

О.А. Вишневська, О.В. Большова

СТАН СИСТЕМИ ГІПОФІЗ – НАДНИРКОВІ ЗАЛОЗИ НА ТЛІ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ РЕКОМБІНАНТНИМ ГОРМОНОМ РОСТУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА СОМАТОТРОПНУ НЕДОСТАТНІСТЬ

ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України", Київ

ВСТУП

Діти, хворі на соматотропну недостатність (СН), потребують тривалої (кілька років) терапії препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР). Останніми десятиріччями накопичено значний досвід у лікуванні таких хворих, розроблено високоякісні препарати рГР, розширено показання до призначення рГР у клінічній практиці, зросла кількість пацієнтів, які отримують терапію рГР протягом багатьох років. Відповідно виникає потреба у визначенні не лише ефективності препаратів рГР, а також їх безпечності та впливу на інші органи та системи організму – зокрема, на стан системи гіпофіз – надниркові залози [1, 2]. Вважають, що замісна терапія рГР може знижувати біодоступність кортизолу через посилення конверсії активного кортизолу до неактивного кортизолу [5]. Крім того, на тлі терапії рГР знижується концентрація загального кортизолу в сироватці крові через зменшення рівня циркулюючого кортизон-зв'язуючого глобуліну. Isidori A.M. і співавт. показали, що рівень дигідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) у дітей із дефіцитом ГР є значно зниженим навіть за збережених резервів АКТГ, а терапія рГР асоціюється з підвищенням рівня ДГЕА-С лише у пацієнтів із дефіцитом АКТГ. На тлі терапії рГР не виключено також маніфестацію дефіциту АКТГ [3, 4, 8]. Замісна терапія рГР може призвести до часткового блокування ферменту 11 β -гідроксистероїддегідрогенази-1 (тканинного печінкового ензиму), який, у свою чергу, пригнічує утворення активного кортизолу з кортизону. Це призводить до загального зниження впливу кортизолу на організм і може спровокувати гіпоадrenalовий криз у дітей, які не отримують замісної терапії глюкокортикоїдними препаратами [5, 6, 8].

Метою роботи було визначення впливу замісної терапії рГР у дітей із соматотропною недостатністю на стан системи гіпофіз – надниркові залози.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували 57 хворих (26 дівчинок і 31 хлопчик) віком від 3 до 12 років ($8,04 \pm 0,3$ року) з низькорослістю внаслідок СН. Основною підставою для звернення до лікаря була скарга на відставання у зрості, яке у більшості пацієнтів проявилось після 3 років, а у деяких хворих відставання було помітним вже на другому році життя. Також пацієнти скаржилися на підвищену втомлюваність, слабкість, схильність до закрепів, головний біль. В усіх пацієнтів відзначено зниження швидкості росту до 1-2 см на рік. За даними огляду, середній зріст перед початком лікування становив $104,0 \pm 1,57$ см, відставання у зрості складало мінус $4,28 \pm 0,16$ SD, маса тіла – у середньому $17,9 \pm 0,68$ кг, ІМТ – у середньому $16,08 \pm 0,25$ кг/м². Рентген-вік у середньому становив $4,35 \pm 0,25$ року. З анамнезу встановлено відсутність спадковості за ендокринними захворюваннями. У 3 пацієнтів було виявлено пологові черепно-мозкові травми. До віку 1 рік вони перебували під спостереженням невролога, після року їх було знято з обліку. Проведення МРТ виключило наявність пухлин головного мозку.

Діагноз СН було підтверджено результатами двох функціональних тестів (тах викид ГР < 3 нг/мл, після проведення клонідинової проби – у середньому $1,83 \pm 0,24$ нг/мл; інсулінової проби – у середньому $1,22 \pm 0,18$ нг/мл). Середній рівень інсуліноподібного чинника росту 1 (ІЧР-1) у крові був значно зниженим в усіх хворих і становив $24,48 \pm 2,55$ нг/мл перед початком лікування. Показники викиду ГР і рівень ІЧР-1 перед початком лікування рГР порівняно з групою контролю наведено в табл. 1.

Діти отримували лікування препаратами рГР протягом року в дозі 0,03 мг/кг/добу з добрим ефектом. Прибавка у зрості за рік склала $8,95 \pm 0,27$ см. Хворим із вторинним гіпотиреозом призначали L-тироксин з розрахунку 2-

Таблиця 1

Показники піку ГР за результатами інсулінової та клонідинової проб і рівень ІЧР-1 у дітей із соматотропною недостатністю перед початком лікування рГР

Групи	ІЧР-1 (нг/мл)	Проба з клонідином (нг/мл)	Проба з інсуліном (нг/мл)
Діти з СН	24,48±2,55*	1,83±0,24*	1,22±0,18*
Контроль	357,21±8,78	24,3±1,55	17,34±1,18

Примітка: * – вірогідна ($p < 0,001$) різниця з показником контрольної групи.

2,5 мкг/кг на добу натще щоденно під контролем вмісту T_4 вільного.

Пацієнтам із СН, у яких на тлі лікування рГР рівень кортизолу падав нижче від 215,0 нмоль/л і з'являлися клінічні симптоми гіпокортицизму, проводили тест з АКТГ (синакеном). За відсутності підвищення рівня кортизолу вдвічі після стимуляції АКТГ хворим призначали терапію гідрокортизоном (per os) у підтримуючій дозі (8-10 мг/м²/добу). Лікування продовжували протягом терапії рГР.

Отримані результати оброблено методами варіаційної статистики. Вірогідність оцінювали за критерієм Стюдента. Вірогідність констатували за рівня $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Референтні значення кортизолу в крові становили 215-606 нмоль/л. У цілому по групі (57 хворих) середній вміст кортизолу в крові становив 286,96±11,8 нмоль/л, тобто в межах референтних значень. У більшості пацієнтів (44 особи, 78,2%) рівень кортизолу в крові був нормальним (321,15±11,0 нмоль/л).

Проте визначенням рівня кортизолу в сироватці крові встановлено зниження (191,15±±8,65 нмоль/л) цього показника у 13 з 57 пацієнтів (22,8%) і порівнянням із показниками вмісту кортизолу у решти 44 хворих було виявлено його вірогідне зниження ($p < 0,001$).

У 5 пацієнтів із 57 (8,7%) встановлено ознаки гіпокортицизму перед початком лікування рГР. Клінічно недостатність надниркових залоз проявлялась загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, зниженням артеріального тиску. Гіпокортицизм визначали за рівнем базального (0 хв.) і стимульованого (60 хв.) кортизолу за результатами тесту з інсуліном, а також проби з АКТГ (синакеном). У разі позитивного результату проби гіпокортицизм визнавали вторинним, негативного – первинним.

Рівень кортизолу у цих 5 пацієнтів перед початком проби становив 148,8±17,16 нмоль/л,

після проведення проби з синакеном досяг 193,4±23,39 нмоль/л, тобто не спостерігалось збільшення вмісту кортизолу вдвічі, або до рівня 550,0 нмоль/л, що трактувалось нами як первинний гіпокортицизм, а хворі потребували замісної терапії глюкокортикоїдами. За відсутності підвищення рівня кортизолу вдвічі після стимуляції АКТГ хворим призначали терапію гідрокортизоном (per os) у підтримуючій дозі (8-10 мг/м²/добу).

Решта 8 із 13 хворих, які мали низький вміст кортизолу в крові перед початком лікування, не отримували замісної терапії; у них було діагностовано вторинний гіпокортицизм (тобто викид кортизолу за результатами проби з синакеном збільшувався вдвічі).

Контроль клінічного стану хворих на соматотропну недостатність і визначення рівня кортизолу в сироватці крові проводили в усіх хворих незалежно від рівнів кортизолу перед початком лікування кожні 3 місяці.

Через 6 місяців лікування середній рівень кортизолу в крові у 57 пацієнтів, які отримували постійне лікування рГР, становив 252,8±±11,56 нмоль/л. Аналіз індивідуальних показників виявив, що у 10 хворих вміст кортизолу був нижчим від референтних значень і становив 137,5±8,44 нмоль/л. До цієї групи (10 хворих) увійшли 8 пацієнтів, які мали низький вміст кортизолу перед початком лікування, і двоє нових хворих, які попередньо мали задовільний вміст кортизолу в крові. Цим пацієнтам проводили тест з АКТГ. Підйом рівня кортизолу після проби становив 187,5±11,25 нмоль/л, що трактувалось як негативний результат. Усім цим хворим було призначено замісну терапію глюкокортикоїдами. Тобто, через 6 місяців спостереження 15 хворих вже отримували терапію не лише рГР, а й гідрокортизоном.

Через 1 рік лікування рГР середній рівень кортизолу в цілому по групі вірогідно знизився відносно такого перед початком лікування та становив 249,35±8,07 нмоль/л, $p < 0,01$. Зниження середнього вмісту кортизолу в групі 57 хво-

рих на тлі терапії препаратами рГР протягом 1 року наведено на рис. 1.

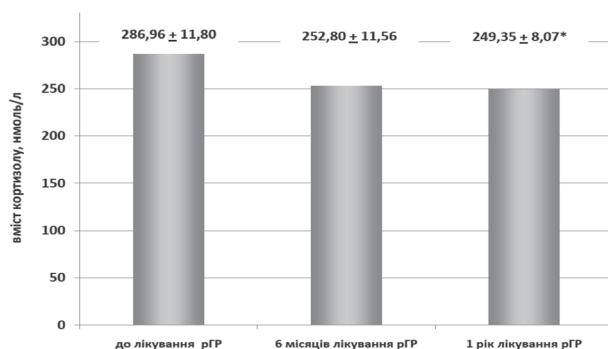


Рис. 1. Зниження вмісту кортизолу протягом лікування препаратами рГР у 57 хворих.

* – вірогідна різниця з показниками перед початком лікування рГР ($p < 0,01$).

Індивідуальний аналіз виявив ще 4 хворих із вмістом кортизолу, нижчим від референтних значень. Так само їм було проведено пробу з АКТГ, яка підтвердила первинний гіпокортицизм. Цим 4 пацієнтам було призначено замісну терапію глюкокортикоїдами. Кількість хворих, у яких на тлі лікування рГР відбулося зниження вмісту кортизолу і їм було призначено замісну терапію глюкокортикоїдами, наведено у табл. 2 і 3.

Отже, детальний аналіз стану системи гіпофіз – надниркові залози виявив, що певна кількість хворих (13 із 57) мали недостатність надниркових залоз ще перед початком терапії гормоном росту. Можливо, клінічні ознаки СН маскували прояви гіпокортицизму, тим більше,

що більшість цих пацієнтів (8) не потребували замісної терапії глюкокортикоїдами на початку лікування препаратами рГР. На тлі тривалої терапії препаратами рГР у цих 8 хворих прояви гіпокортицизму посилювались, і подальше зниження вмісту кортизолу вимагало призначення препаратів глюкокортикоїдів. Крім того, на тлі лікування препаратами рГР протягом 1 року зниження рівня кортизолу спостерігалось у 6 (13,63%) із 44 пацієнтів, у яких було діагностовано первинний гіпокортицизм, що також вимагало призначення замісної глюкокортикоїдної терапії.

У випадках виникнення стресових ситуацій, необхідності проведення хірургічного втручання, інфекційних або вірусних захворювань дозу гідрокортизону рекомендовано підвищувати (≥ 15 мг/м²), перевага віддається парентеральному введенню глюкокортикоїдів.

Можна припустити, що гіпокортицизм на тлі соматотропної недостатності може бути як вторинного, так і первинного генезу. Вторинний гіпокортицизм є складовою частиною гіпопітуїтаризму. Виникнення первинного гіпокортицизму на тлі соматотропної недостатності може бути наслідком інтенсивного лінійного росту дитини на тлі тривалого лікування препаратами рГР і посилення анаболічних процесів у тканинах усіх внутрішніх органів.

ВИСНОВКИ

Отже, встановлено, що первинний гіпокортицизм мав місце майже у 9% хворих (5 пацієн-

Таблиця 2

Кількість хворих із нормальним і зниженим рівнями кортизолу перед початком і на тлі лікування препаратами рГР (n)

Термін лікування	Норма кортизолу	↓ кортизолу	Всього	% зі ↓ кортизолом
Перед початком	44	13	57	22,8
6 місяців	42	15	57	26,3
1 рік	38	19	57	33,33

Таблиця 3

Кількість хворих із соматотропною недостатністю та гіпокортицизмом, які отримували замісну терапію глюкокортикоїдами (n)

Термін лікування рГР	Всього	ЗТГ	Без ЗТГ
Перед початком	13	5	8
6 місяців	15	15	–
1 рік	19	19	–

Примітка: ЗТГ – замісна терапія глюкокортикоїдами.

тів) на СН перед початком лікування рГР. На тлі лікування рГР з'явилися ознаки гіпокортицизму та знизився рівень кортизолу в крові ще у 24,56% (14) випадків, що стало підставою для додаткового призначення препаратів глюкокортикоїдів (гідрокортизону). Протокол спостереження за хворими з СН, які отримують терапію рГР, має включати контроль стану надниркових залоз 1 раз на 3 місяці. Хворі на СН входять до групи ризику розвитку гострої недостатності надниркових залоз у стресових ситуаціях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Гормон роста в современной клинической практике / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, Е.В. Нагаева // Лечащий врач. – 2007. – № 2. – С. 22-27.
2. Дедов И.И. Детская эндокринология / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – М.: Универсум Паблишинг, 2006. – 595 с.
3. Дедов И.И. Клинический полиморфизм и молекулярная гетерогенность врожденной СТГ-недостаточности у детей / И.И. Дедов, О.В. Фофанова // Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы. – М.: Ремдер, 2001. – С. 70-72.
4. Isidori A.M., Kaltsas G.A., Perry L. et al. The effect of growth hormone replacement therapy on adrenal androgen secretion in adult onset hypopituitarism // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2003. – Vol. 58 (5). – P. 601-611.
5. Martins M.R., Abucham G. hGH treatment impact on adrenal and thyroid function // Arg. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2008. – Vol. 52 (5). – P. 889-900.
6. Swords F.M., Carroll P.V., Kisalu J. et al. The effects of growth hormone deficiency and replacement on glucocorticoid exposure in hypopituitary patients on cortisone acetate and hydrocortisone replacement // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2003. – Vol. 59 (5). – P. 613-620.
7. Grossman A.B. The diagnosis and management of central hypoadrenalism // Clin. Endocrinol. – 2010. – Vol. 95 (11). – P. 4855.
8. Rodriguez-Arناo J., Perry L., Besser G.M., Ross R.J. Growth hormone treatment in hypopituitary GH deficient adults reduces circulation cortisol levels during hydrocortisone replacement therapy // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2002. – Vol. 45. – P. 33-37.

РЕЗЮМЕ

Состояние системы гипофиз-надпочечники на фоне заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста у детей с соматотропной недостаточностью
О.А. Вишневецкая, Е.В. Большова

Изучено содержание кортизола в крови у детей, страдающих соматотропной недостаточностью, на фоне заместительной терапии препаратами рГР. Получены статистически достоверные данные о снижении уровня кортизола в крови на фоне длительной заместительной терапии рГР у детей с соматотропной недостаточностью. Доказано, что дети с диагностированным гипокортицизмом, возникшим на фоне терапии рГР, нуждаются в заместительной терапии препаратами глюкокортикоидов и в тщательном контроле кортизола в крови 1 раз в 3 месяца.

Ключевые слова: дети, соматотропная недостаточность, рекомбинантный гормон роста (рГР), гипофизарно-надпочечниковая система.

SUMMARY

The state of the pituitary-adrenal axis against replacement therapy with recombinant growth hormone in children with somatotrophic insufficiency
O. Vyshnevskaya, E. Bolshova

The purpose of this study was to investigate cortisol blood levels in children with somatotrophic insufficiency during rhGH – therapy. Study parameters were assessed at baseline and after 6 and 12 months of rhGH replacement. Children with somatotrophic insufficiency show statistically significant decrease of blood cortisol levels during long – term rhGH – replacement. These data indicate that rhGH-replacement is associated with hypocorticism, occurred during rhGH- therapy. GH-deficient patients need additional hormone replacement therapy with glucocorticoids and careful monitoring of blood cortisol level every 3 months during rhGH-replacement.

Key words: children, somatotrophic insufficiency, recombinant growth hormone (rhGH), the pituitary-adrenal system.

Дата надходження до редакції 14.01.2012 р.