

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 3.— С. 27—31.

Порівняльна оцінка динаміки показників росту у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку та соматотропною недостатністю на тлі лікування препаратами рекомбінантного гормону росту

**Н. М. Музь, О. В. Большова**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

Мета роботи — оцінити профіль росту дітей у перші 12 міс після початку лікування рГР порівняно з групою пацієнтів із соматотропною недостатністю, які отримували замісну терапію згідно з протоколом надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія», затвердженим наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 34 дітей (14 дівчаток і 20 хлопчиків) з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку. Середній вік дітей становив $(6,95 \pm 0,46)$ року. Серед них у 15 (44,2 %) пацієнтів був симетричний тип ЗВУР, у 19 (55,8 %) — асиметричний. Групу контролю склали 34 пацієнти (13 дівчаток і 21 хлопчик) із соматотропною недостатністю, середній вік — $(6,58 \pm 0,38)$ року. Дітям із затримкою внутрішньоутробного розвитку призначали рекомбінантний гормон росту у дозі 0,05 мг/кг/добу, пацієнтам із соматотропною недостатністю — 0,033 мг/кг/добу.

Результати та обговорення. Протягом 12 міс лікування рГР динаміка середніх показників SDS росту у дітей з ознаками ЗВУР становила 0,83 SDS, а у пацієнтів із соматотропною недостатністю — 0,98 SDS. Ця різниця показників між групами не є статистично значущою. За результатами спостереження протягом періоду лікування виявлено, що дівчатка з ознаками ЗВУР мали вищий показник приросту, ніж дівчатка із соматотропною недостатністю. У дослідженні не встановлено статистично значущої різниці динаміки середніх показників SDS росту залежно від статі. Виявлено, що пацієнти із симетричним типом ЗВУР мають вищий показник приросту, особливо на 12-му місяці після початку лікування. У цих дітей спостерігається чіткий пік прискорення, на відміну від дітей з асиметричним типом, при цьому різниця показників має граничне значення ($p = 0,05$).

Незважаючи на вищий пік прискорення росту у пацієнтів із соматотропною недостатністю через 3 міс після початку лікування, він не був статистично значущим для динаміки середніх показників SDS росту, оскільки на жодному етапі лікування не встановлено відмінностей цих показників між пацієнтами з ознаками ЗВУР та соматотропною недостатністю.

Висновки. Різний профіль росту у дітей з ознаками ЗВУР та із соматотропною недостатністю на початку лікування не впливає на терапевтичний ефект від застосування препаратів рекомбінантного гормону росту. Ефективність лікування препаратами рГР не залежить від статі та типу ЗВУР.

Ключові слова: діти, внутрішньоутробна затримка розвитку, соматотропна недостатність, лікування препаратами рекомбінантного гормону росту.

Стаття надійшла до редакції 11 вересня 2019 р.

Музь Наталія Миколаївна, дитячий лікар ендокринолог, відділ дитячої ендокринної патології
E-mail: n.muzzz@gmail.com

Процес зростання плода залежить від цілої низки зовнішніх та внутрішніх факторів – генетичних, плацентарних, материнських та інших [8]. Новонароджених із затримкою внутрішньо-утробного розвитку (ЗВУР), які мають довжину та/або масу тіла < -2 стандартних відхилень (SD) за SDS (standard deviation score) після 37 тиж гестації, вважають доношеними. Виділяють 2 типи ЗВУР – симетричний (і довжина тіла, і маса тіла новонародженого низькі) та асиметричний (новонароджений має низьку довжину тіла, але майже нормальну масу тіла, або низьку масу тіла, але майже нормальну довжину). Асиметричний тип спостерігається у 75 % дітей зі ЗВУР, симетричний тип – у решти 25 % [7].

Приблизно у 10–15 % дітей зі ЗВУР не спостерігається спонтанного постнатального компенсаторного зростання, і в подальшому довжина та/або маса тіла у них залишаються < -2 SD [1, 3, 6]. Новонароджені з низькою довжиною тіла мають у 7,1 разу вищий ризик низького кінцевого зросту, а новонароджені з низькою масою тіла – у 5,2 разу [3, 6]. Такі діти, для того щоб досягти компенсаторного росту, потребують лікування рекомбінантним гормоном росту (рГР) [8].

Більшість дітей зі ЗВУР мають нормальний рівень власного гормона росту (ГР) [1, 12]. Причиною постнатальної затримки росту у цих пацієнтів є зниження чутливості рецепторів до ГР, зменшення біологічної активності цього гормона або зниження чутливості до інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) [4, 5, 12].

Мета роботи – оцінити профіль росту дітей із ЗВУР у перші 12 міс після початку лікування рГР порівняно з групою пацієнтів із соматотропною недостатністю, які отримували замісну терапію згідно з протоколом надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія», затвердженим наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006 [2].

Матеріали та методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» про-

ведено обстеження 34 дітей (14 дівчаток і 20 хлопчиків) із затримкою росту (середній вік – $(6,95 \pm 0,46)$ року), які при народженні мали ознаки ЗВУР. Симетричний тип ЗВУР (маса і довжина тіла при народженні < -2 SD) виявили у 15 (44,2 %) пацієнтів, асиметричний тип (або маса тіла, або довжина тіла при народженні < -2 SD) – у 19 (55,8 %) пацієнтів.

Для визначення стимульованого рівня ГР проводили тести з інсуліном та клонідином за стандартними методиками [10]. За результатами функціональних тестів встановлено наявність нормального піку викиду ГР (> 10 нг/мл). Рівень тиреотропного гормона гіпофіза, вільного тироксину, вільного трийодтироніну у крові визначали радіоімунологічним методом за допомогою наборів фірми Immunotech (Чехія). Усі обстежені пацієнти були у стані еутиреозу.

Для визначення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи: вимірювання зросту за допомогою стадіометра System Dr. Keller J. і маси тіла за допомогою електронних вагів SECA. Коефіцієнт стандартного відхилення показників зросту вираховували за допомогою перцентильних кривих зросту тіла, які отримані на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі (WHO Child Growth Standards, 2007). Для розрахунку швидкості росту використовували кілька показників росту, отриманих за період щонайменше 6 міс. Стадію статевого розвитку визначали за шкалою Таннера (1962) [11].

Групу контролю склали 34 пацієнти (13 дівчаток і 21 хлопчик) з ізольованою повною соматотропною недостатністю. Середній вік дітей становив $(6,58 \pm 0,38)$ року.

Усі пацієнти отримували лікування рГР. Оскільки у пацієнтів із ЗВУР затримка росту найчастіше виникає через зниження чутливості рецепторів гормона росту та/або зменшення його біологічної ефективності, їм призначали рГР у дозі 0,05 мг/кг/добу. Пацієнти із соматотропною недостатністю згідно із протоколом лікування отримували 0,033 мг/кг/добу [2]. Препарати рГР вводили 1 раз на добу підшкірно перед сном. Моніторинг показників росту проводили кожні 3 міс протягом 12 міс терапії.

Таблиця 1

Динаміка середніх показників SDS росту у дітей з ознаками ЗВУР та із соматотропною недостатністю на тлі лікування рГР протягом 1 року

Група/Показник	Фоновий	Після 3 міс лікування	Після 6 міс лікування	Після 9 міс лікування	Після 12 міс лікування
Діти з ознаками ЗВУР (n = 34)	-2,83 ± 0,12	-2,58 ± 0,15**	-2,23 ± 0,15**	-2,1 ± 0,13**	-2,0 ± 0,14*
Діти з соматотропною недостатністю (n = 34)	-2,82 ± 0,12	-2,49 ± 0,12**	-2,27 ± 0,13**	-2,01 ± 0,12**	-1,84 ± 0,12*

Примітка. Достовірна різниця показників до та після лікування *p < 0,05; різниця показників протягом 1 року лікування між групами дітей з ознаками ЗВУР та із соматотропною недостатністю недостовірна **p > 0,05.

Таблиця 2

Динаміка середніх показників прибавки росту ($M \pm m$, см) у дітей з ознаками ЗВУР та із соматотропною недостатністю на тлі лікування рГР протягом 1 року

Група/Показник	Після 3 міс лікування	Після 6 міс лікування	Після 9 міс лікування	Після 12 міс лікування
Діти з ознаками ЗВУР (n = 34)	2,24 ± 0,06*	5,12 ± 0,19	7,9 ± 0,14	9,72 ± 0,23
Діти із соматотропною недостатністю (n = 34)	3,42 ± 0,09*	5,65 ± 0,14	8,09 ± 0,12	10,29 ± 0,13

Примітка. Достовірна різниця показників через 3 міс лікування між групами дітей з ознаками ЗВУР та соматотропною недостатністю *p < 0,05.

Для статистичної обробки даних використовували пакет програм Microsoft Excel. Дані дослідження представлені у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну достовірність оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

На підставі результатів дослідження встановлено тенденцію поступового наближення SDS росту дітей в обох групах до фізіологічних значень. У дітей з ознаками ЗВУР середній показник SDS росту достовірно знизився з $-2,83 \pm 0,12$ на початку лікування до $-2,0 \pm 0,14$ через 12 міс терапії рГР ($p < 0,05$) (табл. 1). У пацієнтів із соматотропною недостатністю також встановлено достовірні зміни середнього показника SDS росту – від $-2,82 \pm 0,12$ до $-1,84 \pm 0,12$ ($p < 0,05$). Сумарний показник динаміки SDS росту протягом 12 міс лікування у пацієнтів з ознаками ЗВУР становив 0,83 SDS, а у дітей з соматотропною недостатністю – 0,98 SDS. Однак різниця цих показників не є статистично значущою.

Значне прискорення росту на початку лікування, особливо у перші 3 міс, спостерігалось у пацієнтів із соматотропною недостатністю ($p < 0,05$). Середній показник прибавки зросту у групі дітей з ознаками ЗВУР становив $(2,24 \pm 0,06)$ см,

у групі пацієнтів із соматотропною недостатністю – $(3,42 \pm 0,09)$ см (табл. 2).

Незважаючи на вищий пік прискорення росту у пацієнтів із соматотропною недостатністю через 3 міс після початку лікування він не був статистично значущим для динаміки середніх показників SDS росту. На жодному етапі лікування не встановлено відмінностей цих показників між групами пацієнтів з ознаками ЗВУР та соматотропною недостатністю (табл. 1).

Крім того, ми провели порівняльний аналіз динаміки середніх показників прибавки росту залежно від статі між групами пацієнтів із ЗВУР та соматотропною недостатністю. За результатами проведеного аналізу встановлено, що дівчатка з ознаками ЗВУР мали кращу динаміку середніх показників SDS росту протягом 12 міс лікування рГР, ніж дівчатка з соматотропною недостатністю: $-1,89 \pm 0,21$ SDS і $-2,04 \pm 0,21$ SDS відповідно, хоча різниця між цими показниками була недостовірною (рис. 1).

Виходячи з того що різниця показників не досягла рівня статистично достовірної (p – на рівні 0,05), можна зробити висновок, що динаміка середніх показників SDS росту не залежить від статевих відмінностей. Це підтверджує однаковий терапевтичний ефект від застосування рГР у дітей обох статей в обох групах (рис. 1, 2).

У ході дослідження встановлено, що пацієнти із симетричним типом ЗВУР мали вищий показник

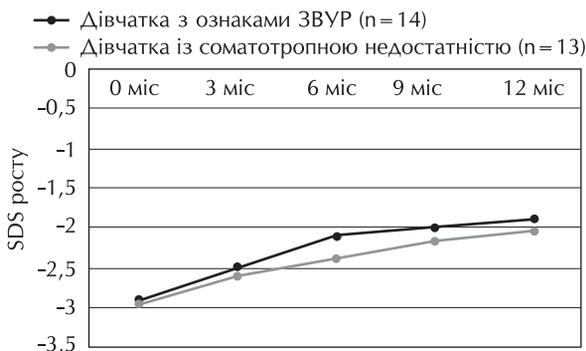


Рис. 1. Динаміка середніх показників SDS росту у дівчаток з ознаками ЗВУР та із соматотропною недостатністю на тлі лікування рГР протягом 1 року

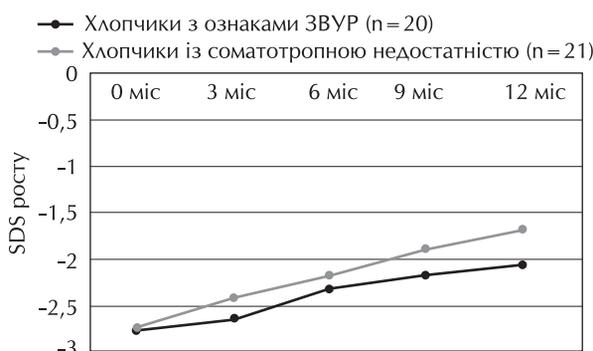


Рис. 2. Динаміка середніх показників SDS росту у хлопчиків з ознаками ЗВУР та із соматотропною недостатністю на тлі лікування рГР протягом 1 року

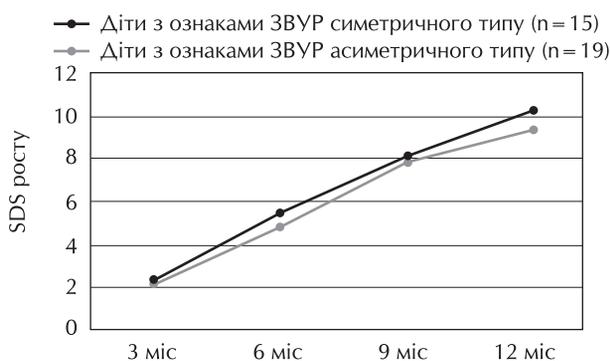


Рис. 3. Динаміка середніх показників прибавки росту у дітей з ознаками ЗВУР симетричного та асиметричного типу на тлі лікування рГР протягом 1 року

прибавки росту, особливо на 12-му місяці після початку лікування. У таких дітей спостерігається чіткий пік прискорення росту, який відсутній у дітей з асиметричним типом, при цьому різниця показників має граничне значення ($p = 0,05$) (рис. 3).

Висновки

Різний профіль росту у дітей з ознаками ЗВУР та із соматотропною недостатністю на початку лікування не впливає на терапевтичний ефект від застосування препаратів рекомбінантного гормону росту.

Ефективність лікування препаратами рГР не залежить від статі та типу ЗВУР.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція, дизайн і редагування — О. В. Большова, Н. М. Музь; збір матеріалу, написання тексту, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних — Н. М. Музь.

ЛІТЕРАТУРА

1. Большова Е. В. Спринчук, Н. А., Музь Н. Н. и др. Особенности клинического и гормонального статуса детей и подростков с задержкой внутриутробного развития // Педиатрия. Восточная Европа. — 2015. — № 1 (09). — С. 79–87.
2. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006. Режим доступу: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html.
3. Albertsson-Wikland K., Boguszewski M., Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status // J. Horm. Res. — 1998. — Vol. 49, N 2. — P. 7–13.
4. Cianfarani S., Ladaki C., Geremia C. Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age // Horm. Res. — 2006. — Vol. 65 (3). — P. 70–74.
5. De Zegher F. Endocrinology of Small-for Gestation-Age Children: Recent Advances // Horm. Res. — 2004. — Vol. 62, N 3. — P. 141–144.
6. Karlberg J., Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 38. — P. 733–739.
7. Krishnamurthy M., Popiel A., Malhotra A. et al. Screening investigations in small-for-gestational-age near-term and term infants // Eur. J. Pediatr. — 2017. — Vol. 10. — P. 3031–3038.
8. Labarta J., Ruiz J., Molina I. et al. Growth and growth hormone treatment in short stature children born small for gestational age // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2009. — Vol. 6, N 3. — P. 350–357.
9. Peleg D. et al. Intrauterine Growth Restriction: Identification and Management // Am. Fam. Physician. — 1998. — Vol. 58, N 2. — P. 453–460.
10. Ranke M. B. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests: Diagnostics of endocrine function in Children and Adolescents // Ranke M. B., Mullis P-E. (eds). — Ed. 4. — Basel, Karger, 2011. — P. 102–137.
11. 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.
12. Van der Steen M., Hokken-Koelega A. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. — 2016. — Vol. 45, N 2. — P. 283–294.

Сравнительная оценка динамики показателей роста у детей с внутриутробной задержкой развития и соматотропной недостаточностью на фоне лечения препаратами рекомбинантного гормона роста

Н. Н. Музь, О. В. Большова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

Цель работы — провести оценку профиля роста детей с признаками внутриутробной задержки развития в первые 12 мес после начала лечения рекомбинантным гормоном роста по сравнению с группой пациентов с соматотропной недостаточностью, которые получали заместительную терапию согласно протоколу оказания медицинской помощи детям по специальности «Детская эндокринология», утвержденным приказом МЗ Украины № 254 от 27.04.2006.

Материалы и методы. Проведено обследование 34 детей (14 девочек и 20 мальчиков) с признаками внутриутробной задержки развития (ЗВУР). Средний возраст детей составил ($6,95 \pm 0,46$) года. Среди них у 15 (44,2 %) пациентов был симметричный, у 19 (55,8 %) — асимметричный тип ЗВУР. Группа контроля включала 34 ребенка (13 девочек и 21 мальчика) с соматотропной недостаточностью, средний возраст — ($6,58 \pm 0,38$) года. Пациентам с ЗВУР назначали рекомбинантный гормон роста (рГР) в дозе 0,05 мг/кг/сут, а пациентам с соматотропной недостаточностью — 0,033 мг/кг/сут.

Результаты и обсуждение. В течение 12 мес лечения рГР динамика средних показателей SDS роста у детей с признаками ЗВУР составила 0,83 SDS, а у пациентов с соматотропной недостаточностью — 0,98 SDS. Эта разница показателей между группами не является статистически значимой. На основании результатов наблюдения в течение всего периода лечения установлено, что девочки с признаками ЗВУР имели более высокий показатель прибавки роста, чем девочки с соматотропной недостаточностью. В исследовании не установлено статистически значимой разницы динамики средних показателей SDS роста в зависимости от пола. Выявлено, что пациенты с симметричным типом ЗВУР имеют более высокий показатель прибавки роста, особенно на 12-м мес после начала лечения. У этих детей наблюдается четкий пик

ускорения роста, в отличие от детей с асимметричным типом, при этом разница показателей имеет граничное значение ($p = 0,05$).

Несмотря на более высокий пик ускорения роста у пациентов с соматотропной недостаточностью через 3 мес после начала лечения, он не был статистически значимым для динамики средних показателей SDS роста, поскольку ни на одном этапе лечения не было установлено различий этих показателей у пациентов с признаками ЗВУР и соматотропной недостаточностью.

Выводы. Различный профиль роста у детей с признаками ЗВУР и соматотропной недостаточностью в начале лечения не влияет на терапевтический эффект от использования препаратов рекомбинантного гормона роста. Эффективность терапии препаратами рГР не зависит от пола и типа ЗВУР.

Ключевые слова: дети, внутриутробная задержка развития, соматотропная недостаточность, лечение препаратами рекомбинантного гормона роста.

Comparative growth characteristics in small for gestation age children and in children with growth hormone deficiency during treatment with recombinant growth hormone

N. M. Muz, O. V. Bolshova

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMs of Ukraine», Kyiv

Objective – to study the growth profile of small for gestation age (SGA) children in the first 12 months of recombinant growth hormone (rGH) treatment compared with a group of patients with growth hormone deficiency.

Materials and methods. 34 SGA children (14 girls and 20 boys) (mean age (6.95 ± 0.46) years) were examined. Among them, symmetric type was found in 15 (44.2 %) patients, asymmetric – in 19 (55.8 %) patients. The control group included 34 patients (mean age (6.58 ± 0.38) years) with growth hormone deficiency, 13 girls and 21 boys. rGH treatment of SGA patients was given at a dose of 0.05 mg/kg/day, and children with growth hormone deficiency – 0.033 mg/kg/day.

Results and discussion. The SDS change in growth after 12 months of rGH treatment in SGA patients was 0.83 SDS, and in children with growth hormone deficiency – 0.98 SDS. This difference is not statistically significant. Throughout the treatment period, it was found that SGA girls had better growth gain than a group of girls with growth hormone deficiency. Assessing the change in the level of SDS growth, no statistically significant difference was found by gender. Patients with symmetrical type have been found to have a more significant increase in growth, especially after 12 months of treatment. These children have a clear acceleration peak, which is absent in the asymmetric type, its statistical significance is marginal ($p = 0.05$).

Conclusions. Despite the higher peak of growth acceleration in patients with growth hormone deficiency after 3 months of treatment, it was not statistically significant for SDS growth, no differences were found between SGA patients and growth hormone deficiency children at any stage of treatment.

Key words: small for gestation age, children, somatotropin, growth hormone deficiency, treatment.