

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2017.04.096>

УДК 616-053.2-056.4-07-08

О.Я. Самсон^{1,2}, Н.А. Спринчук^{1,2}, О.В. Большова¹

¹ ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка” НАМН України, Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

E-mail: sprinchuk@meta.ua

Актуальні питання діагностики і лікування ідіопатичної низькорослості в дітей

Представлено членом-кореспондентом НАН України М.Д. Троньком

У більшості дітей із низькорослістю під час обстеження виявляється нормальний вміст гормону росту (базальний та стимульований викид), знижений або нормальний вміст інсуліноподібного фактору росту-1, що автоматично виключає їх із когорти хворих на соматотропну недостатність. У переважній більшості цих пацієнтів виставляється діагноз ідіопатичної низькорослості; іноді діагностуються поодинокі випадки синдрому біологічно неактивного гормону росту та рецепторної нечутливості до гормону росту. Обговорюються діагностичні відмінності цих станів, терапевтичні заходи, прогнозується ефективність лікування.

Ключові слова: *низькорослість, гормон росту, тест на стимуляцію інсуліноподібного фактору росту-1*

Низькорослість із збереженою соматотропною функцією гіпофіза асоціюється, як правило, з ідіопатичною низькорослістю (ІН), яка визначається як стан, при якому зріст більше ніж на 2 стандартних відхилення (SD) відстає від відповідного середнього росту для даного віку та статі, без ознак системного ендокринного захворювання, при відсутності хромосомних аномалій. Обов'язковою умовою для діагностики цього стану є нормальний вміст соматотропного гормону (СТГ) у крові хворого, задовільний викид СТГ на тлі стимуляційних тестів при задовільному рівні інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) у плазмі, нормальні довжина та маса тіла при народженні. Від 60 до 80 % всіх низькорослих дітей, що мають відставання у рості до мінус 3SD, підпадають під визначення ІН [1].

Згідно з рішеннями Міжнародного консенсусу по діагностиці і тактиці спостереження за хворими на ІН виділяють дві основні форми цього захворювання – сімейну та несімейну. Кожна з цих груп має підгрупи: із затримкою статевого розвитку та без його затримки. Тобто під терміном “ідіопатична низькорослість” мається на увазі декілька нозологічних форм, нерідко досить різних за клінічними проявами, прогнозом росту, етіологічним фактором та методом лікування [2].

Діагностика ІН головним чином визначається на підставі ендокринологічних критеріїв та шляхом виключення інших станів. При діагностиці враховується спадковість, розраху-

ється цільовий (середній батьківський) та прогнозований кінцевий зріст. Доведено, що майже в половині випадків, при відсутності лікування, кінцевий зріст дітей, хворих на ІН, нижче цільового. На фоні лікування затримки кісткового віку хворі на ІН мають задовільний кінцевий зріст і більше шансів досягти цільового зросту [1–3].

У разі прийняття рішення про початок лікування хворого повинен бути врахований його паспортний та кістковий вік. Вважається, що оптимальний вік для початку лікування становить 5 років до початку статевого дозрівання [4–6].

Основною метою лікування є досягнення нормального кінцевого росту дорослої людини, бажаною — досягнення нормального росту в дитинстві.

За мету дослідження ставилося створення алгоритму діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих з низькорослістю на тлі збереженої соматотропної функції.

Матеріали і методи. У відділі дитячої ендокринної патології ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України” проходили обстеження 41 хворий із затримкою росту віком від 4 до 18 років. Контрольну групу склали 6 здорових дітей відповідного віку.

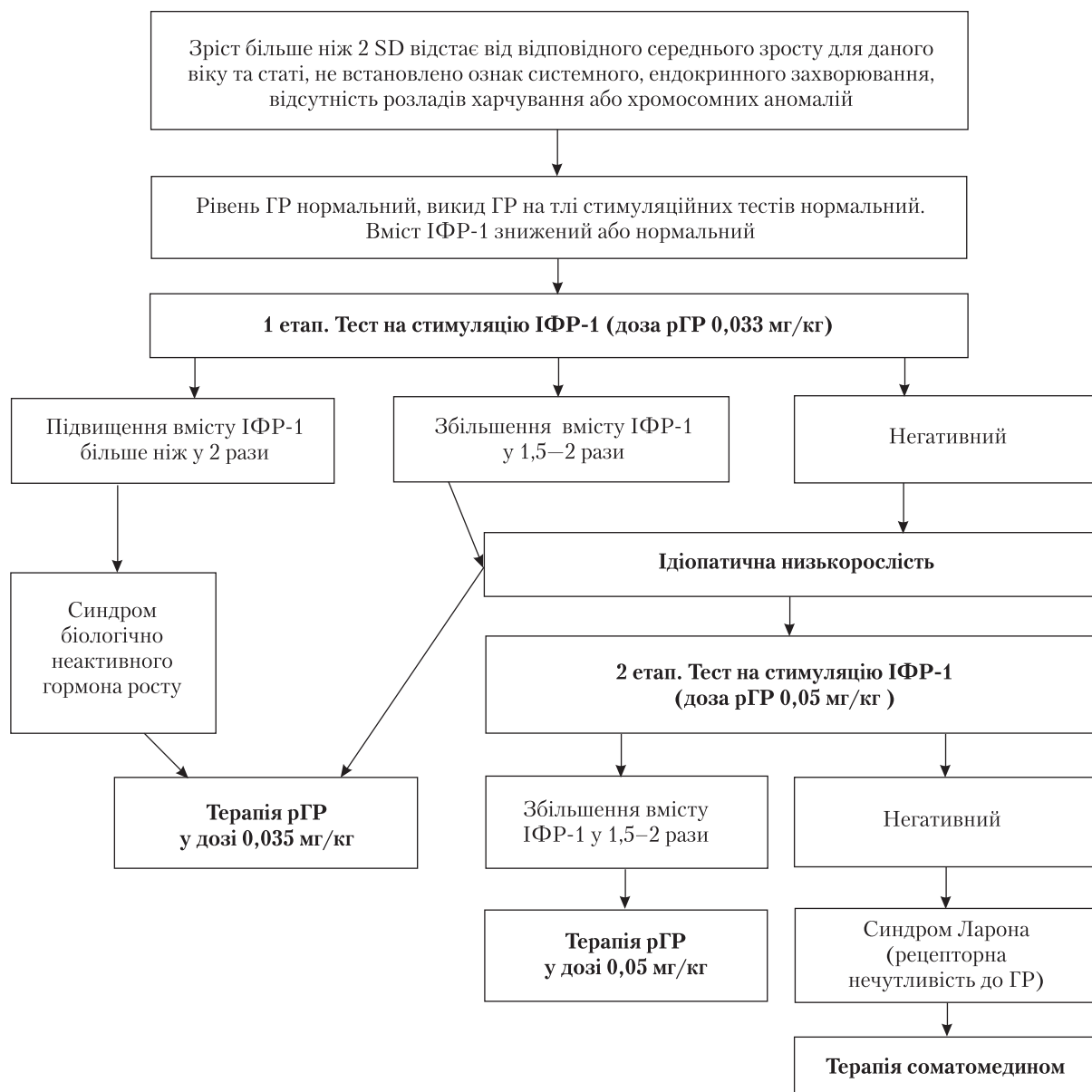
Усі хворі мали нормальну масу та довжину тіла при народженні, генетичні та тяжкі соматичні захворювання у них були відсутні. Сімейний анамнез без випадків низькорослості був у 14 пацієнтів, у 27 осіб родичі першого та другого ступеня спорідненості мали низький зріст, тобто у 65,8 % хворих була обтяжена спадковість.

Підставою для звернення були недостатній зріст і незадовільна швидкість росту протягом останніх років. Відставання в рості стало помітним у період від 3 до 8 років. Вітамінотерапія, повноцінне харчування бажаного ефекту не дали. Батьки хворих, які проходили обстеження, підписали інформовану згоду на дослідження.

Усі хворі мали правильну будову тіла, задовільний стан шкіри, волосся. Під час огляду стану внутрішніх органів додаткової супутньої патології не виявлено. Затримка росту на момент обстеження була від мінус 1,9 SD до мінус 3 SD, затримка у масі тіла — пропорційна затримці в рості. Індекс маси тіла (ІМТ) становив від 19,5 до 21 кг/м². Швидкість росту за попередні роки становила від 1 до 4 см на рік.

У хворих визначали вміст тиреотропного гормона (ТТГ), соматотропного гормона, здійснювали стимуляційні тести та оцінювали рівень ІФР-1, пробу на стимуляцію ІФР-1 на тлі лікування препаратами рекомбінантного ГР (рГР). Проведення цього тесту рекомендовано хворим з підозрою на синдром біологічно неактивного гормону росту (СБНГР) та на синдром рецепторної нечутливості до ГР (СРНГР), яких початково можна віднести до групи дітей з ІН. Для хворих на СБНГР характерно зниження фізичних показників при народженні, частіше зросту, підвищений рівень ГР (базальний і стимульований рівень) та знижений рівень ІФР-1. Крім цього, під час проведення тесту в них виявлено максимальний викид ще на 1-му етапі тесту, на відміну від хворих з СРНГР.

Під час тесту призначали препарати рГР у дозі 0,033 мкг/кг підшкірно, 1 раз на добу, протягом 4 діб. Якщо збільшення ІФР-1 викиду в 1,5–2 рази не відбувалося, пробу продовжували: призначали рГР у дозі 0,05 мг/кг протягом 4 діб з подальшим визначенням рівня ІФР-1. Тест проводили хворим з підозрою на СБНГР та з незадовільним прогнозом росту (рисунок). Цей тест також розцінювали в плані прогнозу ефективності подальшого ліку-



Алгоритм діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на низькорослість

вання гормоном росту. Збільшення рівня ІФР-1 більше ніж у 1,5–2 рази розцінювали, як позитивний тест, менше ніж у 1,5 рази – як негативний.

Під час лікування хворих препаратами рГР доза становила 0,035–0,05 мг/кг на добу залежно від результатів тесту на стимуляцію ІФР-1. Препарат рГР вводили підшкірно щодоби, перед сном. Термін лікування рГР у хворих коливався від 6 місяців до 2 років.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel на комп'ютері Pentium 4 з використанням t-критерію Стьюдента та визначенням показника вірогідності різниці "P". Різниця вважалася вірогідною при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Ознаки статевого дозрівання були відсутніми у 17 хворих допубертатного віку. Серед інших хворих пубертатного віку у 18 пацієнтів встановлено другу стадію, а в 6 хворих — третю стадію статевого розвитку за Таннером. Затримка статевого розвитку на 2—3 роки відмічена у 14 хворих.

У 19 хворих відставання рентген-віку від паспортного становило від 2 до 3 років, у 4 пацієнтів — від 4 до 7 років, у 18 дітей рентген-вік збігався з біологічним або відставав на 1,5 рока.

Для визначення впливу існуючої затримки росту хворого на кінцевий зріст проводили розрахунки цільового та прогнозованого зросту [3]. За результатами розрахунку середнього очікуваного (цільового росту) та прогнозованого зросту у хлопчиків без обтяженої та з обтяженою спадковістю визначено значний розрив між цими показниками. У дівчат обох груп ці показники не мали вірогідних відмінностей (табл. 1). Дівчата з обтяженою спадковістю мали найгірший прогноз кінцевого зросту.

Результати визначення вмісту СТГ у крові наведено в табл. 2. Встановлено, що базальний рівень СТГ у хворих на ІН та у здорових дітей не відрізнявся. Викид СТГ на стимуляцію клонідином був вірогідно нижчим у хворих на ІН, але вищим за діагностичну межу 10 нг/мл. Вміст ІФР-1 у крові хворих на ІН був на нижній межі норми або сягав середнього значення відповідної норми. У 17 хворих проводили тест на стимуляцію ІФР-1. Під час проведення тесту зростання вмісту ІФР-1 у 2 та більше разів відмічено у 4 хворих (така реакція може свідчити про СБНГР у цих дітей); збільшення ІФР-1 до 2 разів — у 7 хворих: вміст ІФР-1 після проби залишився незмінним або рівень ІФР-1 збільшився недостатньо — у 6 хворих (цей факт може свідчити про часткову втрату рецепторної чутливості до ГР). На другому етапі проводили тест з ГР у дозі 0,05 мкг/кг 6 хворим з відсутністю попереднього викиду, наприкінці тесту отримано підвищення ІФР-1 у 1,5 та більше разів.

Таблиця 1. Цільовий та прогнозований зріст у хворих на ІН, см

Група хворих	Цільовий зріст	Прогнозований зріст
Хлопчики з обтяженою спадковістю ($n = 14$)	167,79 ± 1,33	158,13 ± 1,71*
Хлопчики без обтяженої спадковості ($n = 10$)	175,95 ± 0,95	164,56 ± 3,98*
Дівчата з обтяженою спадковістю ($n = 14$)	154,93 ± 1,71	154,15 ± 2,71
Дівчата без обтяженої спадковості ($n = 3$)	166,25 ± 8,75	164,25 ± 15,25

* $P < 0,05$, вірогідність змін відносно цільового зросту даної групи.

Таблиця 2. Вміст СТГ та ІФР-1 у крові хворих на ІН, нг/мл

Дослідна група	СТГ, базальний рівень	СТГ, нічний викид	СТГ, викид на стимуляцію клонідином	ІФР-1
Хворі на ІН ($n = 41$)	0,76 ± 0,16	9,8 ± 1,2*	13,51 ± 1,12*	190,99 ± 28,92
Здорові діти ($n = 6$)	1,6 ± 0,4	15,8 ± 0,7	21,8 ± 1,6	254,5 ± 26,8

* $P < 0,01$, вірогідність змін відносно відповідного показника у здорових пацієнтів.

Вибираючи адекватну тактику лікування, враховували наявність обтяженої спадковості та розрахунок незадовільного прогнозованого кінцевого зросту, вік хворого, ступінь відставання у рості, наявність затримки статевого дозрівання, відставання кісткового віку від паспортного. Призначаючи лікування препаратами рГР, ми також брали до уваги результати тесту на стимуляцію ІФР-1. Тобто хворим було призначено препарати рГР у двох дозах — 0,035 та 0,05 мг/кг.

Максимальний ростовий ефект на тлі лікування препаратами рГР становив до 10 см на рік. У хворих, які отримували препарати рГР у дозі 0,035 мг/кг, швидкість росту була від 5 до 8 см на рік; у хворих, які отримували препарати рГР у дозі 0,05 мг/кг, максимальна швидкість досягала 4—10 см на рік. Такі показники отримані протягом першого року лікування, протягом другого року — темпи росту були нижчими за попередні.

На тлі терапії рГР відзначалося достовірне збільшення рівня ІФР-1 в крові. При цьому середній рівень ІФР-1 протягом курсу терапії знаходився в межах нормальних значень. Не відзначено залежності між ступенем збільшення ІФР-1 і дозою ГР, хоча середні показники відхилення від SD ІФР-1 у дітей, які отримували рГР у дозі 0,05 мг/кг на добу, були дещо більші.

На тлі терапії ГР показники функції щитоподібної залози, а також кортизолу залишалися в межах нормальних значень. Аналізуючи показники вуглеводного обміну, ми не виявили значущих змін. Збільшення рівня лужної фосфатази в 1,5 раза, яке спостерігалось нами на тлі лікування, відбувається, ймовірно, за рахунок збільшення її кісткової фракції і є показником ремоделювання кісткової тканини, а не патологічного процесу.

У ході спостереження виявлено, що головними чинниками, які визначають ефект лікування, є вік початку терапії і доза ГР. Лікування у дітей, які отримували більш високу дозу ГР, було ефективнішим. Однак через велику гетерогенність груп отримані відмінності між групами були не завжди достовірні. Кореляційна залежність ефективності терапії від дози ГР виявлена нами тільки під час аналізу абсолютної швидкості росту через 1 рік лікування. В обох групах спостерігався великий діапазон відповіді на лікування (від високої ефективності до незначної), незалежно від отриманої дози препарату. Вік початку лікування виявився дуже важливим прогностичним фактором: чим більше часу до статевого дозрівання, тим краща ростова відповідь на застосування препаратів рГР.

Таким чином, діагностичними критеріями ІН є нормальні маса та довжина хворого при народженні, відсутність тяжких соматичних, ендокринних та генетичних захворювань. За результатами гормонального дослідження у хворих встановлено нормальний базальний та стимульований вміст СТГ, нормальний або низький вміст ІФР-1, повільне збільшення ІФР-1 під час проведення тесту з ГР. До цієї групи можуть потрапити діти із синдромом біологічно неактивного ГР, в яких відмічається хороша чутливість на введення ГР. Відсутність позитивного тесту з ГР може свідчити на користь повної або часткової втрати чутливості до ГР, це можуть бути діти із стертою формою синдрому Ларона. Для визначення необхідної дози ГР і для прогнозу ефективності подальшого лікування хворим з ІН рекомендовано проводити тест на стимуляцію ІФР-1. Рекомендована доза для лікування ІН — 0,05 мг/кг на добу, як найбільш ефективна та безпечна.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Wit J.M. Idiopathic Short Stature. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015. **7**, Suppl. 1. P. 2-2.
2. Pediatric Endocrinology: A Practical Clinical Guide. S. Radovick, M.H. MacGillivray (Eds.), 2nd edition. Totowa, NJ: Humana press, 2013. 624 p.
3. Hermanussen M., Cole J. The calculation of target height reconsidered. *Horm. Res.* 2003. **59**. P. 180–183.
4. Шандин А.Н., Нагаева Е.В., Петеркова В.А., Дедов И.И. Эффективность и безопасность применения рекомбинантного гормона роста у детей с идиопатической низкорослостью. *Пробл. эндокринологии.* 2010. № 6. С. 14–23.
5. Visser-van Balen H., Geenen R., Kamp G.A., Sinnema L.G. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature. *Acta Paediatr.* 2007. **96**. P. 715–719.
6. Allen D.B., Fost N.C. Growth hormone for short stature: ethical issues raised by expanded access. *J. Pediatr.* 2004. **144**. P. 648–652.
7. Спринчук Н.А., Самсон О.Я. Клініко-діагностичні особливості та лікування синдрому біологічно неактивного гормону росту. *Клін. ендокринологія та ендокрин. хірургія.* 2010. № 3. С. 58–62.

Надійшло до редакції 12.12.2016

REFERENCES

1. Wit, J. M. (2015). Idiopathic Short Stature. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 7, Suppl. 1, pp. 2-2.
2. Radovick, S. & MacGillivray, M. N. (Eds.) (2013). *Pediatric Endocrinology: A Practical Clinical Guide*, 2nd ed. Totowa, NY: Humana press.
3. Hermanussen, M. & Cole, J. (2003). The calculation of target height reconsidered. *Horm. Res.*, 59, pp. 180-183.
4. Shandin, A., Nagaeva, E., Peterkova, V. & Dedov, I. (2010). The efficacy and safety of recombinant growth hormone in children with idiopathic short stature (two-year experience). *Probl. endokrinologii*, 56, No. 6, pp. 14-23 (in Russian). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056614-23>
5. Visser-van Balen, H., Geenen, R., Kamp, G. A. & Sinnema, L. G. (2007). Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature. *Acta Paediatr.*, 96, pp. 715-719.
6. Allen, D. B. & Fost, N. C. (2004). Growth hormone for short stature: ethical issues raised by expanded access. *J. Pediatr.*, 144, pp. 648-652.
7. Sprynchuk, N. & Samson, O. (2010). Clinical features and treatment of syndrome of biological inactive growth hormone. *Klinichna endokrynologija ta endokrynna khirurgija*, No. 30, pp. 58-62 (in Ukrainian).

Received 12.12.2016

О.Я. Самсон^{1,2}, Н.А. Спринчук^{1,2}, Е.В. Большова¹

¹ ГУ “Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины”, Киев

² Национальная медицинская академия последипломого образования им. П.Л. Шупика, Киев

E-mail: sprinchuk@meta.ua

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ

У большинства детей с низкорослостью при обследовании выявляется нормальное содержание гормона роста (базальный и стимулированный уровни), сниженный или нормальный уровень инсулиноподобного фактора роста-1, что автоматически исключает их из когорты больных с соматотропной недостаточностью. У подавляющего большинства этих пациентов выставляется диагноз идиопатическая низкорослость; иногда диагностируются единичные случаи синдрома биологически неактивного гормона роста и рецепторной нечувствительности к гормону роста. Обсуждаются диагностические различия этих состояний, терапевтические мероприятия, прогнозируется эффективность лечения.

Ключевые слова: низкорослость, гормон роста, тест на стимуляцию инсулиноподобного фактора роста-1.

O.Ya. Samson^{1,2}, N.A. Sprynchuk^{1,2}, O.V. Bolshova¹

¹ V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of the NAMS of Ukraine, Kiev

² P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev

ACTUAL QUESTIONS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF IDIOPATHIC SHORT STATURE IN CHILDREN

Among all patients with short stature, the examination revealed the normal content of growth hormone (basal and stimulated levels) and reduced or normal levels of insulin-like growth factor-I in the majority, which automatically excludes these patients from a cohort of growth hormone deficiency. The vast majority of these patients had a diagnosis of idiopathic short stature; sometimes, there were isolated cases of a syndrome of biologically inactive growth hormone. The article discusses the diagnostic differences between these states and therapeutic interventions, by predicting the effectiveness of treatment.

Keywords: *short stature, growth hormone, test of stimulation of insulin-like growth factor-I.*