

УДК 616-007.21:612.43/45.018.2

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.161763

ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ РЕКОМБІНАНТНИМ ГОРМОНОМ РОСТУ НА СТАН ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ ТА ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЇ СИСТЕМ У ДІТЕЙ З СИНДРОМОМ БІОЛОГІЧНО НЕАКТИВНОГО ГОРМОНУ РОСТУ

© Н. А. Спринчук, О. В. Большова

Серед дітей із соматотропною недостатністю часто спостерігається поєднана недостатність (тиреотропна та адренокортикотропна) аденогіпофіза, особливо під час лікування препаратами рекомбінантного гормону росту.

Мета. Оцінити механізми адаптації організму на підставі вивчення особливостей гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-надниркової функцій у пацієнтів з синдромом біологічно неактивного гормону росту на тлі лікування препаратами рекомбінантного гормону росту.

Матеріали та методи. Обстежено 158 хворих із СБНГР (49 дівчат і 109 хлопців), середній вік пацієнтів склав $8,3 \pm 0,24$ років. Визначали рівні тиреотропного гормону, тироксину (Т4 віль.), трийодтироніну (Т3 віль.), антитіл до тиреопероксидази, адренокортикотропного гормону і кортизолу. Обстеження проводили до та на тлі лікування рекомбінантним гормоном росту протягом 6 місяців. Контрольну групу склали 42 здорові дитини (12 дівчат і 30 хлопців) віком від 5 до 16 років.

Результати дослідження. Під час терапії препаратами рекомбінантним гормоном росту рівні тиреотропного гормону у плазмі крові у дітей з синдромом біологічно неактивного гормону росту підвищувались, однак залишалися в межах нормальних значень. Периферичні показники тиреоїдної функції в пацієнтів з синдромом біологічно неактивного гормону росту, за даними Т4 віль., як до лікування, так і на тлі застосування препаратів рекомбінантного гормону росту майже не мали відмінностей і не сягали достовірної різниці, хоча мали тенденцію до зниження в порівнянні з групою контролю. Рівні адренокортикотропного гормону і кортизолу в плазмі крові у дітей з СБНГР до лікування рекомбінантного гормону росту в порівнянні з контрольною групою не мали суттєвих відмінностей. Лікування препаратами рекомбінантного гормону росту протягом 6 місяців призводило до підвищення показників адренокортикотропного гормону та кортизолу ($p < 0,01$) у порівнянні з показниками дітей, хворих на синдром біологічно неактивного гормону росту до застосування рекомбінантного гормону росту і практично відповідали референтним значенням.

Висновки. Синдром біологічно неактивного гормону росту не супроводжується порушенням тиреотропної та адренокортикотропної функцій гіпофіза. Резервні адаптаційні механізми систем гіпофіз-щитоподібна залоза та гіпофіз-надниркові залози мають адекватну реакцію на тривале лікування препаратами рекомбінантного гормону росту.

Ключові слова: біологічно неактивний гормон росту, гіпофіз, щитоподібна залоза, надниркові залози, лікування

1. Вступ

Нормальний ріст дитини та повноцінний фізичний розвиток регулюється багатьма гормонами, в тому числі гормоном росту та тканинними ростовими факторами, головним чином інсуліноподібними факторами росту [1, 2]. Інші гормони (тиреоїдні, статеві, глюкокортикоїди) ефективні лише за наявності соматотропного гормону (СТГ). Отже, поєднана дія гормонів забезпечує нормальні процеси росту і розвитку організму. Зниження синтезу гормону росту (ГР), або порушення чутливості тканин до дії ГР на різних рівнях регуляції, як правило, приводить до стійкої неадекватної відповіді тканин на діючі фактори, що в кінцевому результаті проявляється низькорослістю [3, 4].

2. Обґрунтування дослідження

Відомо, що гіпофізарна система, а саме її фактори, приймають безпосередню участь у рості людини і підтриманню гомеостазу організму. Гормони

щитоподібної залози (ЩЗ) в фізіологічних кількостях мають значний анаболічний ефект. На відміну від ефекту ГР, вони в більшій мірі впливають на диференціювання, дозрівання тканин і, перш за все, на кістковий вік дитини. У той же час, гормони ЩЗ активно впливають на синтез і секрецію ГР, а значить і на лінійний ріст організму; дефіцит гормонів ЩЗ призводить до значного зниження швидкості росту (ШР) в ранньому віці. Багатьма авторами доведено, що на тлі лікування рекомбінантним гормоном росту (рГР) потреба в гормонах щитоподібної залози зростає і, якщо гормональних резервів бракує, необхідно проводити замісну терапію препаратами левотироксину [5, 6].

Не менш важливим учасником процесу росту і адаптогенних механізмів організму є гіпофізарно-глюкокортикоїдна система, вона безпосередньо реагує на всі стресові і надзвичайні ситуації в організмі. Під час активного росту, особливо в комбінації із статевим дозріванням, потреба в гор-

монах надниркових залоз значно зростає, і, за умов їх латентної недостатності, саме в цей віковий період вона виявляється найчастіше [7].

Серед дітей з соматотропною недостатністю занадто часто зустрічаються сполучені недостатності аденогіпофіза, а саме тиреотропна та аденокортикотропна, особливо під час лікування препаратами рГР [8]. В літературі відсутні данні відносно тиреоїдної та глюкокортикоїдної функцій в дітей з синдромом біологічно неактивного гормону росту (СБНГР), як під час постановки діагнозу, так і на тлі лікування препаратами рГР, що було поштовхом до проведення даного дослідження.

3. Мета дослідження

Оцінити механізми адаптації організму на підставі вивчення особливостей гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-надниркової функцій у пацієнтів з синдромом біологічно неактивного гормону росту на тлі лікування рГР.

4. Матеріали та методи дослідження

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» протягом 2008–2018 рр. проходили обстеження 158 хворих із СБНГР, з них 49 дівчат і 109 хлопців, середній вік яких склав $8,3 \pm 0,24$ роки, 128 дитина була допубертатного віку, 30 дітей – періоду пубертатії. Всім пацієнтам проводилось дослідження СТГ-функції для підтвердження СБНГР, яке включало визначення базального та стимульованого рівнів ГР (проведення проби з інсуліном та клонідіном), інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) та чотириденної проби на чутливість до ГР. Проводилась оцінка загального клінічного стану з вимірюванням артеріального тиску та пульсу. Досліджували рівні тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину вільного (Т4 віль.), за необхідністю – трийодтироніну вільного (Т3 віль.), антитіл до тиреопероксидази (АТПО). Всі вище вказані гормональні показники визначалися в крові радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів IRMA («Immunotech», Чехія). Базальні рівні кортизолу та адренокортикотропного гормону (АКТГ) в плазмі визначали радіоімунологічним методом з використанням наборів фірми Amersham Radiochemical Centre (UK).

Всім пацієнтам проводили ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози та надниркових залоз.

Діти, яким проводили дослідження функцій тиреоїдної та адренокортикоїдної систем, були віднесені до груп: 1 група – діти з СБНГР до лікування препаратами рГР та 2 група – діти з СБНГР на тлі застосування препаратів рГР протягом 6 місяців.

Контрольну групу склали 42 здорові дитини віком від 5 до 16 років (12 дівчат та 30 хлопців).

Статистичну обробку результатів дослідження виконували із використанням статистичних програм Microsoft Excel та застосуванням методів варіаційної статистики. Результати надано у вигляді середніх

значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним критерієм Стюдента (t). Різниця в результатах вважалась вірогідною при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ відмічали тенденцію до вірогідності.

5. Результати дослідження

За даними УЗД щитоподібної залози нормальні показники за структурою і об'ємом залози були відмічені в 97 пацієнтів (61,4 %), дифузний зоб I або II ступеню зареєстрований в 61 особи (38,6 %). Ультразвукові ознаки аутоімунного тиреоїдиту виявлені в 36 пацієнтів (22,8 %), який лабораторно підтвердився у 9 дітей (5,7 %), хворих на СБНГР, при чому, в більшості своїй, за рахунок підвищення рівня АТПО, який склав $545,0 \pm 24,7$ Од/л за умов референтних показників до 35 Од/л.

При дослідженні ТТГ в дітей з СБНГР на момент постановки діагнозу показник в цілому по групі дорівнював $2,29 \pm 0,23$ мкОд/мл, Т4 віль. сягав до $15,04 \pm 0,31$ нг/дл, що відповідало нормальній тиреоїдній функції. В 13 дітей (8,2 %) з 158 відмічений субклінічний гіпотиреоз, при якому середній показник ТТГ дорівнював $4,53 \pm 0,24$ мкОд/мл. В двох дітей визначена мінімальна тиреоїдна недостатність, яка проявлялася субклінічними показниками ТТГ, а саме 4,04 та 4,49 мкОд/мл і зниженими значеннями Т4 віль. відповідно 11,06 та 11,6 нг/дл. Показники Т3 віль. в цих дітей були у межах референтних показників.

З групи дослідження пацієнтів на тлі лікування було виключено 13 дітей з субклінічним гіпотиреозом, які отримували замісну терапію препаратами лево-тироксину. Тому, обробку показників ТТГ на тлі лікування рГР протягом 6 місяців було зроблено в 145 дітей з СБНГР.

Після 6 місяців лікування рГР всім пацієнтам з СБНГР повторно було проведено дослідження ТТГ (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників ТТГ і Т4 віль. в дітей, хворих на СБНГР в порівнянні з контрольною групою ($M \pm m$)

Гормональний показник	Контроль, n=42	Група 1, n=158	Група 2, n=145
ТТГ, мкОд/мл	$1,78 \pm 0,34$	$2,29 \pm 0,23^{**}$	$3,13 \pm 0,38^*$
Т4 віль., нг/дл	$18,19 \pm 1,289$	$15,04 \pm 0,31^{\circ\circ}$	$14,85 \pm 1,46^{\circ}$

Примітка: група 1 – діти з СБНГР до лікування рГР; Група 2 – діти з СБНГР на тлі лікування рГР протягом 6 міс.; * – $p < 0,01$ – достовірність в порівнянні між групою контролю та групою 2; ** – $p < 0,05$ – достовірність в порівнянні між групою 1 та групою 2; $\circ$ – $0,05 < p < 0,1$ – тенденція до достовірності в порівнянні з групою контролю; $\circ\circ$ – $p < 0,05$ – достовірність в порівнянні з групою контролю

При порівнянні показників ТТГ в контрольній групі і у дітей з СБНГР до лікування рГР – відмічені

більш високі рівні ТТГ в дітей з СБНГР, але достовірної різниці між ними не знайдено. На тлі лікування визначена достовірна різниця між показниками ТТГ, як в порівнянні з групою дітей до призначення рГР ($p<0,05$), де показник виріс з $2,29\pm 0,23$ мкОд/мл до $3,13\pm 0,38$ мкОд/мл, так і в порівнянні з групою контролю, коли різниця в значеннях ТТГ мала ще більший ступінь достовірності ($p<0,01$).

При оцінці периферичних тиреоїдних показників в дітей з СБНГР до лікування в порівнянні з показниками групи контролю встановлено, що рівень Т4 віл. в групі 1 був трохи менше, ніж в здорових дітей, але їх відмінності сягали достовірної різниці з $p<0,05$ (табл. 1). Рівні показників Т4 віл. в дітей групи 2 були найменшими і мали тенденцію до вірогідності ($0,05<p<0,1$) тільки в порівнянні з групою здорових дітей. Між аналогічними показниками групи 1 і групи 2 не було достовірних відмінностей. Коливання Т4 віл. в усіх групах не виходило за межі референтних значень.

Для оцінки функції надниркових залоз був проведений клінічний огляд дітей з СБНГР, при якому даних за первинну та вторинну недостатність надниркових залоз не було відмічено. Тобто, шкіра була нормального кольору та вологості, артеріальний тиск і пульс пацієнтів відповідав середнім віковим референтним значенням для дітей відповідного віку та статі. Більшість з пацієнтів (63 %) займалися у спортивних секціях і танцювальних гуртках по 1–2 годин на день, 2–3 рази на тиждень і адекватно переносили фізичні навантаження, що вже могло свідчити про нормальну реактивність організму.

При аналізі рівню АКТГ, який регулює роботу надниркових залоз, показник в дітей з СБНГР до лікування рГР в порівнянні з контрольною групою був менше з відповідними значеннями $19,34\pm 1,8$ та $26,85\pm 2,3$ (пг/мл), але не мав вірогідної різниці (табл. 2). При застосуванні препаратів рГР протягом 6 місяців, показник АКТГ підвищувався до $28,17\pm 0,8$ пг/мл з високим ступенем достовірності ($p<0,001$) у порівнянні з рівнем АКТГ дітей, хворих на СБНГР до застосування рГР і практично відповідав рівню АКТГ у здорових дітей (табл. 2)

Таблиця 2

Динаміка показників АКТГ і кортизолу сироватки в дітей, хворих на СБНГР в порівнянні з контрольною групою ($M\pm m$)

Гормональний показник	Контроль, n=42	Група 1, n=158	Група 2, n=145
АКТГ, пг/мл	$26,85\pm 2,30$	$19,34\pm 1,80$	$28,17\pm 0,80^*$
кортизол, нмоль/л	$392,5\pm 27,77$	$348,0\pm 28,52$	$541,0\pm 34,58^{**}$

Примітка: група 1 – діти з СБНГР до лікування рГР; Група 2 – діти з СБНГР на тлі лікування рГР протягом 6 міс.; * – $p<0,01$ – достовірність в порівнянні між групою 1 та групою 2; ** – $p<0,01$ – достовірність в порівнянні групи 2 з групою 1 та групою контролю

При цьому, значення кортизолу сироватки в дітей з СБНГР до лікування та здорових були майже однаковими з відповідними показниками $348,0\pm 28,52$ та $392,5\pm 27,77$ (нмоль/л). На тлі застосування рГР рівень кортизолу сироватки значно підвищився ($p<0,01$) в порівнянні з показниками, як пацієнтів з СБНГР до лікування, так і здорових дітей і сягав $541,0\pm 34,58$ нмоль/л.

6. Обговорення результатів дослідження

Відомо, що безпосередню участь в рості організму беруть гормони щитоподібної залози, за умов їх недостатності, це значно відбивається на ШР дітей. Субклінічний стан гіпотиреозу необхідно компенсувати, якщо в дитини відмічається відставання у рості, тим більше, коли мова йде про низькорослість [9, 10]. Тому, всім пацієнтам з субклінічним гіпотиреозом були призначені препарати лево-тироксину в дозі 25–50 мкг/добу, в залежності від віку та маси тіла на тривалий час. Контроль ТТГ рекомендовано провести через 4–6 тижнів після початку прийому препарату, в подальшому необхідно проводити спостереження в динаміці кожні 3 місяці на тлі лікування рГР в комбінації з тироксином.

Визначено, що під час терапії препаратами рГР показники ТТГ в дітей з СБНГР підвищувались, хоча їх коливання залишалися в межах нормальних значень. Збільшення рівня ТТГ свідчить про те, що під час застосування препаратів рГР в дітей з СБНГР потреба в гормонах щитоподібної залози зростала, як співпадає з висновками багатьох авторів [6, 8]. Таким чином, підвищення рівню ТТГ в пацієнтів з СБНГР є регулюючим фактором роботи щитоподібної залози, за рахунок чого зберігається адекватний тиреоїдний статус. Отримані зміни не потребують медикаментозної корекції, на відміну від пацієнтів з гіпопітуїтаризмом, коли на тлі лікування рГР виникає вторинний гіпотиреоз і потребує постійної замісної терапії препаратами левотироксином [11, 12].

На тлі лікування препаратами рГР необхідно приділяти особливу увагу скаргам і самопочуттю хворих. За умов «прихованої» недостатності надниркових залоз діти погано переносять фізичні навантаження, це проявляється втомлюваністю з короточасним підвищенням, а потім - зниженням АТ, з компенсаторним значним підвищенням пульсу, що швидко може призводити до тяжких клінічних станів, які супроводжуються втратою свідомості і потребують реанімаційної допомоги [7, 8, 13]. Серед пацієнтів з СБНГР таких проблем не було зафіксовано. Також, необхідно зазначити, що коливання показників АКТГ та кортизолу сироватки в дітей досліджуваної групи не виходили за межі референтних значень і не потребували медикаментозної корекції. Це свідчить про хорошу адаптаційну можливість надниркових залоз і про відсутність явної та прихованої адренкортикотропної недостатності гіпофізу в дітей, хворих на СБНГР.

Багато питань відносно провокуючих факторів низькорослості у дітей не з'ясовано. Але, на сьогодні відомо, що вітамін Д приймає участь майже у всіх процесах ендокринної системи, особливо під час статевого дозрівання та активного росту дитини. Доведено, що за умов недостатності вітаміну Д порушується функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи, а саме щитоподібної та надниркових залоз [14]. Тому, в нашому відділі розпочата наукова робота по вивченню ролі вітаміну Д у процесах дисфункції гіпоталамуса та дослідження його ролі у відносинах гормон росту/ростові фактори.

7. Висновки

1. У пацієнтів з синдромом біологічно неактивного гормону росту не виявлено порушення тиреотропної та аденокортикотропної функцій організму.

2. Резервні адаптаційні механізми системи гіпофіз-щитоподібна залоза та гіпофіз-надниркові залози мають адекватну компенсаторну реакцію на тривале лікування препаратами рекомбінантного гормону росту, що дає можливість забезпечити організм необхідною кількістю відповідно тиреоїдних та глюкокортикоїдних гормонів за потребою в залежності від ситуації.

Література

1. Линейный рост как интегральный показатель здоровья (обзор литературы) / Петрова Ж. В., Евстифеева Г. Ю., Сетко А. Г., Ветеркова З. А. // Оренбургский медицинский вестник. 2015. Т. 3, № 2. С. 71–74.
2. Оценка патологии физического развития детей с позиции врача педиатра / Яковлева Л. В., Изотова Л. Д., Малиевский О. А. // Забайкальский медицинский вестник. 2015. № 4. С. 97–105.
3. Short and tall stature: a new paradigm emerges / Baron J., Säwendahl L., De Luca F., Dauber A., Phillip M., Wit J. M., Nilsson O. // Nature Reviews Endocrinology. 2015. Vol. 11, Issue 12. P. 735–746. doi: <http://doi.org/10.1038/nrendo.2015.165>
4. Height velocity in apparently healthy north Indian school children / Marwaha R., Dabas A., Khadgawat R., Gahlot M., Surana V., Mehan N. et. al. // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2018. Vol. 22, Issue 2. P. 256–260. doi: http://doi.org/10.4103/ijem.ijem_638_17
5. Ayatollahi S. M. T., Haem E., Sharafi Z. Growth Velocity of Infants From Birth to 5 Years Born in Maku, Iran // Global Journal of Health Science. 2015. Vol. 8, Issue 2. P. 56–63. doi: <http://doi.org/10.5539/gjhs.v8n2p56>
6. Prevalence of short stature in juvenile hypothyroidism and the impact of treatment on various skeletal manifestation and growth velocity in a tertiary care center / Gutch M., Kumar S., Razi S., Gupta A., Kumar S., Gupta K., Singh M. // CHRISMED Journal of Health and Research. 2015. Vol. 2, Issue 3. P. 251–256. doi: <http://doi.org/10.4103/2348-3334.158704>
7. Mazziotti G., Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion // Nature Reviews Endocrinology. 2013. Vol. 9, Issue 5. P. 265–276. doi: <http://doi.org/10.1038/nrendo.2013.5>
8. Вишневська О. А., Большова О. В. Вплив замісної терапії препаратами рекомбінантного гормону росту на стан гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-надниркової систем у дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю // Лікарська справа. 2013. № 4. С. 81–87.
9. Longitudinal standards for growth velocity of infants from birth to 4 years born in West Azerbaijan Province of northwest Iran / Ghaemmaghami P., Ayatollahi S. M. T., Alinejad V., Haem E. // Epidemiology and Health. Korean Society of 2015. Vol. 37. P. e2015029. doi: <http://doi.org/10.4178/epih/e2015029>
10. Rose S. R. Isolated Central Hypothyroidism in Short Stature // Pediatric Research. Springer Nature, 1995. Vol. 38, Issue 6. P. 967–973. doi: <http://doi.org/10.1203/00006450-199512000-00023>
11. Growth hormone deficiency: an update / Audi L., Fernández-Cancio M., Camats N., Carrascosa A. // Minerva Endocrinologica. 2013. Vol. 38, Issue 1. P. 1–16.
12. Nielsen J., Jensen R. B., Afdeling A. J. Growth hormone deficiency in children // Ugeskr Laeger. 2015. Vol. 177, Issue 26. P. 1260–1263.
13. Довідник лікаря-ендокринолога. 2010 / ред. Тронько М. Д. Київ: ТОВ «Доктор-Медіа», 2010. 460 с.
14. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease / Muscogiuri G., Mitri J., Mathieu C., Badenhop K., Tamer G., Orio F. et. al. // European Journal of Endocrinology. 2014. Vol. 171, Issue 3. P. 101–110. doi: <http://doi.org/10.1530/eje-14-0158>

Дата надходження рукопису 24.01.2019

Спринчук Наталя Андріївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділення, відділення дитячої ендокринної патології, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114;
доцент, кафедра ендокринології, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
E-mail: sprinchukn@gmail.com

Большова Елена Васильевна, доктор медичних наук, професор, керівник відділу, відділ дитячої ендокринної патології, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: evbolshova@gmail.com