

О.А. Вишневська

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СОМАТОТРОПНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ

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

ВСТУП

Затримка росту, обумовлена дефіцитом гормону росту (ГР), залишається однією з актуальних проблем дитячої ендокринології. Останніми роками, завдяки розвитку методів молекулярного аналізу, розшифровці структури генів системи "ГР – інсуліноподібні чинники росту (ІЧР)" і впровадженню генноінженерних методів синтезу людського ГР (соматотропіну), кардинально змінилася доля хворих на гіпофізарний нанізм. Застосування препаратів рекомбінантного ГР (рГР) для лікування дітей із дефіцитом соматотропіну дозволяє досягти нормального кінцевого зросту та поліпшити якість життя таким хворим.

Для досягнення оптимального кінцевого зросту хворими на соматотропну недостатність їм необхідно проводити раннє виявлення та вчасне лікування соматотропної недостатності. Діагностику дефіциту ГР проводять за допомогою вивчення ритму секреції соматотропіну, оцінки його стимульованої секреції, вимірювання рівнів ІЧР-1 та ІЧР-зв'язуючого білка 3 (ІЧР-ЗБ-3). Показанням для призначення соматотропіну вважається підтверджений лабораторними та інструментальними діагностичними методами дефіцит СТГ. Ефективність лікування соматотропіном залежить не лише від дози та режиму його введення, але й від статусу хворого перед початком терапії. Клінічні дані свідчать про те, що в цілому ефективність лікування вища у дітей молодшого віку, з меншою швидкістю росту перед початком терапії, з більшою затримкою росту та кісткового дозрівання і значним дефіцитом ГР. Лікування препаратами рГР зазвичай припиняють за швидкості росту, меншої від 2 см/рік, із досягненням кісткового віку (КВ) 14 років у дівчинок і 16 років у хлопчиків.

Критерієм ефективності терапії є збільшення швидкості росту у кілька разів від початкової. За умови рано розпочатого та регулярного лікування вдається досягти прогнозованого зросту. Діти, хворі на пангіпопітуїтаризм, крім

лікування препаратами рГР, потребують супутньої замісної терапії препаратами інших гормонів за показаннями. Крім збільшення лінійного зросту, у процесі терапії рГР відзначаються позитивні зміни у гормональному, метаболічному та психологічному статусі хворих.

Метою нашого дослідження було вивчення діагностичних критеріїв соматотропної недостатності у дітей та оптимізація схем лікування таких хворих препаратами рекомбінантного гормону росту.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проведено у відділі дитячої ендокринної патології ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України". Обстежено 12 дітей (7 хлопчиків і 5 дівчинок) із соматотропною недостатністю, віком від 2,8 до 10,9 року (у середньому $8,0 \pm 0,8$ року). Максимальна швидкість росту перед початком лікування була від 3,05 см/рік до 0,54 см/рік (у середньому $1,15 \pm 0,2$ см/рік). Середній зріст дітей перед початком лікування препаратами гормону росту складав $111,07 \pm 3,99$ см, із затримкою у рості мінус $2,69 \pm 0,14$ SD від середнього в популяції для даного паспортного віку та статі.

З анамнезу було встановлено, що всі хворі народилися з нормальною масою тіла та зростом. У 3 матерів відзначено стрімкі пологи, в 1 дитини – перинатальну патологію. З опитування з'ясовано, що відставання у рості батьки помітили з першого року життя в 1 дитини, після 3 років – у 3 дітей і після 5 років – у 8 дітей. Симптомів гіпоглікемії не відзначено в жодній дитини. З родинного анамнезу не встановлено випадків низькорослості у батьків та інших родичів. Хронічних захворювань, генетичної патології, травм і хірургічних втручань, що призводять до порушення росту, виявлено не було.

Під час огляду звертали увагу на пропорції тіла дитини, риси обличчя, волосся, тембр голосу, масу тіла та статевий розвиток. Для уник-

нення діагностичних помилок проводили аналіз кривої швидкості росту дитини з урахуванням меж його кінцевого зросту, який визначали на підставі середнього зросту батьків і КВ пацієнта. Якщо прогнозований дефінітивний зріст дитини на момент огляду був нижчим від межі розрахованого інтервалу остаточного зросту, це розцінювали як наявність у дитини патологічної низькорослості.

Кістковий вік у цих хворих визначали за атласом W.W. Greulich & Pyle (1993). Встановлено значне відставання КВ від хронологічного віку – від 1,8 до 8 років (у середньому на $5,5 \pm 0,7$ року).

Для оцінки дефіциту ГР визначали фоновий рівень ГР, нічний пік вмісту ГР через 2 години після засинання, рівень стимульованої секреції ГР (проба з клофеліном). Визначення базального та стимульованого рівнів ГР, вмісту ІЧР-1, ІЧР-ЗБ-3, тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ₄) проводили радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів IRMA IGF ("Immunotech", Чехія). Для виключення наявності пухлини перед початком гормональної терапії дітям проводили МРТ головного мозку.

У процесі лікування гіпофізарної карликовості у дітей існує чіткий зв'язок "доза – ріст-стимулюючий ефект", надто виражений у перший рік лікування. Терапію препаратами рГР ми проводили у хворих із підтвердженим діагнозом соматотропної недостатності. Препарат рГР вводили у дозі $0,025\text{--}0,033$ мг/кг, підшкірно, щодня о 20.00–22.00. Кратність введення – 7 ін'єкцій на тиждень.

Математичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel та Statistica для статистичної обробки медичної інформації методом варіаційної статистики з підрахунком коефіцієнтів Стюдента (t) і Спірмена (r). Результати вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В обстежених дітей діагноз соматотропної недостатності було підтверджено низькими рівнями викиду ГР за результатами функціональних тестів. Середні значення фонових рівнів ГР склали $0,66 \pm 0,17$ нг/мл, середні значення нічного піку – $2,75 \pm 0,62$ нг/мл, середні рівні піку ГР після стимуляції клофеліном – $3,55 \pm 0,55$ нг/мл. Усі хворі на момент проведення проб для оцінки секреції ГР перебували в еутиреоїдному стані, що підтверджувалось результатами визначення ТТГ (у середньому $2,15 \pm 0,26$ МО/л) і вТ₄ ($15,44 \pm 0,71$ пмоль/л). Двоє пацієнтів отримували замісну терапію L-тироксина. Визначення ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 проводили перед початком терапії препаратами рГР, через 3, 6 і 9 місяців лікування. Ці показники через 9 місяців лікування збільшилися майже у 3,5 разу порівняно з даними на початку лікування і наблизились до межі нормальних значень (табл. 1).

У здорових дітей віком від 0 до 10 років вміст ІЧР-1 складає $49,0\text{--}396,0$ нг/мл, вміст ІЧР-ЗБ-3 – $53,0\text{--}149,6$ нг/мл.

Запропонована схема лікування була ефективною в усіх хворих. Мінімальна доза рГР призначалася дітям віком до 5 років зі своєчасно діагностованою соматотропною недостатністю. Максимальна – хворим віком 5 років і більше з вперше діагностованою соматотропною недостатністю. З побічних дій лікування відзначено незначну артралгію, яка минала самостійно і не вимагала медикаментозної терапії. У разі випадкового пропускання ін'єкції лікування продовжували наступного дня за запланованою схемою.

За результатами опитування пацієнтів та їх батьків відчуття болю під час ін'єкції не виявлено, або воно було мінімальним. На контрольному огляді через 3, 6 і 9 місяців усі хворі зазначали задоволення від проведеного лікування. Соматичних розладів і побічних ефектів лікування, супутніх захворювань у пацієнтів не відзначено. Проявів запалення та алергічних реакцій у ділянках ін'єкцій не було.

Таблиця 1

Динаміка вмісту інсуліноподібного чинника росту (ІЧР-1) та ІЧР-зв'язуючого білка 3 (ІЧР-ЗБ-3) на тлі лікування рекомбінантним ГР ($M \pm m$)

Показник	Перед початком лікування	Після 3 міс. лікування	Після 6 міс. лікування	Після 9 міс. лікування
ІЧР-1, нг/мл, n=12	$12,41 \pm 2,59$	$24,64 \pm 5,74$	$36,26 \pm 7,66^*$	$41,97 \pm 9,59^*$
ІЧР-ЗБ-3, нг/мл, n=12	$89,62 \pm 11,69$	$124,52 \pm 10,27^{**}$	$139,36 \pm 13,54^{***}$	$156,51 \pm 14,82^*$

Примітка: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,02$ – вірогідність різниці з показником перед початком лікування.

На тлі лікування рГР у пацієнтів зафіксовано позитивну динаміку росту: через 3 місяці зріст дітей складав у середньому $116,22 \pm 4,12$ см, через 6 місяців – $119,13 \pm 4,73$ см, через 9 місяців – $124,77 \pm 4,96$ см.

Отже, патогенетично обґрунтоване лікування рГР є фізіологічним, максимально безпечним та ефективним для хворих на соматотропну недостатність. Препарат рГР слід вводити у дозі 0,025-0,033 мг/кг, підшкірно, щодня о 20.00-22.00. Кратність введення – 7 ін'єкцій на тиждень. Така схема лікування є оптимальною для хворих на соматотропну недостатність.

ВИСНОВКИ

1. Для досягнення оптимальних темпів росту необхідні вчасна діагностика і ранній початок лікування соматотропної недостатності препаратами рГР.

2. Визначення рівнів ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 перед початком і в динаміці лікування соматотропним показало вірогідне їх збільшення, що обґрунтовує можливість використання цих показників як критеріїв не лише діагностики соматотропної недостатності, але й ефективності її лікування.

3. Ефективність лікування препаратами рГР залежить не лише від дози та режиму їх введення, але й від статусу хворого перед початком лікування (молодший вік, менша швидкість росту, більша затримка росту та кісткового дозрівання, значний дефіцит ГР).

4. Тривале лікування дітей із соматотропною недостатністю препаратами гормону росту є ефективним і безпечним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. – М., 1998. – 302 с.
2. Фофанова О.В., Волеводз Н.Н., Безлепкина О.Б. Проект национального консенсуса по диагностике и лечению соматотропной недостаточности у детей / Материалы конференции по детской эндокринологии // Москва, 27-28 ноября 2003. – С. ???
3. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности: Метод. рекомендации / Под ред. И.И. Дедова. – М., 1998. – 27 с.
4. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Справочник / Под ред. Н.П. Шабалова. – М.: МЕДпрессинформ, 2003. – 544 с.
5. Большова О.В., Спринчук Н.А. Вміст інсуліно-подібного фактору росту – 1 у дітей та підлітків з різною ендокринною патологією // ПАГ. – 2005. – №1. – С. 49-51.
6. 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. – Vol. 85(11). – P. 3990-3993.
7. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice: For Growth Hormone Use in Adults and Children – 2003 Update // Endocr. Pract. – 2003. – Vol. 9. – P. 65-76.
8. Saggese G., Ranke M.B., Saenger P., Rosenfeld R.G., Tanaka T., Chaussain J.L., Savage M.O. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human growth hormone. Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998 // Horm. Res. – 1998. Vol. 50. – P. 320-340.
9. Fidotti E. A history of growth hormone injections devices // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 14. – P. 497-501.

РЕЗЮМЕ

Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей

О.А. Вишневецкая

В статье приведены критерии диагностики и результаты лечения детей с дефицитом гормона роста. Эффективность лечения детей с соматотропной недостаточностью зависит от статуса пациента до начала лечения, а также дозы и режима введения рекомбинантного гормона роста. Достоверное повышение показателей ИФР-1 и ИФР-связывающего белка 3 на фоне лечения гормоном роста позволяет использовать их в качестве не только диагностических критериев соматотропной недостаточности, но и критериев эффективности лечения препаратами гормона роста.

Ключевые слова: соматотропная недостаточность, дети, лечение, гормон роста, ИФР-1, ИФР-связывающий белок 3.

SUMMARY

Diagnostics and treatment of growth hormone deficiency in children

O. Vyshnevskaya

The article presents criteria of the diagnostics and results of treatment of children with growth hormone deficiency. Effectiveness of treatment of children with above mentioned deficiency depends on the status of the patient at the time of treatment and on the dose and schedule of administration of recombinant growth hormone. Significant increase in IGF -1 and IGF – binding protein – 3 is seen in the process of treatment with growth hormone in comparison with their background values allows us to use them not only as diagnostic criteria of growth hormone deficiency but also as criteria of effectiveness of treatment with growth hormone as well.

Key words: growth hormone deficiency, children, treatment, growth hormone, IGF-, IGF-binding protein 3.

Дата надходження до редакції 12.03.2011 р.