

О.В. Большова, О.Я. Самсон, О.А. Вишневська, В.А. Музь, С.Т. Зубкова, Н.О. Кульчицька

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ ІЗ СОМАТОТРОПНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПЕРЕД І НА ТЛІ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ГОРМОНУ РОСТУ

ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України", Київ

ВСТУП

Гіпофізарний нанізм (соматотропна недостатність) — захворювання, що розвивається внаслідок первинної недостатності гормону росту (ГР, соматотропін, СТГ) і характеризується пропорційною затримкою росту дитини. Діагностичним критерієм нанізму є відставання у зрості на три та більше сигмальних відхилень від середнього показника зросту для кожної вікової групи. Кінцевий зріст хворих на гіпофізарний нанізм, яким вчасно не було надано лікування, може становити 70–120 см.

Недостатність СТГ може бути ізольованою (випадіння лише соматотропної функції аденогіпофіза) або поєднуватися з дефіцитом інших тропних гормонів гіпофіза — АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ (пангіпопітуїтаризм) [1, 2].

На рівні тканин ростовий ефект СТГ забезпечується специфічним пептидом — інсуліноподібним чинником росту 1 (ІЧР-1). ІЧР-1 присутній у сироватці крові переважно у вигляді комплексів зі зв'язуючими білками. Найбільш розповсюдженим із них є ІЧР-зв'язуючий білок типу 3 (ІЧР-ЗБ-3).

Синтез ІЧР-1 відбувається у печінці під безпосереднім контролем ГР. Основною точкою дії ІЧР-1 є епіфізи трубчастих кісток, де за його участю відбувається проліферація хондроцитів і, отже, здійснюється лінійний ріст дитини [3, 4].

З іншого боку, розмаїття біологічних ефектів СТГ та інсуліноподібних чинників росту за умов їх недостатності обумовлює значну кількість суттєвих порушень усіх видів обміну речовин.

ГР відіграє роль в індукції та прогресуванні статевих розв'язків, і, у свою чергу, регулюється гонадальними чинниками на гіпоталамічному та гіпофізарному рівнях. СТГ, ІЧР-1 та естрогени — основні чинники пубертатного стрибка у рості. Згідно із сучасними уявленнями, саме естрогени виступають основними статевими стероїдами, що несуть відповідальність за пубертатний стрибок у рості, дозрівання кістяка, а також накопичення мінеральної кісткової маси у дітей чоловічої та жіночої статі. У здорової дитини наприкінці пубертатного періоду завершуються процеси росту та дозрівання репродуктивної системи [5, 6].

Відомо, що у жировій тканині ГР пригнічує ак-

тивність ліпопротеїніпази, яка гідролізує ліпопротеїни до НЕЖК, що згодом знову етерифікуються та відкладаються в адипоцитах. Отже, дефіцит ГР створює умови для розвитку дисліпідемії, яка, у свою чергу, є одним із головних чинників виникнення каскаду біохімічних реакцій, що призводять до підвищення вмісту жирової тканини, зниження м'язової маси, зменшення розміру серця та серцевого викиду, ураження судин, і, як наслідок, до виникнення серцево-судинних ускладнень.

Ефекти ГР на структуру і функцію серця реалізуються через локальну продукцію ІЧР-1, який є важливим регулятором регіонарного кровообігу, оскільки прямо впливає на васкуляризацію та послаблює скоротливість артерій. Крім того, ГР та ІЧР-1 впливають на ендотелій судин через стимуляцію синтезу NO, а вміст NO регулює судинний тонус. Формування таких порушень, як брадикардія та артеріальна гіпотензія, пояснюється тривалим, стійким і значним дефіцитом ГР та ІЧР-1.

Наявність патології серцево-судинної системи вірогідно і позитивно пов'язано із загальними рівнями ІЧР-1, ІЧР-ЗБ-5 та ІЧР-ЗБ-3 у крові. Ці взаємозв'язки незалежні один від одного, а також від традиційних чинників ризику — вмісту інсуліну та статевих гормонів, що свідчить про патогенетичну роль системи ГР/ІЧР у розвитку коронарного атеросклерозу [7].

Недостатність СТГ і статевих стероїдів за гіпофізарного нанізму вже у дитячому та підлітковому віці супроводжується суттєвими порушеннями метаболізму у кістковій тканині та мінерального обміну, що у подальшому призводить до розвитку остеопорозу, який обумовлює високий ризик частих спонтанних переломів кісток [8, 9].

Існує гіпотеза так званого "подвійного ефекту СТГ", згідно з якою СТГ спочатку ініціює диференціацію різних клітин-попередників сполучної тканини, після чого вже ІЧР-1 впливає на ріст клону цих клітин. Окрім прискорення поздовжнього росту кісток, ГР бере участь у регуляції метаболізму кісткової тканини [8]. В умовах дефіциту СТГ та ІЧР-1 знижується активність остеобластів, виникає остеопенія, порушується еластичність і знижується щільність трабекулярної кісткової тканини, пору-

шується мінералізація кісток, що згодом призводить до остеопорозу [1, 8].

Патогенетичним методом лікування гіпофізарного нанізму є застосування препаратів рекомбінантного ГР людини. Добова доза коливається від 0,025 до 0,035 мг/кг щоденно [10-13]. Оскільки в динаміці лікування зріст і маса тіла пацієнта змінюються, доза препарату також повинна підлягати корекції. Під час пубертату з метою досягнення адекватного ростового стрибка дозу препарату ГР індивідуально збільшують (в 1,5-2 рази). Критерієм припинення лікування ГР є досягнення бажаного кінцевого зросту або зниження швидкості росту до 2 см на рік на тлі лікування.

Метою проведення даного дослідження було виявлення змін рівня ІЧР-1, показників стану серцево-судинної та кісткової систем у хворих на ізольовану соматотропну недостатність і пангіпотитаризм, оцінка якості лікування.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У відділенні дитячої ендокринної патології ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України" протягом 2008 року проходили обстеження та лікування 30 пацієнтів (18 осіб чоловічої та 12 — жіночої статі) віком від 8 до 18 років; середній хронологічний вік $12,3 \pm 0,7$ року. Всім хворим було діагностовано соматотропну недостатність.

Діагноз хворим виставляли та підтверджували у стаціонарному відділенні дитячої ендокринної патології. У ході обстеження проводили загальний огляд, вимірювання зросту, маси тіла, визначення індексу маси тіла.

Кістковий вік визначали на підставі порівняння рентгенограм кистей хворого та нормативів для відповідного віку за атласом W.W. Greulich, S.P. Pyle (1993), розраховували коефіцієнт кісткового віку (відношення кісткового віку до хронологічного).

Визначення вмісту ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3, СТГ, рівня гонадотропінів (ЛГ і ФСГ), тестостерону, естрадіолу проводили за допомогою стандартних тест-систем (Immunotech, Франція) радіоімуннологічним методом. Визначали базальний рівень СТГ і викид ГР у ході 2 стимуляційних проб (клофелінової та інсулінової). Пік викиду ГР на тлі ГР-стимулюючих проб (клонідинова та інсулінова), менший від 5 нг/мл, характерний для тотального дефіциту ГР. За часткового дефіциту СТГ спостерігається пік викиду на тлі ГР-стимулюючих проб від 7 до 10 нг/мл.

Вміст ІЧР-1 у здорових дітей складає 136-836 нг/мл (хлопчики) та 125-660 нг/мл (дівчинки); ІЧР-3Б-3 — 1,5-4,3 нг/мл.

Проводили визначення вмісту загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів високої щільності

(ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) та індексу атерогенності (ІА). Ліпідний обмін досліджували за допомогою стандартних наборів фірм Sentenelch (Італія) та Elitech на фотометрі 5010 Boehringer із використанням контрольної сироватки для визначення ліпідних компонентів.

Електрокардіографію (ЕКГ) виконували на електрокардіографі Fukuda denschi фірми Cardimax FX-326. Ультразвукове дослідження (УЗД) серця проводили на апараті SSD-1700 (Aloka, Японія), датчик 2,5/5 МГц. Ультразвукову денситометрію здійснювали на ультразвуковому денситометрі Lunar (США). Відповідно до класифікації ВООЗ індекс міцності кістки в межах 89-67% свідчить про наявність остеопенії, менше від 67% — про остеопороз і підвищення ризику переломів.

Хворим із підозрою на пухлину головного мозку проводили МРТ.

Пацієнти отримували лікування препаратами рекомбінантного ГР людини. Добова доза колилася від 0,025 до 0,035 мг/кг щоденно у хворих передпубертатного віку. Препарат гормону росту "Нутропін" (Іпсен, Франція) вводили підшкірно перед сном. У 8 хворих віком від 15-18 років також діагностовано множинну недостатність гормонів гіпофіза (ТТГ, ЛГ, ФСГ); ці хворі отримували замісну терапію L-тироксином і статевими гормонами в адекватній дозі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента та виражали у вигляді $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На момент обстеження всіх хворих турбувало відставання у фізичному та статевому розвитку, незначний надмір ваги, задишка під час фізичного навантаження, нетривалі набряки різної локалізації, періодичний біль у кістках, підвищена втомлюваність. Вакуум-екстракція, накладання щипців, асфіксія, стрімкі або затяжні пологи, тобто патологія у пологах у матері мали місце в анамнезі у 5 хворих. Всі пацієнти при народженні мали нормальні зріст і вагу тіла, відставання у рості стало помітним із 2-3-річного віку.

У ході огляду хворих звертали увагу на пропорційність скелету, розподіл жирової та м'язової тканин, тембр голосу, наявність стигм ембріогенезу, терміни прорізування зубів, стан волосся та шкіри, інтелект, апетит тощо.

В усіх хворих перед початком лікування хронологічний вік у середньому складав $12,3 \pm 0,7$ року. Кістковий вік відставав від паспортного на 4-10 ро-

ків. В усіх обстежених спостерігався виражений дефіцит зросту, показник сигмального відхилення (SDS росту) складав від -2 до -5,5. Швидкість росту у дітей за рік становила 1–2 см.

У 22 хворих було виявлено повний дефіцит ГР: пік викиду СТГ на тлі ГР-стимулюючих проб (клонідинова та інсулінова) був меншим від 5 нг/мл, у середньому $0,88 \pm 0,15$ нг/мл (інсулінова проба) та $1,1 \pm 0,1$ нг/мл (клофелінова проба). Рівень ІЧР-1 у цих пацієнтів склав $28,6 \pm 0,5$ нг/мл. У 14 із цих хворих спостерігався ізольований дефіцит ГР; у 8 дітей соматотропна недостатність поєднувалась із дефіцитом гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ) і ТТГ — цим хворим виставлено діагноз пангіпопітуїтаризму.

У 8 хворих встановлено частковий дефіцит СТГ: пік викиду на тлі ГР-стимулюючих проб був меншим від 10 нг/мл, у середньому $6,38 \pm 0,35$ нг/мл (інсулінова проба) та $7,1 \pm 0,4$ нг/мл (клофелінова проба). Рівень ІЧР-1 — $98,2 \pm 5,18$ нг/мл. Одним із важливих критеріїв діагностики соматотропної недостатності є визначення коефіцієнта кісткового віку; у цій групі він складав $0,39 \pm 0,05$.

У підлітків (18 хворих) досліджували стан статеві системи. Дані гормональних досліджень наведено у таблиці 1.

У хворих з ізольованим дефіцитом соматотропного гормону пубертат самостійно розпочався на 2-4 роки пізніше, ніж у здорових дітей, і проявлявся появою вторинних статевих ознак (2-й ступінь розвитку за Таннером).

У хворих на пангіпопітуїтаризм встановлено низький вміст гонадотропнів та статевих гормонів. Статевий розвиток за Таннером у них спостерігався на рівні 1-го ступеня. Гіпогонадізм у цьому випадку вторинний і вимагав замісної терапії. По досягненні кісткового віку 12-13 років за умов досягнення хворим задовільного росту для ініціації появи вторинних статевих ознак починали терапію статевими гормонами.

На тлі терапії ГР дівчинкам призначали похідні

β-естрадіолу у мінімальній дозі протягом першого року, на другий рік лікування доза збільшувалась у 2 рази. Згодом переходили на комбіновану терапію естрогенами та гестагенами. Хлопчикам призначали терапію пролонгованими препаратами тестостерону, поступово збільшуючи дозу. Лікування хоріонічним гонадотропіном дозволяло збільшити розміри яєчок у хлопчиків, що надавало їм можливість нормально функціонувати у дорослому віці на тлі замісної терапії гонадотропінами.

За перший рік терапії прибавка у зрості хворих передпубертатного віку склала від 10 до 16 см; на другий рік терапії темпи прибавки зросту трохи знизилися, проте залишалися задовільними — від 8 до 12 см. Хворі з ознаками пубертату за перший рік лікування мали меншу прибавку зросту — від 6 до 9 см; за другий рік — від 4 до 6 см. ІМТ перед початком лікування у хворих дорівнював $24,2 \pm 0,81$ кг/м², через 2 роки лікування знизився до $21,4 \pm 0,86$ кг/м².

Критерієм ефективності лікування та адекватності дози ГР були значна прибавка у зрості та суттєве підвищення рівня ІЧР-1, ІЧР-ЗБ-3 у крові хворих (рис.).

Дослідження рівнів ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 ми проводили перед лікуванням та на тлі лікування препаратами ГР через 3, 6, 12, 24 місяці після початку терапії. Перед лікуванням базальні рівні ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 у дітей із повною недостатністю гормону росту були дуже низькими порівняно з віковою нормою. У хворих із частковою недостатністю СТГ вміст ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 був вищим, у 2 пацієнтів досягав нижньої межі нормативних показників відповідної вікової групи.

Вже через 3 місяці терапії ГР визначено зростання вмісту ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 майже вдвічі ($p < 0,001$). Через 6 місяців лікування мало місце деяке зниження цих показників, проте значення істотно перевищували початкові.

Наприкінці першого року лікування спостерігалися суттєво вищі ($p < 0,001$) від початкових рівні

Таблиця 1

Статевий розвиток і вміст гонадотропнів, статевих гормонів у плазмі крові хворих із соматотропною недостатністю

Групи обстежених	n	ЛГ мОД/мл	ФСГ мОД/мл	Тестостерон нг/мл	Естрадіол пмоль/л
Пангіпопітуїтаризм (хлопчики)	4	$0,48 \pm 0,06$	$0,72 \pm 0,12$	$0,08 \pm 0,006$	—
Пангіпопітуїтаризм (дівчинки)	4	$0,37 \pm 0,14$	$0,64 \pm 0,08$	—	$10,6 \pm 1,2$
Ізольована недостатність СТГ (хлопчики)	5	$3,01 \pm 0,28$	$4,28 \pm 1,2$	$0,67 \pm 0,03$	—
Ізольована недостатність СТГ (дівчинки)	5	$2,68 \pm 0,12$	$3,01 \pm 0,07$	—	$27,2 \pm 0,3$

ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3, а після другого року терапії вміст ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 перевищував такий перед лікуванням у 2,5 разу ($p < 0,001$).

Слід зазначити, що вікових нормальних рівнів ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 не було досягнуто в жодного хворого з повною недостатністю ГР. Не встановлено статевих розбіжностей у дітей передпубертатного віку у змінах ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 протягом лікування ГР.

У хворих на пангіпопітуїтаризм, які отримували терапію статевими гормонами, та пацієнтів з ізольованою недостатністю ГР, які мали статевий розвиток 2-3-го ступеня за Таннером, спостерігалось менше зростання рівнів ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3, ніж у хворих передпубертатного віку, що поряд зі зниженням темпів росту хворого вимагало збільшення дози гормону росту у 1,3-1,5 разу, а в деяких випадках — у 2 рази. Наступними за цим місяцями темпи росту зростали; швидкість росту у цих хворих за рік становила: за перший рік лікування — від 6 до 9 см; за другий рік — від 4 до 6 см.

Стан серцево-судинної системи досліджували перед початком і на тлі лікування ГР. У більшості дітей (19 із 30 хворих) перед початком лікування ГР зареєстровано низький АТ (90/40 мм рт. ст.), в однієї дитини спостерігалась виражена гіпотонія (60/40 мм рт. ст.), брадикардію відзначено у 6 дітей. Через 12 міс. лікування ГР у 7 з 18 хворих АТ залишався низьким (85/40-90/50 мм рт. ст.), частота серцевих скорочень (ЧСС) була нормальною — 76-80 ударів за хв. Через 2 роки лікування ГР у 5 хворих АТ був низьким (80/40-90/50 мм рт. ст.), ЧСС — нормальною; в інших хворих АТ і ЧСС були нормальними.

Змін в електролітичних показниках не було виявлено ані перед початком лікування, ані протягом всього курсу терапії. Рівень калію у крові складав $4,6 \pm 0,05$ ммоль/л, натрію — $140,3 \pm 3,05$ ммоль/л.

ЕКГ проведено всім хворим перед початком лікування ГР. Виявлено помірні дистрофічні зміни в міокарді в 11 пацієнтів, незначні порушення внутрішньошлуночкової провідності — у 4 осіб, незначні дистрофічні зміни міокарда з ознаками ваготонії — у 5 хворих; неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса — у 3 пацієнтів; виражені порушення процесів реполяризації мали місце у 3 хворих, синусова брадикардія — у 6, синусова тахікардія — у 2 пацієнтів. Структурні зміни будови серця досліджували за допомогою ехокардіографії в усіх пацієнтів перед лікуванням ГР, проте лише у 3 виявили деякі порушення. У параметрах структури серця відзначено такі зміни, як потовщення міжшлуночкової перегородки, гіпертрофія лівого шлуночка, надмірна трабекулярність лівого шлуночка. Ці зміни зберігалися протягом всього курсу лікування.

Через 1 рік терапії за результатами ЕКГ виявлено

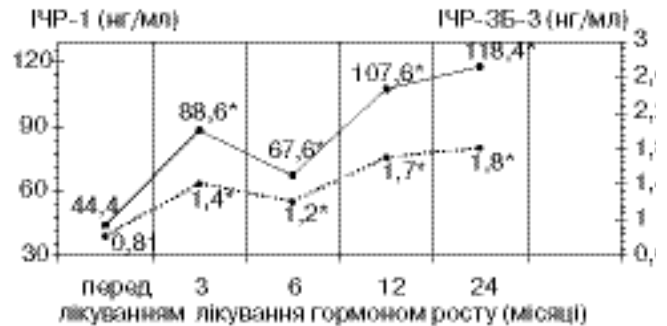


Рис. Динаміка вмісту ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 у сироватці крові дітей, хворих на гіпофізарний нанізм, на тлі лікування гормоном росту. * — $p < 0,001$ — вірогідність змін показників відносно таких перед лікуванням.

незначні дистрофічні зміни в міокарді у 6 хворих, перевага активності лівого шлуночка мала місце у 3 хворих, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса — у 3 осіб. Через 24 міс. лікування за даними ЕКГ спостерігалися незначні дистрофічні зміни у 8 хворих.

Вплив замісної терапії ГР на ліпідний спектр сироватки крові визначали за вмістом ліпопротеїнів перед початком і на 6-му, 12-му і 24-му місяцях лікування (табл. 2).

Виявлено підвищення рівня загального холестерину, ЛПНЩ у дітей із соматотропною недостатністю, що прогресує з віком за умов відсутності лікування. У ході лікування рівень загального холестерину і ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності поступово знижувався. Високий рівень ЛПНЩ збільшує ризик розвитку серцево-судинної патології у дітей із гіпофізарним нанізмом. Підвищення вмісту ліпопротеїнів низької щільності сприяє посиленню синтезу ліпопротеїнів Ап (а), отже, атерогенезу.

Оцінку стану кісткової системи проводили за допомогою ультразвукової денситометрії; крім того, враховували вміст у сироватці крові загального та іонізованого кальцію, фосфору та лужної фосфатази.

Перед початком лікування за результатами ультразвукової денситометрії серед 30 хворих на гіпофізарний нанізм лише у 6 дітей (20%) не виявлено порушень у метаболізмі кісткової тканини. Індекс міцності кістки (ІМК) складав у них $98,4 \pm 1,0\%$. Швидкість поширення ультразвуку через кістку (залежить від щільності та еластичності кістки) коливалася у межах 1564-1597 м/с ($1576,2 \pm 6,1$ м/с). Широкозмугове ослаблення ультразвуку (відображає щільність кістки, розміри та просторову орієнтацію трабекул) становило 100-135 дБ/МГц ($119,8 \pm 5,7$ дБ/МГц).

У 15 (50%) обстежених виявлено остеопенію. ІМК у них коливався у межах 68-87% і дорівнював у середньому $76,3 \pm 2,8\%$. Швидкість поширення ультразвуку реєструвалася на рівні $1536,2 \pm 1,45$ м/с

**Зміни вмісту ліпопротеїнів у хворих на гіпофізарний
нанізм перед і на тлі замісної терапії гормоном росту**

Показник (ммоль/л)	Перед лікуванням	6 місяців лікування	12 місяців лікування	24 місяці лікування
ЗХС	5,2±0,07	4,8±0,06*	4,3±0,10*	4,5±0,05*
ЛПДНЩ	0,25±0,009	0,24±0,01	0,17±0,01*	0,19±0,008*
ЛПНЩ	3,2±0,09	3,2±0,10	2,7±0,10*	2,6±0,08*
ЛПВЩ	1,19±0,06	1,24±0,04	1,3±0,07	1,2±0,03
ТГ	0,76±0,03	0,66±0,02	0,72±0,03	0,67±0,01

Примітка: * — $p < 0,001$ — вірогідність змін показників відносно таких перед лікуванням.

(1530-1541 м/с). Широкосмугове ослаблення ультразвуку складало 84-107 дБ/МГц (95,6±3,0 дБ/МГц). У цих хворих не було виявлено змін рівнів загального та іонізованого кальцію, фосфору та лужної фосфатази у сироватці крові.

У 9 (30%) хворих виявлено значні зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини. Вони проявлялися у зниженні розповсюдження ультразвуку (1512,5±8,7 м/с), порушенні широкосмугового ослаблення ультразвуку (85,5±2,7 дБ/МГц), зменшенні ІМК (61,7±3,3%), що свідчить не лише про зниження кісткової щільності, але й про порушення кількості, розмірів і просторової орієнтації трабекул. Серед цих дітей у 7 зміни супроводжувалися зниженням рівня загального кальцію (2,0–2,1 ммоль/л) і підвищенням вмісту лужної фосфатази у сироватці крові, тобто формувався остеопороз.

Слід зазначити, що кращі показники метаболізму кісткової тканини спостерігались у хворих, які мали часткову недостатність СТГ і статевий розвиток 2-3-ї стадії за Таннером.

Після лікування гормоном росту впродовж 2 років стан кісткової системи у хворих суттєво поліпшився. Так, у дітей з остеопенією ІМК підвищився на 11% і дорівнював у середньому 84,6±±2,8% ($p < 0,05$). Вірогідно вищими за вихідні виявилися швидкість розповсюдження та широкосмугове ослаблення ультразвуку (1555,3±3,6 м/с і 106,4±±4,0 дБ/МГц відповідно, $p < 0,05$).

Менш суттєві зміни стану кісткової системи на тлі терапії ГР спостерігались у хворих, в яких формувався остеопороз. Хоча було відзначено стійку тенденцію до збільшення ІМК і широкосмугового ослаблення ультразвуку (до 71,5±2,9% і 91,6±2,0 дБ/МГц відповідно; $0,05 < p < 0,1$), а швидкість поширення ультразвуку виявилась суттєво вищою, ніж перед лікуванням (1540,2±7,1 м/с, $p < 0,05$), ці показники залишалися низькими.

Необхідно зауважити, що ліпшими результати лікування виявилися у випадках, коли поряд із терапією гормоном росту хворі отримували замісну

терапію статевими стероїдами або перебували у стані спонтанного пубертату.

Отже, у хворих на гіпофізарний нанізм, які тривалий час не отримували замісної терапії, поряд із відставанням у зрості, спостерігаються зміни ліпідного спектра крові (незначна дисліпідемія), серцево-судинної (зниження артеріального тиску, брадикардія), кісткової систем (остеопенія, остеопороз). Терапія ГР вже через 3 місяці привела до зростання вмісту ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 майже вдвічі; наприкінці першого року, як і після другого року терапії, рівні ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 перевищували вихідні майже у 2,5 рази. Не встановлено статевих розбіжностей у дітей передпубертатного віку у змінах ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 протягом лікування ГР. У хворих на пангіпопітуїтаризм, які отримували замісну терапію статевими гормонами, та у пацієнтів з ізольованою недостатністю ГР і спонтанним статевим розвитком спостерігалось менше зростання рівнів ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3, ніж у хворих передпубертатного віку. За умов зниження темпів росту схему лікування змінювали: дозу гормону росту збільшували в 1,3-1,5 рази, а в деяких випадках — у 2 рази.

Тривала замісна терапія гормоном росту не лише дозволяє надолужити ріст хворого та отримати задовільний кінцевий зріст, а й сприяє усуненню виявлених змін серцево-судинної, кісткової систем і ліпідного спектра крові. Незначна дисліпідемія та порушення серцево-судинної системи у вигляді зниження артеріального тиску, брадикардії, значних і помірних дистрофічних змін міокарда, що їх було виявлено у хворих перед початком лікування, після надання замісної терапії ГР минали. Наприкінці терміну спостереження визначали лише незначні дистрофічні зміни у 8 хворих.

У хворих на гіпофізарний нанізм за відсутності лікування вже з дитячого та підліткового віку спостерігаються суттєві порушення кісткової системи. Тривала замісна терапія гормоном росту у поєднанні з терапією статевими стероїдами або спонтанним статевим розвитком суттєво поліпшує стан кісткової тканини та зменшує ризик розвитку остеопорозу.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на соматотропну недостатність, які тривалий час не отримували замісної терапії, поряд із відставанням у рості, спостерігаються зміни ліпідного спектра крові (незначна дисліпідемія), серцево-судинної системи (зниження артеріального тиску, брадикардія, дистрофічні зміни міокарда), кісткової системи (остеопенія, остеопороз).

2. Тривала замісна терапія гормоном росту дозволяє хворому досягти задовільного кінцевого зросту, нормалізації вмісту ІФР-1, ІФР-3Б-3 і сприяє усуненню змін серцево-судинної, кісткової систем і ліпідного спектра крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Большова-Зубковская Е.В., Тронько Н.Д.* Патология роста и полового развития у детей и подростков. Киев, 2002. — 100 с.
2. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
3. *Диагностика и лечение соматотропной недостаточности: Метод. рекоменд. / Под ред. И.И. Дедова.* — М., 1998. — 27 с.
4. *Savage MO, Burren CP, Blair JC, Woods KA, Metherell L, Clark AJ, Camacho-Hubner C.* Growth hormone insensitivity: pathophysiology, diagnosis, clinical variation and future perspectives // *Horm Res.* - 2001. — 86(1). — P. 273-279.
5. *W.A. Marshall, J.M. Tanner.* Variations in the pattern of pubertal changes // *Arch Dis Child.* - 45:13. — 1970. — P. 56-63.
6. *Frank G.R.* Role of estrogen and androgen in pubertal skeletal physiology // *Med. Pediatr. Oncol.* -2003. — 41 (3). — P. 217-221.
7. *Longobardi S., Cuocolo A., Merola B., Cardei S.* Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency // *Clin. Endocrinology.* — 1998. — Vol. 48. — P. 137-143.
8. *Shulman DI.* Metabolic effects of growth hormone in the child and adolescent // *Curr Opin Pediatr.* — 2002. — 14(4). — P. 432-436.
9. *Kosowicz J., El Ali Z., Ziemnicka K., Sowinski J.* Abnormalities in bone mineral density distribution and bone scintigraphy in patients with childhood onset hypopituitarism // *J Clin Densitom.* — 2007. — 10(3). — P. 332-339.
10. *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of Growth Hormone Deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society // GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab.* — 2000. — 85 (11). — P. 3990-3993.
11. *Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А.* Соматотропная недостаточность. М.: Индекс-Принт. — 1998. — 302 с.
12. *Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н., Семичева Т.В., Безлепкина О.Б., Волеводз Н. Н., Касаткина Э.П.* Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей // М.: АСК Юнион. — Печатные работы, 2005. — С. 5-16.
13. *Mehta A, Hindmarsh PC.* The use of somatotropin (recombinant growth hormone) in children of short stature. // *Paediatr Drugs.* — 2002. — 4(1). — P. 37-47.

РЕЗЮМЕ

Особенности клинического статуса больных с соматотропной недостаточностью до и на фоне терапии гормоном роста

Е.В. Большова, О.Я. Самсон, О.А. Вишневецкая, В.А. Музь, С.Т. Зубкова, Н.О. Кульчицкая

У больных с соматотропной недостаточностью, которые длительное время не получали заместительной терапии, наряду с отставанием в росте выявляются изменения липидного спектра крови (незначительная дислипидемия), сердечно-сосудистой системы (снижение артериального давления, брадикардия, дистрофические изменения миокарда), костной системы (остеопороз, остеопения). Терапия гормоном роста уже через 3 месяца приводит к повышению уровней ИФР-1, ИФР-3Б-3 и при длительном лечении позволяет достичь нормативных значений. Не установлено половых различий у детей допубертатного возраста в изменениях уровней ИФР-1, ИФР-3Б-3. С появлением признаков пубертата повышение уровней ИФР-1, ИФР-3Б-3 происходит медленнее, чем у детей допубертатного возраста. При снижении темпов роста у больных с признаками пубертата схема лечения гормоном роста меняется: доза гормона роста увеличивается в 1,3-2 раза. Длительная заместительная терапия гормоном роста не только позволяет увеличить рост больного и получить удовлетворительный конечный рост, но и способствует устранению изменений сердечно-сосудистой, костной системы и липидного спектра крови.

Ключевые слова: гипопитуитаризм, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1, инсулиноподобный фактор роста связывающий белок 3, сердечно-сосудистая система, липидный спектр крови, костная система.

SUMMARY

Clinical status features of patients with growth hormone deficiency before and during growth hormone replacement therapy

E. Bolshova, O. Samson, O. Vishnevskaya, V. Myz, S. Zubcova, N. Kulchitska

Patients with growth hormone deficiency that long time were without replacement therapy along with growth deficiency had changes of lipidogramma (dyslipidemia), cardio-vascular system (decrease of blood pressure, bradycardia, dystrophic changes of myocardium), bone system (osteopenia, osteoporosis). 3 months replacement therapy resulted in increasing of IGF-1 and IGF-BP-3 levels and achievement of normal values after 24 months' treatment. It was no gender differences in the changes of IGF-1 and IGF-BP-3 before puberty. With appearance of signs of puberty we observed slow increasing of IGF-1 and IGF-BP-3 levels. At slowing down growth in patients with signs of puberty scheme of treatment with GH changed: the dose of growth hormone is increased in 1,3-2 times. The long replacement therapy with GH allowed getting satisfactory growth in patients and removing the changes in cardio-vascular, bone systems and lipidogramma.

Key words: growth hormone deficiency, growth hormone, IGF-1 and IGF-BP-3, lipidogramma, cardio-vascular system, bone system.

Дата надходження до редакції 11.05.2009 р.