

# Оптимізація дози соматотропного гормона під час лікування дітей допубертатного віку із синдромом біологічно неактивного гормону росту



Н.А. Спринчук <sup>1</sup>, Ю.І. Белякова <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

**Мета роботи** — дослідити ефективність і безпечність застосування різних дозових рівнів рекомбінантного гормону росту (рГР) під час лікування дітей допубертатного віку із синдромом біологічно неактивного гормону росту (СБНГР) для поліпшення їхнього кінцевого зросту.

**Матеріали та методи.** Обстежено 93 дитини допубертатного віку від 3 до 10 років, які страждали від СБНГР. В усіх дітей констатовано відставання в рості понад 2 стандартних відхилень (SD) від фізіологічних показників. Для диференційної діагностики СБНГР та визначення чутливості до рГР використовували чотириденну пробу з гормоном росту. Лікування рГР всіх пацієнтів починали з дози 0,03 мг/кг/добу. Контрольну групу утворили 48 дітей допубертатного віку з гіпофізарним нанізмом.

**Результати та обговорення.** В основній групі відзначали менший ростовий ефект, ніж у контрольній. Статистично значуща різниця між ростовою прибавкою в основній і контрольній групах визначалася, починаючи з 6-го місяця лікування рГР, і залишалася до кінця 12-го місяця в разі застосування гормону. У дітей з незадовільною ростовою прибавкою дозу рГР збільшували до 0,035 мг/кг/добу, у разі подальшої недостатньої швидкості росту дозу рГР збільшували до 0,05 мг/кг/добу. Через 12 місяців лікування різними дозами рГР оптимальний ростовий ефект отримали в підгрупі дітей з дозою рГР 0,05 мг/кг/добу.

**Висновки.** Оптимально починати лікування хворих із СБНГР з дози рГР 0,035 мг/кг/добу, у разі незадовільного ефекту через 3–6 місяців дозу рГР рекомендовано підвищити до 0,05 мг/кг/добу.

**Ключові слова:** синдром біологічно неактивного гормону росту, діти, соматотропний гормон, проба на чутливість до гормону росту, лікування.

Найважливіша клінічна проблема в дітей із затримкою росту — це диференційна діагностика нанізму різної етіології для визначення точного варіанта низькорослості й вибору адекватних методів терапії. Синдром біологічно неактивного гормону росту (СБНГР) — одна з нових і надзвичайно актуальних патологій низькорослості в дітей. Ця нозологія може бути в багатьох випадках нерозпізнаною, тому що під час дослідження соматотропної функції показники соматотропного гормону (СТГ) залишаються в межах нормальних

референтних значень або значно підвищуються. Соматотропна низькорослість у людини не завжди пов'язана з дефіцитом гормону росту, крім того, існує низка чинників, з якими необхідна взаємодія для виявлення ростового ефекту. Зокрема, у разі порушення взаємодії гормону росту з інсуліноподібним фактором росту-1 (ІФР-1) також порушується ріст. Ефекти СТГ виявляються на рівні транскрипції ІФР-1, у зв'язку із чим останній знижений за умов недостатності або біологічної неактивності гормону росту [1, 2, 5, 7].

Стаття надійшла до редакції 19 лютого 2018 р.

ORCID ID: 0000-0002-6729-6323

Спринчук Наталя Андріївна, к. мед. н., пров. наук. співр.,  
зав. відділення дитячої ендокринної патології, доц. кафедри ендокринології НМАПО імені П.Л. Шупика  
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69. E-mail: sprinchuk@meta.ua. Тел. (044) 431-03-80

Пацієнтів із СБНГР вперше 1978 р. описав польський лікар Коварські, тому цю патологію часто називають «синдромом Коварські», але молекулярна основа захворювання розшифрована Y. Takahashi лише 1996 р. [8–10, 12–14]. Із 1999 р. патологія СБНГР зарахована до дефіциту гормону росту визначеного походження вродженої форми (KIGS Aetiology Classification List, Ranke MB, 1999). Уведення адекватної дози рекомбінантного гормону росту (рГР) пацієнтам з дефіцитом СТГ зумовлює значне і швидке підвищення рівня ІФР-І у крові з максимальним рівнем через 12–24 години. Крім того, експресія ІФР-І стимулюється в різних тканинах, зокрема в епіфізарному хрящі, що сприяє росту кісток у довжину. Хворі із СБНГР отримують лікування рГР з позитивним ефектом, але порівняно з пацієнтами з абсолютною соматотропною недостатністю ростова прибавка за рік у них менша в середньому на 3 см [11, 15]. Тимчасом досягнення оптимального кінцевого росту (КР) в межах генетично прогнозованого — одна з основних складових нормалізації психологічного стану та життєвого тону, що забезпечить адекватну соціальну адаптацію хворого в суспільстві.

**Мета роботи** — дослідити ефективність і безпечність застосування різних дозових рівнів препаратів рГР в дітей допубертатного віку із СБНГР для покращення їхнього кінцевого росту.

### Матеріали та методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» обстежено 93 дітей допубертатного стану віком від 3 до 10 років, які страждали від СБНГР, серед них 35 дівчаток і 58 хлопчиків. Діагноз верифіковано на підставі характерних гормональних порушень — низьких показників ІФР-І на тлі нормального або підвищеного рівня СТГ за умов індексу маси тіла (ІМТ) не нижче ніж 50 перцентиль для різних вікових категорій. Для визначення стимуляційного рівня СТГ використовували тест з інсуліном і клонединам за стандартними методиками [2, 4, 11]. Тиреоїдні та інші гормональні показники у всіх дітей були в межах нормальних величин, що характерно для СБНГР, який виявляється як ізольована форма недостатності СТГ.

План обов'язкового обстеження охоплював загальний огляд, вимірювання зросту за допомогою стадіометра Harpenter, маси тіла за допомогою електронних ваг, визначення стандартного відхилення — Standard Deviation (SD) для зросту і швидкості росту (ШР), оцінку пропорцій тіла, огляд шкіри, видимих слизових оболонок. Ступінь статевого дозрівання оцінювали за основними параметрами шкали Таннера [16]. Також вимірювали артеріальний тиск, частоту серцебиття, частоту дихання, температуру тіла, виконували паль-

пацію та аускультацию внутрішніх органів для заперечення супутньої патології.

Усі діти мали відставання в рості понад 2 SD від фізіологічних показників, кістковий вік був меншим від хронологічного більше ніж на 2 роки. Кістковий вік визначали на підставі порівняння рентгенограм кистей рук хворого і нормативів для відповідного віку та статі за атласом W.W. Greulich, S.P. Pyle (1993).

З метою диференційної діагностики СБНГР та рецепторної нечутливості до гормону росту, а також для визначення форми СБНГР і призначення адекватної дози рГР використовували чотириденну пробу на чутливість до гормону росту. Цей тест полягає у введенні рГР в дозі з розрахунку 0,033 мг/кг/добу підшкірно протягом 4 діб і визначенні рівня ІФР-І до першої ін'єкції СТГ та зранку наступного дня після закінчення проби. Проба вважається позитивною, якщо вміст ІФР-1 підвищується у 2 рази і більше [3, 6]. Усі пацієнти отримували лікування рГР, починаючи з дози 0,03 мг/кг/добу, у разі незадовільної швидкості росту дозу поступово збільшували до 0,05 мг/кг/добу. Термін лікування препаратами рГР коливався від 1 до 5 років. Необхідно зауважити, що всі обстежені діти раніше не отримували препаратів анаболічного ряду та препаратів рГР.

Контрольну групу утворили 48 дітей допубертатного віку з гіпофізарним нанізмом, які отримували рГР в дозі 0,03 мг/кг/добу протягом 1 року.

Усі гормональні показники досліджували в крові радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів IRMA (Immunotech, Чехія) на апараті Gamma 5500B Beckman. Вплив лікування на динаміку росту та диференціювання кісток скелета оцінювали, використовуючи стандартні показники: SD (нормоване відхилення) — відношення дефіциту росту до середнього квадратичного відхилення для відповідної середньої величини M.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel на комп'ютері Pentium 4 і Intel Core i 3, використовуючи t-критерій Стюдента й показник статистичної значущості різниці p. Різницю вважали значущою при  $p < 0,05$ . Лабораторні дослідження проводили в акредитованих лабораторіях інституту. Ріст вимірювали згідно із загальноприйнятими методиками.

### Результати та обговорення

У групу хворих із СБНГР для лікування рГР відібрали дітей з позитивною пробєю на чутливість до гормону росту. До проби ІФР-1 був значно нижчим, ніж нижня межа референтних значень, у всіх пацієнтів: у вікових групах 3–7 років і 8–10 років ІФР-1 становив відповідно  $(58,4 \pm 7,1)$  і  $(158,4 \pm 13,9)$  нг/мл. Після тесту зі стимуляцією

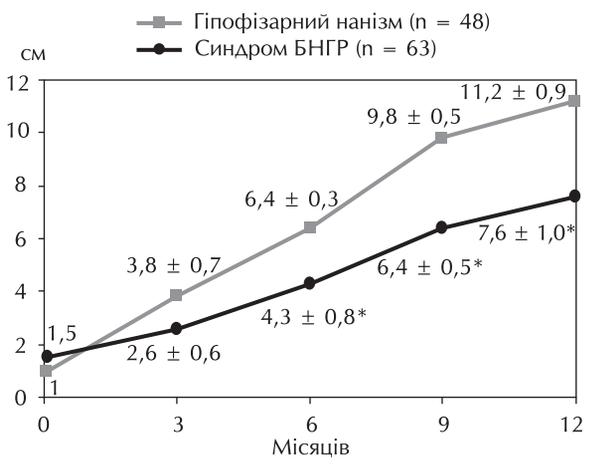


Рисунок. Показники прибавки росту ( $M \pm m$ , см) на тлі лікування рГР протягом року в дітей із СБНГР і гіпофізарним нанізмом

\*Відмінності у прибавці росту в групах з різною патологією статистично значущі ( $p < 0,05$ ).

СТГ рівень ІФР-1 підвищувався більше ніж у 2–3 рази й сягав нормальних значень для відповідної вікової категорії, а саме: у групі дітей 3–7 років підвищувався до ( $173,2 \pm 11,4$ ) нг/мл (референтні значення – у діапазоні від 75 до 290 нг/мл), у дітей 8–10 років – до ( $294,0 \pm 18,1$ ) нг/мл (референтні значення – від 247 до 390 нг/мл).

Отже, діти основної групи були чутливі до дії рГР, який можна застосовувати як ефективний патогенетичний засіб лікування.

Усім дітям із СБНГР призначали рГР, дотримуючись дозових рекомендацій для хворих на гіпофізарний нанізм, а саме 0,03 мг/кг/добу. Аналізуючи результати лікування рГР дітей основної групи терміном від 0 до 3, 6, 9 і 12 місяців, спостерігали менший ростовий ефект, ніж у контрольній групі. Це можна пояснити антагоністичним аферентним впливом біологічно неактивного (мутантного) гормону росту на його рецептор, який слугує конкурентом для рГР (рисунок). Цей ефект варіабельний у різних пацієнтів, цим можна пояснити велику похибку ( $m$ ) у ростовій прибавці.

Статистично значуще зменшення ростової прибавки в основній групі порівняно з контрольною починалося з 6-го місяця терапії рГР і залишалося

статистично значуще відмінним до кінця року після лікування. Необхідно зазначити, що на 9-му місяці лікування статистична значущість різниці в показниках прибавки росту була найвищою ( $p < 0,001$ ). Незадовільний ростовий ефект спонукав до пошуку оптимальних доз рГР.

У дітей із СБНГР з незадовільною прибавкою росту дозу рГР збільшили до 0,035 мг/кг/добу, а в разі подальшої недостатньої швидкості росту дозу рГР підвищували до 0,05 мг/кг/добу (таблиця). Для обробки результатів брали дані дітей, які протягом року отримували рГР в ідентичній дозі.

Аналізуючи отримані дані (див. таблицю), відзначили, що ростовий ефект на тлі лікування дозами рГР 0,03 і 0,035 мг/кг/добу порівняно з контрольною групою зменшується від самого початку, але статистичної значущості значення набувають, починаючи з 6-го місяця лікування. У разі застосування рГР в дозі 0,05 мг/кг/добу протягом усього року статистично значущих коливань у ростовій прибавці порівняно з контрольною групою не було. Через 12 місяців застосування рГР статистично значуще зменшення в ростовій прибавці спостерігається лише в групі дітей із дозою рГР 0,03 мг/кг/добу, отже, у лікуванні дітей із СБНГР ця доза не оптимальна. За умов прийому рГР в дозі 0,035 мг/кг/добу також не було статистично значущої різниці у швидкості росту порівняно з контрольною групою, але значно краща тенденція в ростовій прибавці була в дітей у випадку призначення рГР в дозі 0,05 мг/кг/добу. Негативних виявів, пов'язаних із застосуванням доз рГР 0,035 і 0,05 мг/кг/добу, протягом усього періоду лікування не відмічали. Показники кісткового віку незначно різнилися залежно від отриманої дози.

Критерієм ефективності терапії, спрямованої на стимулювання росту, слугує збільшення ШР від початкової в кілька разів. За даними різних авторів, вона досягає в перший рік лікування від 8 до 13 см і в середньому становить 10–11 см на рік. Максимальну ШР відзначають у перший рік лікування, особливо в перших 3–6 місяців, потім ШР сповільнюється від першого до другого року лікування (при збереженні ШР більше 5–6 см на рік) [1, 2, 11]. За умови вчасно розпочатого й регу-

Таблиця

Динамічні показники росту дітей із СБНГР за умов застосування різних доз рГР (ростова прибавка  $M \pm m$ , см)

Термін лікування, міс	Контрольна група (n = 48)	Підгрупа 1 (n = 63)	Підгрупа 2 (n = 22)	Підгрупа 3 (n = 12)
3	3,8 ± 0,7	2,6 ± 0,6	2,8 ± 0,4	3,1 ± 0,3
6	6,4 ± 0,3	4,3 ± 0,8*	4,9 ± 0,8*	6,0 ± 0,7
9	9,8 ± 0,5	6,1 ± 0,5*	6,4 ± 0,7*	8,3 ± 0,8#
12	11,2 ± 0,9	7,6 ± 1,0*	8,2 ± 1,1	10,5 ± 0,7#

Примітка. \*Відмінності у прибавці росту в підгрупах 1, 2, 3 порівняно з контрольною групою статистично значущі ( $p < 0,05$ ).

#Тенденція до статистичної значущості відмінності між прибавкою росту в підгрупі 3 і 2 ( $0,1 > p > 0,05$ ).

Підгрупа 1 – доза 0,03 мг/кг/добу; підгрупа 2 – доза 0,035 мг/кг/добу; підгрупа 3 – доза 0,05 мг/кг/добу.

лярного лікування можливе досягнення нормальних, генетично запрограмованих показників зросту.

## Висновки

Проба на чутливість до гормону росту — ефективний діагностичний метод у хворих із СБНГР і критерій призначення патогенетично обґрунтованого лікування.

На наш погляд, оптимально починати лікування хворих із СБНГР рГР з дози 0,035 мг/кг/добу, за незадовільного ефекту через 3–6 місяців на тлі лікування дозу рГР рекомендовано підвищити до 0,05 мг/кг/добу. Терапію препаратами рГР продовжують до закриття зон росту або досягнення соціально сприятливого зросту.

Тривале лікування препаратами рГР в дозі 0,035 і 0,05 мг/кг/добу безпечно.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція, дизайн дослідження, редагування тексту — Н.А. Спринчук; статистична обробка даних, написання тексту — Ю.И. Беякова

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. — М.: ИндексПринт, 1998. — 302 с.
2. Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н. и др. Национальный консенсус. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. — М.: АСК Юнион. Печатные работы, 2005. — 5 с.
3. Спринчук Н.А., Самсон О.Я. Клініко-діагностичні особливості та лікування синдрому біологічно неактивного гормону росту // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2010. — № 3 (32). — С. 58–61.
4. Фофанова О.В. Клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность соматотропной недостаточности у детей: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — М., 2000. — 41 с.
5. Bozzola E., Lauriola S., Messina M.F. et al. Effect of different growth hormone dosages on the growth velocity in children born smallfor gestational age // Horm. Res. — 2004. — Vol. 62, N 3. — P. 141–142.
6. Gent J., Van Den Eijnden M., Van Kerkhof P. Dimerization and signal transduction of the growth hormone receptor // Mol. Endocrinology. — 2003. — Vol. 17, N 5. — P. 967–975.
7. Juul A., Bang P., Hertel N.T. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 3. — P. 744–752.
8. Kowarski A.A., Schneider J., Ben-Galim E. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1978. — Vol. 47, N 1978. — P. 461–464.
9. Layman L.C. Human gene mutations causing infertility // J. Med. Genet. — 2002. — Vol. 39, N 3. — P. 153–161.
10. Petkovic V., Thevis M., Lochmatter D. et al. GH mutant (R77C) in a pedigree presenting with the delay of growth and pubertal development: structural analysis of the mutant and evaluation of the biological activity // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 157. — P. 67–74.
11. Ranke M.B. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests / Ranke M. B., Mullis P.-E. (eds): Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents, ed. 4. — Basel, Karger, 2011. — P. 102–137.
12. Shevah O., Borrelli P., Rubinshtein M. et al. Identification of two novel mutations in the human growth hormone receptor gene // J. Endocrinol. Invest. — 2003. — Vol. 26, N 7. — P. 604–608.
13. Takahashi Y., Kaji H., Okimura Y. et al. Short stature caused by a mutant growth hormone with an antagonistic effect // Endocrine. J. — 1996. — Vol. 43, N 1. — P. 27–32.
14. Takahashi K., Kaji H., Okimura Y. et al. Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334, N 7. — P. 432–436.
15. Tanaka T. Global situation of growth hormone treatment in growth hormone-deficient children // Horm. Res. — 1999. — Vol. 51, N 3. — P. 75–80.
16. Tanner J.M., Davies P.S. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children // J. Pediatr. — 1985. — Vol. 107, N 3. — P. 317–329.

## Оптимизация дозы соматотропного гормона при лечении детей допубертатного возраста с синдромом биологически неактивного гормона роста

Н.А. Спринчук<sup>1</sup>, Ю.И. Беякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

**Цель работы** — исследовать эффективность и безопасность применения разных дозовых уровней рекомбинантного гормона роста (рГР) во время лечения детей допубертатного возраста с синдромом биологически неактивного гормона роста (СБНГР) для улучшения их конечного роста.

**Материалы и методы.** Обследованы 93 ребенка допубертатного возраста с 3 до 10 лет с СБНГР. Все дети отставали в росте больше 2 стандартных отклонений (SD) от физиологических показателей. С целью дифференциальной диагностики СБНГР и определения чувствительности к рГР проведена четырехдневная проба с гормоном роста. Лечение рГР всех пациентов начинали с дозы 0,03 мг/кг/сут. Контрольную группу составили 48 детей допубертатного возраста с гипофизарным нанизмом.

**Результаты и обсуждение.** В основной группе отмечали более низкий ростовой эффект, чем в контрольной. Статистическая значимость разницы между ростовой прибавкой в основной и контрольной группах отмечалась, начиная с 6-го месяца лечения рГР, и оставалась до конца 12-го месяца применения гормона. У детей с неудовлетворительной прибавкой роста доза рГР была увеличена до 0,035 мг/кг/сут, в случае дальнейшей недостаточности скорости роста дозу рГР повышали до 0,05 мг/кг/сут. Через 12 месяцев лечения разными дозами рГР оптимальный ростовой эффект получили в подгруппе детей с дозой рГР 0,05 мг/кг/сут.

**Выводы.** Оптимально начинать лечение больных с СБНГР с дозы рГР 0,035 мг/кг/сут, при неудовлетворительном эффекте через 3–6 месяцев дозу рГР нужно увеличить до 0,05 мг/кг/сут.

**Ключевые слова:** синдром биологически неактивного гормона роста, дети, соматотропный гормон, проба на чувствительность к гормону роста, лечение.

## Optimization of somatotropin dose during treatment of children before puberty with the syndrome of bioinactive growth hormone

N.A. Sprynchuk<sup>1</sup>, Yu.I. Belyakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

**Objective** – to study effectiveness and safety of applying various doses of recombinant growth hormone (rGH) during treatment of children before puberty with the syndrome of bioinactive growth hormone (SBGH) in order to improve their eventual growth.

**Materials and methods.** We have examined 93 children before puberty, aged 3 to 10 years, afflicted with SBGH. In all children there has been found a growth retardation exceeding 2 standard deviations (SD) from physiological parameters. For the purpose of differential diagnostics of SBGH and determination of sensitivity to rGH we were using four-day test with growth hormone. Treatment of all patients with rGH begun with a 0.03 mg/kg/day dose. The control group consisted of 48 children before puberty with pituitary dwarfism.

**Results and discussion.** In the main group we identified smaller growth effect than in the control group. Significant difference between growth gain in the main group and in the control group was determined since 6th month of rGH treatment and was there until the end of 12th month in case of hormone usage. In children with unsatisfactory growth gain the rGH dose was increased to 0.035 mg/kg/day; in case of further insufficiency of growth rate the rGH dose was increased to 0.05 mg/kg/day. After 12 months of treatment with various doses of rGH the optimal growth effect has been achieved in the subgroup of children with an rGH dose of 0.05 mg/kg/day.

**Conclusions.** Optimally the treatment of patients with SBGH should be started with rGH dose of 0.035 mg/kg/day; in case of unsatisfactory effect after 3–6 months it is recommended to increase rGH dose to 0.05 mg/kg/day.

**Key words:** syndrome of bioinactive growth hormone, children, somatotropin, growth hormone sensitivity test, treatment.