю в залежності від статі.

3. Пацієнти з соматотропною недостатністю потребують моніторингу показників ліпідного обміну, зокрема, аполіпропротеїнів А1, аполіпропротеїнів В в крові та їх співвідношення, з метою раннього виявлення наявності ризику розвитку серцево-судинної патології та призначення патогенетичної терапії.

## Література

1. Devesa, J. Hormona de crecimiento: acciones y aplicaciones preventivas y terapéuticas [Text] / J. Devesa, P. Devesa, P. Reimunde // *Medicina Clínica*. – 2010. – Vol. 135, Issue 14. – P. 665–670. doi: 10.1016/j.medcli.2009.10.017

2. Steyn, F. J. Neuroendocrine Regulation of Growth Hormone Secretion [Text] / F. J. Steyn, V. Tolle, C. Chen, J. Epelbaum // *Comprehensive Physiology*. – 2016. – P. 687–735. doi: 10.1002/cphy.c150002

3. Höybye, C. Growth hormone replacement in adults – current standards and new perspectives [Text] / C. Höybye, J. S. Christiansen // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – Vol. 29, Issue 1. – P. 115–123. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.006

4. Wu, J. F. Role of apolipoprotein AI on nascent high-density lipoprotein particle formation [Text] / J. F. Wu, Y. Y. Tang, G. F. Zeng, C. K. Tang // *Sheng Li KeXueJin Zhan*. – 2014. – Vol. 45, Issue 2. – P. 81–86.

5. Dominiczak, M. H. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications [Text] / M. H. Dominiczak, M. J. Caslake // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2011. – Vol. 48, Issue 6. – P. 498–515. doi: 10.1258/acb.2011.011111

6. Verhelst, J. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults [Text] / J. Verhelst, R. Abs // *European Journal of Endocrinology*. – 2009. – Vol. 161. – P. S41–S49. doi: 10.1530/eje-09-0291

7. Kokshoorn, N. E. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review [Text] / N. E. Kokshoorn, N. R. Biermasz, F. Roelfsema, J. W. A. Smit, A. M. Pereira, J. A. Romijn // *European Journal of Endocrinology*. – 2011. – Vol. 164, Issue 5. – P. 657–665. doi: 10.1530/eje-10-1170

8. Appelman-Dijkstra, N. M. Therapy of Endocrine disease: Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review [Text] / N. M. Appelman-Dijkstra, K. M. J. A. Claessen, F. Roelfsema, A. M. Pereira, N. R. Biermasz // *European Journal of Endocrinology*. – 2013. – Vol. 169, Issue 1. – P. R1–R14. doi: 10.1530/eje-12-1088

9. Khadilkar, V. Effect of one-year growth hormone therapy on body composition and cardio-metabolic risk in Indian children with growth hormone deficiency [Text] / V. Khadilkar, V. Ekbote, N. Kajale, A. Khadilkar, S. Chipplonkar, A. Kinare // *Endocrine Research*. – 2013. – Vol. 39, Issue 2. – P. 74–79. doi: 10.3109/07435800.2013.828742

10. Knop, C. Carotid intima-media thickness in children treated with growth hormone [Text] / C. Knop, B. Wolters, N. Lass, R. Wunsch, T. Reinehr // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol. 28, Issue 9-10. doi: 10.1515/jpem-2014-0180

11. Karavia, E. A. HDL quality and functionality: what can proteins and genes predict? [Text] / E. A. Karavia, E. Zvintzou, P.-I. Petropoulou, E. Xepapadaki, C. Constantinou, K. E. Kypreos // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2014. – Vol. 12, Issue 4. – P. 521–532. doi: 10.1586/14779072.2014.896741

12. Helkin, A. Dyslipidemia Part 1 – Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology [Text] / A. Helkin, J. J. Stein, S. Lin, S. Siddiqui, K. G. Maier, V. Gahtan // *Vascular and Endovascular Surgery*. – 2016. – Vol. 50, Issue 2. – P. 107–118. doi: 10.1177/1538574416628654

13. Sahebkar, A. New LDL-Cholesterol Lowering Therapies: Pharmacology, Clinical Trials, and Relevance to Acute Coronary Syndromes [Text] / A. Sahebkar, G. F. Watts // *Clinical Therapeutics*. – 2013. – Vol. 35, Issue 8. – P. 1082–1098. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.06.019

14. Russell-Jones, D. L. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients [Text] / D. L. Russell-Jones, G. F. Watts, A. Welsberg, R. Naoumova, J. Myers, G. R. Thompson, P. H. Sönksen //

Clinical Endocrinology. – 1994. – Vol. 41, Issue 3. – P. 345–350. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02555.x

15. Ho, K. K. Y. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia [Text] / K. K. Y. Ho // *European Journal of Endocrinology*. – 2007. – Vol. 157, Issue 6. – P. 695–700. doi: 10.1530/eje-07-0631

16. Bollerslev, J. Positive effects of a physiological dose of GH on markers of atherogenesis: a placebo-controlled study in patients with adult-onset GH deficiency [Text] / J. Bollerslev // *European Journal of Endocrinology*. – 2006. – Vol. 154, Issue 4. – P. 537–543. doi: 10.1530/eje.1.02125

17. Cireși, A. Metabolic parameters and adipokine profile during GH replacement therapy in children with GH deficiency [Text] / A. Cireși, M. C. Amato, A. Criscimanna, A. Mattina, C. Vetro, A. Galluzzo // *European Journal of Endocrinology*. – 2007. – Vol. 156, Issue 3. – P. 353–360. doi: 10.1530/eje.1.02343

18. Johannsson, G. What Happens When Growth Hormone is Discontinued at Completion of Growth? Metabolic Aspects [Text] / G. Johannsson // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2000. – Vol. 13. doi: 10.1515/jpem-2000-s603

19. Lanes, R. Cardiovascular Risk in Growth Hormone Deficiency [Text] / R. Lanes // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2016. – Vol. 45, Issue 2. – P. 405–418. doi: 10.1016/j.ecl.2016.01.005

20. Metwalley, K. Evaluation of left ventricular mass and function, lipid profile, and insulin resistance in Egyptian children with growth hormone deficiency: A single-center prospective case-control study [Text] / K. Metwalley, H. Farghaly, H. Abd El-Hafeez // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 17, Issue 5. – P. 876. doi: 10.4103/2230-8210.117234

21. Lobo, P. M. Perfil lipídico e composição corporal na deficiência do hormônio de crescimento em adultos [Text] / P. M. Lobo, F. L. Conceição, D. V. Soares, L. D. C. Spina, R. R. L. O. Brasil, E. M. C. da Silva, M. Vaisman // *Revista da Associação Médica Brasileira*. – 2005. – Vol. 51, Issue 5. – P. 265–269. doi: 10.1590/s0104-42302005000500017

22. Abdu, T. A. M. Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities [Text] / T. A. M. Abdu, R. Neary, T. A. Elhadd, M. Akber, R. N. Clayton // *Clinical Endocrinology*. – 2001. – Vol. 55, Issue 2. – P. 209–216. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01320.x

23. Monson, J. P. Adult Growth Hormone Deficiency [Text] / J. P. Monson, A. M. Brooke, S. Akker; L. J. De Groot, P. Beck-Peccoz, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman et. al. (Eds.). – South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2015.

## References

1. Devesa, J., Devesa, P., Reimunde, P. (2010). Hormona de crecimiento: acciones y aplicaciones preventivas y terapéuticas. *Medicina Clínica*, 135 (14), 665–670. doi: 10.1016/j.medcli.2009.10.017

2. Steyn, F. J., Tolle, V., Chen, C., Epelbaum, J. (2016). Neuroendocrine Regulation of Growth Hormone Secretion. *Comprehensive Physiology*, 687–735. doi: 10.1002/cphy.c150002

3. Höybye, C., Christiansen, J. S. (2015). Growth hormone replacement in adults – current standards and new perspectives. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 29 (1), 115–123. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.006

4. Wu, J. F., Tang, Y. Y., Zeng, G. F., Tang, C. K. (2014). Role of apolipoprotein AI on nascent high-density lipoprotein particle formation. *Sheng Li KeXueJin Zhan*, 45 (2), 81–86.

5. Dominiczak, M. H., Caslake, M. J. (2011). Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Annals of Clinical Biochemistry*, 48 (6), 498–515. doi: 10.1258/acb.2011.011111

6. Verhelst, J., Abs, R. (2009). Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults. *European Journal of Endocrinology*, 161, S41–S49. doi: 10.1530/eje-09-0291

7. Kokshoorn, N. E., Biermasz, N. R., Roelfsema, F., Smit, J. W. A., Pereira, A. M., Romijn, J. A. (2011). GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*, 164 (5), 657–665. doi: 10.1530/eje-10-1170

8. Appelman-Dijkstra, N. M., Claessen, K. M. J. A., Roelfsema, F., Pereira, A. M., Biermasz, N. R. (2013). Therapy of Endocrine disease: Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*, 169 (1), R1–R14. doi: 10.1530/eje-12-1088

9. Khadilkar, V., Ekbote, V., Kajale, N., Khadilkar, A., Chipplonkar, S., Kinare, A. (2013). Effect of one-year growth hormone therapy on body composition and cardio-metabolic risk in Indian children with growth hormone deficiency. *Endocrine Research*, 39 (2), 74–79. doi: 10.3109/07435800.2013.828742

10. Knop, C., Wolters, B., Lass, N., Wunsch, R., Reinher, T. (2015). Carotid intima-media thickness in children treated with growth hormone. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 28 (9-10). doi: 10.1515/jpem-2014-0180

11. Karavia, E. A., Zvintzou, E., Petropoulou, P.-I., Xepapadaki, E., Constantinou, C., Kypreos, K. E. (2014). HDL quality and functionality: what can proteins and genes predict? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 12 (4), 521–532. doi: 10.1586/14779072.2014.896741

12. Helkin, A., Stein, J. J., Lin, S., Siddiqui, S., Maier, K. G., Gahtan, V. (2016). Dyslipidemia Part 1 – Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. *Vascular and Endovascular Surgery*, 50 (2), 107–118. doi: 10.1177/1538574416628654

13. Sahebkar, A., Watts, G. F. (2013). New LDL-Cholesterol Lowering Therapies: Pharmacology, Clinical Trials, and Relevance to Acute Coronary Syndromes. *Clinical Therapeutics*, 35 (8), 1082–1098. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.06.019

14. Russell-Jones, D. L., Watts, G. F., Welssberger, A., Naoumova, R., Myers, J., Thompson, G. R., Sönksen, P. H. (1994). The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients. *Clinical Endocrinology*, 41 (3), 345–350. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02555.x

15. Ho, K. K. Y. (2007). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the Eu-

ropean Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *European Journal of Endocrinology*, 157 (6), 695–700. doi: 10.1530/eje-07-0631

16. Bollerslev, J. (2006). Positive effects of a physiological dose of GH on markers of atherogenesis: a placebo-controlled study in patients with adult-onset GH deficiency. *European Journal of Endocrinology*, 154 (4), 537–543. doi: 10.1530/eje.1.02125

17. Ciresi, A., Amato, M. C., Criscimanna, A., Mattina, A., Vetro, C., Galluzzo, A. et. al. (2007). Metabolic parameters and adipokine profile during GH replacement therapy in children with GH deficiency. *European Journal of Endocrinology*, 156 (3), 353–360. doi: 10.1530/eje.1.02343

18. Johannsson, G. (2000). What Happens When Growth Hormone is Discontinued at Completion of Growth? *Metabolic Aspects. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 13. doi: 10.1515/jpem-2000-s603

19. Lanes, R. (2016). Cardiovascular Risk in Growth Hormone Deficiency. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 45 (2), 405–418. doi: 10.1016/j.ecl.2016.01.005

20. Metwalley, K., Farghaly, H., Abd El-Hafeez, H. (2013). Evaluation of left ventricular mass and function, lipid profile, and insulin resistance in Egyptian children with growth hormone deficiency: A single-center prospective case-control study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17 (5), 876. doi: 10.4103/2230-8210.117234

21. Lobo, P. M., Conceição, F. L., Soares, D. V., Spina, L. D. C., Brasil, R. R. L. O., Silva, E. M. C. da, Vaisman, M. (2005). Perfil lipídico e composição corporal na deficiência do hormônio de crescimento em adultos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 51 (5), 265–269. doi: 10.1590/s0104-42302005000500017

22. Abdu, T. A. M., Neary, R., Elhadd, T. A., Akber, M., Clayton, R. N. (2001). Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clinical Endocrinology*, 55 (2), 209–216. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01320.x

23. Monson, J. P., Brooke, A. M., Akker, S., De Groot, L. J., Beck-Peccoz, P., Chrousos, G., Dungan, K., Grossman, A., Hershman, J. M. et. al. (Eds.) (2015). *Adult Growth Hormone Deficiency*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Попова В. В.  
Дата надходження рукопису 06.05.2016*

**Большова Елена Василівна**, доктор медичних наук, професор, відділ дитячої ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114  
E-mail: evbolshova@gmail.com

**Ткачова Тетяна Олександрівна**, аспірант, відділ дитячої ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114  
E-mail: t.tkachova@inbox.ru

**Вишневська Ольга Анатоліївна**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, відділ дитячої ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114  
E-mail: o.vyshnevskaya@gmail.com

УДК 616.831:616.12-008.331.1-07-08

## КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДАХ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТЕНЗИВНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ: ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАЛЬНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ

© О. М. Дзюба, О. А. Толмачов

*Стан психічного здоров'я пацієнтів із гіпертензивною енцефалопатією залежить від обраної стратегічної задачі лікувально-реабілітаційного процесу. При цьому великого значення у цьому процесі має статус когнітивної сфери, діагностування й реабілітація якої, як правило, лишається поза рамками традиційного лікування. Виявлення когнітивних проблем можливо через дослідження мовної комунікації людини, як достовірно прогностичну інформативну ознаку психічного стану пацієнта*

**Ключові слова:** гіпертензивна енцефалопатія, когнітивні порушення, відтворення мовних конструктів, психічні розлади, реабілітація

**Aim** – to determine the clinical-psychopathological risk factors of the early development of psychological disorders in patients with hypertensive encephalopathy.

**Methods:** informational-analytical, clinical-anamnestic, clinical-neurological, psycho-diagnostic, statistical.