



УДК 616.432/.434.441-053.2:612.433.65:615.252

**О. А. Вишневська, О. В. Большова,**  
член-кореспондент НАН України **М. Д. Тронько**

### **Вплив замісної терапії препаратами рекомбінантного гормону росту на стан гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-наднирковозалозної систем у дітей допубертатного віку з соматотропною недостатністю**

*В дитячому відділенні ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комисаренка НАМН України” вивчено вплив довготривалої терапії рГР на стан гіпофізарно-тиреоїдної і гіпофізарно-наднирковозалозної систем у дітей з соматотропною недостатністю. Встановлено, що лікування препаратами гормону росту потребує постійного моніторингу стану цих систем для своєчасного виявлення вторинного гіпотиреозу, вторинного гіпокортицизму і корекції виявлених порушень.*

Діти, хворі на соматотропну недостатність (СН), потребують довготривалої (кілька років) терапії препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР). За останні десятиріччя накопичений значний досвід у лікуванні таких хворих, розроблені високоякісні препарати рГР, розширені показання для призначення рГР у клінічній практиці, зростає кількість пацієнтів, які отримують терапію рГР протягом багатьох років. Відповідно виникає потреба у визначенні не тільки ефективності препаратів рГР, а також їх безпеки та впливу на інші органи і системи організму, зокрема на стан гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-наднирковозалозної систем [1–4]. Вважають, що замісна терапія рГР може обумовити розвиток порушень роботи цих систем, включаючи зниження рівня вільного тироксину (fT4) у поєднанні зі зниженням рівня тиреотропного гормону (ТТГ), а також зменшувати біодоступність кортизолу через посилення конверсії активного кортизолу до неактивного кортизону [5–8]. Крім того, при застосуванні рГР знижується концентрація загального кортизолу в сироватці крові через зменшення рівня циркулюючого кортизонзв'язуючого глобуліну. На тлі терапії рГР не виключена також маніфестація дефіциту адренкортикотропного гормону (АКТГ) [9–12]. Замісна терапія рГР у дітей з гіпопітуїтаризмом демаскує вторинний гіпотиреоз та вторинний гіпокортицизм, у результаті чого знижується якість життя пацієнтів і вони потребують призначення замісної терапії L-тироксинам і гідрокортизоном [3, 13, 14]. Також ці діти мають підвищений ризик розвитку клінічних і лабораторних проявів гіпотиреозу.

© О. А. Вишневська, О. В. Большова, М. Д. Тронько, 2013

реозу і гіпокортицизму, що обумовлює необхідність моніторингу функції щитоподібної та надниркових залоз.

Мета дослідження — оцінити стан гіпофізарно-тиреоїдної і гіпофізарно-наднирковозалозної систем у дітей із соматотропною недостатністю допубертатного віку на тлі замісної терапії препаратами рГР протягом одного року лікування.

У відділенні дитячої ендокринної патології ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України” обстежено 57 пацієнтів (31 хлопчик і 26 дівчат) у віці від 3,2 до 11,5 року (у середньому  $8,04 \pm 1,75$  року). Зріст дітей на момент обстеження становив від 78,0 до 122,5 см (у середньому  $104,8 \pm 1,57$  см), маса тіла — від 10,0 до 34,6 кг (у середньому  $17,94 \pm 0,68$  кг). Стандартне відхилення (SD) росту становило від  $-2,6$  до  $-6,9$  (у середньому  $-4,35 \pm 0,25$ ). Рентгенологічний вік дітей, визначений за атласом W. W. Greulich, S. P. Pyle, до початку лікування становив від 0,9 до 8,0 років (у середньому  $4,35 \pm 0,25$  року).

Основною скаргою при зверненні до лікаря було відставання у зрості, яке у більшості пацієнтів проявилось після 3 років, а у деяких — вже після року життя. Також пацієнти скаржилися на підвищену втомлюваність, слабкість, схильність до закресів, головний біль. У всіх хворих відмічалось зниження швидкості росту до 1–2 см за рік. Із анамнезу встановлено відсутність спадковості за ендокринними захворюваннями. Проведення МРТ виключило наявність пухлин головного мозку.

Діагноз СН був підтверджений двома діагностичними тестами з інсуліном та клонідином. У 30 хворих (1-ша група) спостерігався ізольований дефіцит ГР, у 27 пацієнтів (2-га група) — множинний дефіцит гормонів аденогіпофіза. Стимульований викид ГР при проведенні проби з інсуліном становив від 0,07 до 7,0 нг/мл (у середньому  $1,2 \pm 0,21$  нг/мл), з клонідином — від 0,1 до 6,6 нг/мл (у середньому  $1,78 \pm 0,2$  нг/мл). Середній рівень інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) у крові був значно знижений у всіх хворих і становив  $24,48 \pm 2,55$  нг/мл до початку лікування ( $p < 0,001$  відносно контролю). Рівень ІФР-1 у пацієнтів контрольної групи становив  $234,98 \pm 8,93$  нг/мл.

Усі хворі з дефіцитом ГР отримували терапію препаратами рГР. Доза рГР при соматотропній недостатності у дітей становила 0,033 мг/кг на добу. Обстеження проводили до та через 6 і 12 міс. після початку лікування.

Збільшення в рості за рік становило  $8,95 \pm 0,27$  см. Хворим з вторинним гіпотиреозом призначали L-тироксин у розрахунку 2–2,5 мкг/кг на добу натще щоденно під контролем за рівнем fT4.

Пацієнтам з СН, у яких на тлі лікування рГР відбувалося зменшення рівня кортизолу нижче 215,0 нмоль/л та з'являлися клінічні симптоми гіпокортицизму, проводили тест з АКТГ (сінактен). У разі відсутності підвищення рівня кортизолу вдвічі після стимуляції АКТГ хворим призначали терапію гідрокортизоном (рег ос) у підтримуючій дозі ( $8\text{--}10$  мг/м<sup>2</sup>). Лікування продовжували протягом терапії рГР.

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики. Вірогідність оцінювали за критерієм Стьюдента і констатували при рівні  $p < 0,05$ .

Аналіз рівня ТТГ у крові хворих до початку лікування рГР виявив значний діапазон індивідуальних показників — від низьких до нормальних і підвищених значень. Середній рівень ТТГ у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР становив  $2,87 \pm 0,26$  мОД/л при нормі 0,25–3,5 мОД/л. Середній рівень fT4 у дітей 1-ї групи дорівнював  $14,2 \pm 0,59$  пмоль/л при нормі 9,0–20,0 пмоль/л. У пацієнтів 2-ї групи класично низький рівень ТТГ ( $<0,1$  мОД/л) мали 6 пацієнтів (22,22%) — у середньому  $0,21 \pm 0,07$  мОД/л, у більшості пацієнтів — 16

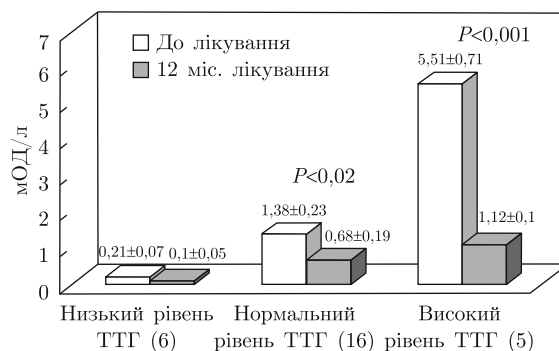


Рис. 1. Динаміка рівня ТТГ протягом лікування рГР у пацієнтів з множинним дефіцитом гормонів гіпофіза

(59,26%) — базальна концентрація ТТГ знаходилась у межах нормальних значень і в середньому становила  $1,38 \pm 0,23$  мОД/л, а у 5 пацієнтів (18,52%) рівень ТТГ був підвищений ( $5,51 \pm 0,71$  мОД/л). Рівень fT4 до початку лікування в 2-й групі у пацієнтів зі зниженим рівнем ТТГ був низьким —  $7,8 \pm 0,53$  пмоль/л, у пацієнтів з нормальними значеннями ТТГ він був на межі норми —  $8,6 \pm 0,38$  пмоль/л, у пацієнтів з підвищеним ТТГ становив  $7,3 \pm 0,67$  пмоль/л. Пацієнти 2-ї групи отримували замісну терапію L-тироксином у стабільній дозі (з розрахунку 2,0–2,5 мкг/кг на добу) до початку лікування рГР. Через 1 рік на тлі лікування рГР рівень ТТГ у хворих 1-ї групи становив  $2,69 \pm 0,15$  мОД/л, рівень fT4 у 24 пацієнтів вірогідно знизився —  $12,27 \pm 0,38$  пмоль/л ( $p < 0,01$ ), у 6 пацієнтів був нижче норми —  $7,9 \pm 0,64$  пмоль/л. Цим хворим була призначена терапія L-тироксином. У хворих 2-ї групи, які отримували замісну терапію L-тироксином і препаратами рГР, через 1 рік лікування спостерігалось вірогідне зниження рівня ТТГ. У пацієнтів з нормальним рівнем ТТГ до початку лікування він знизився в середньому до  $0,68 \pm 0,19$  мОД/л ( $p < 0,02$ ), у пацієнтів з підвищеним рівнем — до  $1,12 \pm 0,1$  мОД/л ( $p < 0,001$ ), у пацієнтів з низьким рівнем залишився низьким —  $0,1 \pm 0,05$  мОД/л (рис. 1).

Таким чином, через рік терапії препаратами рГР замісну терапію L-тироксином отримували 33 пацієнта (57,89%). Контроль замісної тиреоїдної терапії здійснювали за рівнем fT4 кожні 3 міс. У 3 пацієнтів доза L-тироксину збільшилась протягом лікування рГР з 25 до 75 мкг на добу, у 10 пацієнтів — з 25 до 50 мкг на добу, у 9 — з 50 до 75 мкг на добу, у 4 — з 50 до 100 мкг на добу, у 1 пацієнта — з 75 до 100 мкг на добу. 6 пацієнтів отримували стабільну дозу L-тироксину протягом лікування рГР.

Референтні значення вмісту кортизолу в крові становили 215–606 нмоль/л. У групі контролю середній вміст кортизолу становив  $356,59 \pm 11,47$  нмоль/л. У цілому по групі (57 хворих) середній вміст кортизолу в крові дорівнював  $286,96 \pm 11,8$  нмоль/л, що знаходилось у межах референтних значень, але було достовірно нижче, ніж у групі контролю ( $p < 0,001$ ). У більшості хворих (44 особи, 78,2%) рівень кортизолу в крові був нормальний ( $321,15 \pm 11,0$  нмоль/л).

Проте при визначенні рівня кортизолу в сироватці крові встановлено зниження ( $191,15 \pm 8,65$  нмоль/л) цього показника у 13 з 57 пацієнтів (22,8%) відносно референтних значень, і при порівнянні з показниками вмісту кортизолу в інших 44 хворих виявлено його достовірне зниження ( $p < 0,001$ ).

У 5 пацієнтів з 57 (8,7%) встановлено ознаки гіпокортицизму до початку лікування рГР. Клінічними проявами недостатності надниркових залоз були: підвищена загальна слабкість,

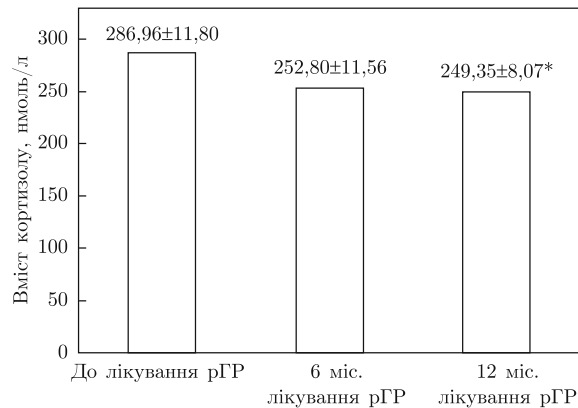


Рис. 2. Динаміка вмісту кортизолу протягом лікування препаратами рГР у 57 хворих.

\* $p < 0,01$  — вірогідна різниця з показниками до лікування рГР

втомлюваність, зниження артеріального тиску. Гіпокортицизм визначався за рівнем базального (0 хв) і стимульованого (60 хв) кортизолу при проведенні тесту з інсуліном, а також при проведенні проби з АКТГ (сінакеном). При отриманні позитивного результату проби гіпокортицизм визначався як вторинний, негативного — як первинний. Рівень кортизолу у цих 5 пацієнтів до проби становив  $148,8 \pm 17,16$  нмоль/л, після проведення проби з сінакеном —  $193,4 \pm 23,39$  нмоль/л, тобто не відбувалося збільшення вмісту кортизолу вдвічі, або до рівня 550,00 нмоль/л, що трактувалося нами як первинний гіпокортицизм, а хворі потребували замісної терапії глюкокортикоїдами. У цьому випадку хворим призначали терапію гідрокортизоном (рег ос) у підтримуючій дозі (8–10 мг/м<sup>2</sup> на добу).

Інші 8 з 13 хворих, які мали низький вміст кортизолу в крові до початку лікування, не отримували замісної терапії; у них був діагностований вторинний гіпокортицизм (тобто викид кортизолу при проведенні проби з сінакеном збільшувався вдвічі).

Контроль клінічного стану хворих на СН та визначення вмісту рівня кортизолу в сироватці крові проводили у всіх хворих незалежно від рівня кортизолу до початку лікування кожні 3 міс.

Через 6 міс. лікування середній рівень кортизолу в крові у 57 пацієнтів, які отримували постійне лікування рГР, становив  $252,8 \pm 11,56$  нмоль/л. При аналізі індивідуальних показників виявлено, що у 10 хворих вміст кортизолу був нижче референтних значень і становив  $137,5 \pm 8,44$  нмоль/л. У цю групу (10 хворих) увійшли 8 пацієнтів, які мали низький вміст кортизолу до початку лікування, і 2 нових пацієнтів, які попередньо мали задовільний вміст кортизолу в крові. У цій групі хворих проводився тест з АКТГ. Підвищення рівня кортизолу при проведенні проби становило  $187,5 \pm 11,25$  нмоль/л, що трактувалося як негативний результат. Всім цим хворим була призначена замісна терапія глюкокортикоїдами. Тобто через 6 міс. спостереження 15 хворих вже отримували не тільки терапію рГР, а й гідрокортизоном.

Через 1 рік лікування рГР середні значення кортизолу в цілому по групі знизилось і становило  $249,35 \pm 8,07$  нмоль/л,  $p < 0,01$  відносно такого до початку лікування. Зниження середнього вмісту кортизолу в 57 хворих на тлі терапії препаратами рГР протягом 1 року проілюстровано на рис. 2.

Індивідуальний аналіз виявив ще 4 хворих із вмістом кортизолу нижче референтних значень. Так само їм була проведена проба з АКТГ, яка підтвердила первинний гіпокорти-

Таблиця 1. Кількість хворих із нормальним і зниженим рівнем кортизолу перед початком та на тлі лікування препаратами рГР

Термін лікування	Хворі з нормальним рівнем кортизолу	Хворі зі зниженим рівнем кортизолу	Всього	Хворі зі зниженим рівнем кортизолу, %
Перед початком	44	13	57	22,8
6 міс.	42	15	57	26,3
12 міс.	38	19	57	33,33

Таблиця 2. Кількість хворих на соматотропну недостатність та гіпокортицизм, які отримували замісну терапію глюкокортикоїдами (ЗТГ)

Термін лікування рГР	Всього	ЗТГ	Без ЗТГ
Перед початком	13	5	8
6 міс.	15	15	—
12 міс.	19	19	—

цизм. Цим 4 хворим була призначена замісна терапія глюкокортикоїдами. Кількість хворих, в яких на тлі лікування рГР визначалось зниження вмісту кортизолу і яким була призначена замісна терапія глюкокортикоїдами, наведено в табл. 1, 2.

Таким чином, у пацієнтів з центральним гіпотиреозом, внаслідок гіпопітуїтаризму, рівень ТТГ може залишатися в межах нормальних значень здорових дітей. Для виявлення гіпотиреозу у дітей із СН необхідно визначати рівень ТТГ та fT4.

За даними оцінки середньої добової дози L-тироксину для компенсації вторинного гіпотиреозу встановлено необхідність поступового збільшення добової дози препарату на тлі замісної терапії рГР у більшості хворих (27 пацієнтів (81,82%) із 33). Для призначення адекватної дози L-тироксину на тлі терапії рГР необхідно проводити постійний моніторинг стану гіпофізарно-тиреоїдної системи пацієнтів (визначення рівня ТТГ та fT4 у крові кожні 3 міс). Підтверджено наявність збереження механізму регуляції секреції ТТГ за принципом негативного зворотного зв'язку (зниження рівня ТТГ при призначенні препаратів L-тироксину) у хворих на СН допубертатного віку.

При детальному аналізі стану системи гіпофіз — надниркові залози виявлено, що певна кількість хворих (13 з 57) мала надниркову недостатність ще до початку терапії гормоном росту. Можливо, клінічні ознаки СН маскували прояви гіпокортицизму, тим більш що більшість цих пацієнтів (8) не потребувала замісної терапії глюкокортикоїдами на початку лікування препаратами рГР. На тлі тривалої терапії препаратами рГР у цих 8 хворих прояви гіпокортицизму посилювалися і подальше зниження вмісту кортизолу вимагало призначення препаратів глюкокортикоїдів. Крім того, на тлі лікування препаратами рГР протягом 1 року рівень кортизолу знизився у 6 (13,63%) із 44 хворих, у яких був встановлений первинний гіпокортицизм, що також потребувало призначення замісної глюкокортикоїдної терапії.

Протокол спостереження за хворими на СН, які отримують лікування рГР, повинен включати контроль стану надниркових залоз 1 раз на 3 міс. Хворі на СН належать до групи ризику по розвитку гострої недостатності надниркових залоз у стресових ситуаціях.

1. *Monson, S. P.* Long term experience with GH-replacement therapy: efficacy and safety // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – **148**. – P. 9–14.
2. *Grossman A. B.* The diagnosis and management of central hypoadrenalism // *J. Clin. Endocrinol.* – 2010. – **95**, No 11. – P. 48–55.

3. *Giavoli C., Bergamaschi S., Ferrante E. et al.* Effect of growth hormone deficiency and recombinant hGH (rhGH) replacement on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with idiopathic isolated GH deficiency // *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2008. – **68**, No 2. – P. 247–251.
4. *Stratakis C. A., Rusovici D. E., Kulin H. E., Finkelstein J. W.* Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in short children with and without growth hormone deficiency // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2000. – **13**, No 8. – P. 1095–1100.
5. *Bowlby D. A., Rapaport R.* Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2004. – **2**, No 1. – P. 68–77.
6. *Kalina-Faska B., Kalina M., Koehler B.* Effects of recombinant growth hormone therapy on thyroid hormone concentrations // *J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004. – **42**, No 1. – P. 30–34.
7. *Behan L. A., Monson J. P., Agha A.* The interaction between growth hormone and the thyroid axis in hypopituitary patient // *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2011. – **74**, No 3. – P. 281–288.
8. *Di Iorgi N., Napoli F., Allegri A. et al.* The accuracy of the glucagon test compared to the insulin tolerance test in the diagnosis of adrenal insufficiency in young children with growth hormone deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – **95**, No 5. – P. 2132–2139.
9. *Finkelstein J. W., Rusovici D. E., Green E. et al.* Children with organic growth hormone deficiency have elevated cortisol responses to stimuli // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – **86**, No 6. – P. 2854–2856.
10. *Agha A., Walker D., Perry L. et al.* Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients // *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2007. – **66**, No 1. – P. 72–77.
11. *Festen D. A., Visser T. J., Otten B. J. et al.* Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment // *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2007. – **67**, No 3. – P. 449–456.
12. *Schmid C., Zwimpfer C., Brändle M. et al.* Effect of thyroxine replacement on serum IGF-I, IGFBP-3 and the acid-labile subunit in patients with hypothyroidism and hypopituitarism // *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2006. – **65**, No 6. – P. 706–711.
13. *Martins M. R. A., Doin F. C., Komatsu W. R. et al.* Growth Hormone Replacement Improves Thyroxine Biological Effects: Implications for Management of Central Hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – **92**. – P. 4144–4153.
14. *Seminara S., Stagi S., Candura L. et al.* Changes of thyroid function during long-term hGH therapy in GHD children. A possible relationship with catch-up growth? // *Horm. Metab. Res.* – 2005. – **37**, No 12. – P. 751–756.

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

Надійшло до редакції 26.02.2013

**О. А. Вишневская, Е. В. Большова,**  
член-корреспондент НАН України **Н. Д. Тронько**

### **Влияние заместительной терапии препаратами рекомбинантного гормона роста на состояние гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой систем у детей препубертатного возраста с соматотропной недостаточностью**

*В отделении детской эндокринной патологии ГУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренко НАМН України” изучено влияние длительной терапии препаратами рГР на состояние гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой систем у детей с соматотропной недостаточностью. Установлено, что лечение препаратами гормона роста требует постоянного мониторинга состояния этих систем для своевременного выявления вторичного гипотиреоза, вторичного гипокортицизма и коррекции выявленных нарушений.*

**O. A. Vyshnevskaya, E. V. Bolshova,**  
Corresponding Member of the NAS of Ukraine **M. D. Tronko**

**Influence of replacement growth hormone therapy on pituitary-thyroid and pituitary-adrenal systems in prepubertal children with GH deficiency**

*At the Department of pediatric endocrinology of V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine, the influence of long-term GH therapy on pituitary-thyroid and pituitary-adrenal systems in children with GH deficiency is studied. During the long-term GH therapy, the necessity to monitor the state of these systems and to correct revealed disturbances is established.*