

Лікування дітей із соматотропною недостатністю препаратом гормона росту за допомогою безголкового інжектора



В.А. Музь, О.В. Большова, Н.М. Музь

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

Мета роботи — оцінити ефективність лікування дітей із соматотропною недостатністю препаратом рекомбінантного гормона росту (рГР) «Зомактон» (виробництво компанії «Феррінг», Німеччина) за допомогою безголкового інжектора ZomaJet.

Матеріали та методи. Протягом одного року 38 пацієнтів із соматотропною недостатністю отримували терапію препаратом рГР «Зомактон» за допомогою безголкового інжектора ZomaJet із розрахунку 0,033 мг/кг на 1 добу. Вивчали динаміку антропометричних параметрів та ефективність лікування.

Результати та обговорення. Виявлено значне збільшення швидкості росту дітей — від 1,75 см на рік до 9,36 см на рік на тлі лікування препаратом «Зомактон». Динаміка зросту достовірно покращилася від (-) 2,99 SD до (-) 2,32 SD ($p < 0,01$). У досліджуваній групі, пацієнти якої отримували лікування препаратом «Зомактон», виявлено зв'язок між динамікою росту і хронологічним та кістковим віком.

Висновки. Для досягнення оптимальних темпів росту важливо вчасно розпочати лікування соматотропної недостатності препаратами рГР. Тривале застосування препарату «Зомактон» за допомогою безголкового інжектора ZomaJet ефективно й безпечно.

Ключові слова: соматотропна недостатність, діти, гормон росту, «Зомактон», ZomaJet.

Рекомбінантний гормон росту (рГР) створений для патогенетичного лікування з метою покращення темпів росту в дітей із соматотропною недостатністю (СН), синдромом Тернера, синдромом біологічно неактивного гормона росту, синдромом Прадера — Віллі та у дітей, що народжуються маленькими для гестаційного віку [14]. Цій категорії пацієнтів необхідне відповідне лікування, тому що такі діти мають вищий ризик соціальної ізоляції [15], психологічних проблем [4], серцево-судинних захворювань [3], цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому [7, 12].

Доведено, що рГР впливає на лінійний зріст за рахунок стимуляції вироблення специфічного пептиду — інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) [12]. ІФР-1 має подібні до інсуліну

ефекти, пригнічує ліполіз і активує метаболізм кісткової тканини [5].

Синтезують рГР із рекомбінантної ДНК кілька фармацевтичних компаній [10]. Препарати мають однакову терапевтичну ефективність і фармакокінетичні властивості [14]. За даними літератури, при щоденному застосуванні рГР у призначеній дозі в дітей із СН швидкість росту становить від 10–12 см на рік через один рік терапії, до 7–9 см на рік протягом другого і третього року [1, 8, 10].

Мета роботи — оцінити ефективність лікування дітей із соматотропною недостатністю препаратом рекомбінантного гормона росту «Зомактон» (виробництва компанії «Феррінг», Німеччина) за допомогою безголкового інжектора ZomaJet.

Стаття надійшла до редакції 29 лютого 2016 р.

Музь Валентина Артемівна, к. мед. н., пров. наук. співр., відділення дитячої ендокринної патології
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69. Тел. (044) 254-12-92
E-mail: muzz@land.ru

Матеріали та методи

У групу дослідження ввійшли 38 дітей і підлітків (23 (60,52 %) хлопчики і 15 (39,47 %) дівчаток) віком від 3 до 13 років із СН, які проходили обстеження у відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» у 2013–2015 рр.

За віком пацієнти поділялися так: 8 (21,05 %) дівчаток віком 3–9 років і 7 дівчат старше 10 років – 18,42%; 18 (47,36 %) хлопчиків віком 3–11 років і 5 (13,15 %) хлопців 12 років і старше.

Для встановлення діагнозу СН використали клінічні (медична карта, об'єктивне обстеження) і параклінічні критерії.

Клінічні критерії залучення пацієнтів у дослідження: відставання в рості на 2 і більше стандартних відхилень (SD) від середньої норми, що відповідає віку і статі; сповільнення швидкості росту за останній рік; нормальний зріст батьків; анамнез життя (для заперечення психосоціального нанизму; кістковий вік менше паспортного віку (відставання щонайменше на два роки); у двох стимуляційних тестах – значення соматотропного гормону (СТГ) менше 7 нг/мл.

Критерії незалучення в дослідження: недостатність СТГ органічного походження (пухлина); травма головного мозку з пошкодженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки; вторинна недостатність СТГ внаслідок променевої терапії; низькорослість, зумовлена деякими хронічними захворюваннями; синдром Тернера; низькорослість сімейно-конституціонального генезу.

Для аналізу відставання зросту від середньої норми відповідно до віку і статі показник зросту розраховували за формулою: показник зросту = зріст дитини – середній зріст відповідно до віку і статі/SD (стандартні відхилення для віку і статі). Середній зріст і стандартні відхилення зросту дітей оцінювали за протоколом, затвердженим наказом МОЗ, відповідно до віку і статі [2].

Відхилення зросту від середньої норми відповідно до віку і статі представлені в стандартних відхиленнях (SD).

Прогноз можливого кінцевого зросту обчислювали за формулою середнього зросту батьків (СЗБ) [2]: СЗБ = (зріст батька + зріст матері + 6,5 см)/2 – для хлопців; СЗБ = (зріст батька + зріст матері – 6,5 см)/2 – для дівчат. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: ІМТ = маса тіла/зріст² (кг/м²).

Параклінічні дослідження

Стандартні гематологічні та біохімічні дослідження: загальний аналіз крові, рівень глікемії, ліпідограма (холестерин, ліпопротеїди, тригліцериди сироватки крові), печінкові ферменти (АСТ, АЛТ), креатинін сечі й сироватки крові, рівень кальцію у крові (загальний, іонізований), магній, загальний білок.

Гормональні дослідження: СТГ, ІФР-1, тиреотропін (ТТГ), вільний тироксин (вТ₄), вільний трийодтиронін (вТ₃), антитіла до тиреопероксидази, фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), лютеїнізувальний гормон (ЛГ), пролактин, естрадіол, прогестерон, тестостерон, кортизол у плазмі. Використовували імунохімічні методи (Immuno-tech, Чехія).

Тести для стимуляції секреції СТГ: клонідиновий та інсуліновий тести.

Додаткові дослідження: рентгенографія кісток зап'ястя недомінантної руки для оцінки кісткового віку (за атласом W.W. Greulich & Pyle [6]), ультразвукове дослідження щитоподібної залози, магнітно-резонансна томографія головного мозку (ділянки гіпофіза) для встановлення етіології захворювання.

Усі 38 пацієнтів досліджуваної групи дотримувалися режиму лікування рГР 0,033 мг/кг на добу підшкірно, щодня о 20:00–22:00 протягом 1 року, з них 6 пацієнтів із СН і вторинним (гіпофізарним) гіпотиреозом додатково отримували препарати левотироксину в дозах 2–2,5 мкг/кг маси тіла на добу (25–100 мкг на добу) за 6 місяців до початку лікування рГР; один пацієнт із пангіпопітуїтаризмом додатково отримував левотироксин 50 мкг на добу і гідрокортизон 10 мг на добу.

Для лікування обрано препарат рГР «Зомактон» («Феррінг», Німеччина) з можливістю його вве-

Таблиця 1
Досліджувані показники в пацієнтів до лікування рГР (M ± m), n = 38

Показник	Значення
Паспортний вік, роки	8,36 ± 3,48
Кістковий вік, роки	5,77 ± 3,10
Фізичний розвиток, роки	6,10 ± 2,87
Різниця між кістковим віком і фізичним розвитком, роки	0,33 ± 0,95
Відставання кісткового віку, роки	2,56 ± 0,78
ІМТ, кг/м ²	15,73 ± 2,06
Прогнозований зріст, см	169,87 ± 6,45
Максимальний викид СТГ, клонідиновий тест, нг/мл	4,77 ± 2,48
Максимальний викид СТГ, інсуліновий тест, нг/мл	3,28 ± 2,25

Таблиця 2

Досліджувані показники в пацієнтів до і після 12-ти місяців лікування рГР ($M \pm m$), $n = 38$

Показник	До лікування	Після 12-ти місяців лікування
Швидкість росту, см/рік	1,75 ± 0,58	9,36 ± 2,23*
ІФР-1, нг/мл	79,60 ± 47,95	162,5 ± 42,9**
Показник динаміки росту, SD	-2,99 ± 0,88	-2,32 ± 0,95*
Різниця показників динаміки росту, SD	0,67 ± 0,54	

Примітка. Відмінності порівняно з показниками до лікування статистично значущі: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

Таблиця 3

Досліджувані показники в дітей залежно від статі після 12-ти місяців лікування рГР, $n = 38$

	Показник динаміки росту, SD	Швидкість росту, см/рік
Дівчата ($n = 15$)	-2,45 ± 1,13	9,52 ± 2,15
Хлопці ($n = 23$)	-2,19 ± 0,77	9,21 ± 2,31

дення за допомогою безголкової технології (безголковим інжектором ZomaJet), що значно впливає на прихильність пацієнтів до лікування й дотримання режиму введення. Безголковий інжектор не викликає болю, місцевих шкірних реакцій і ліпоатрофії.

Вивчали такі параметри:

1) зміна антропометричних параметрів під впливом замісної терапії рГР;

2) залежність ефективності лікування, що оцінюється темпами росту після 12-ти місяців застосування рГР, від різноманітних параметрів (паспортного й кісткового віку, ІМТ, максимального ліку СТГ при стимуляційних тестах).

Математичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2011, Microsoft Excel для статистичної обробки інформації методом варіаційної статистики з підрахунком коефіцієнта Стьюдента (t) і коефіцієнта кореляції Пірсона. Результати вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Під час обстеження ізольовану СН діагностували у 31, гіпопітуїтаризм (СН, тиреотропну недостатність) – у 6, пангіпопітуїтаризм – в 1 хворого.

Антропометричні дані й досліджувані показники всіх пацієнтів перед початком терапії наведено в табл. 1.

Динаміка росту під час лікування – основний показник терапевтичного ефекту. Після 12-ти місяців лікування в пацієнтів відмічено значне покращення динаміки росту порівняно із цим показником до лікування: корекція недостатності росту становила 0,67 SD. Показники ІФР-1 через 12 місяців лікування збільшилися до (162,5 ± 42,9) нг/мл порівняно з (79,60 ± 47,95) нг/мл до лікування (табл. 2). Швидкість росту після лікування й показник динаміки росту майже не відрізнялися в дівчат і хлопців (9,52 см на рік порівняно з 9,21 см на рік; -2,45 SD порівняно з -2,19 SD) (табл. 3).

Ми проаналізували залежність між швидкістю росту після лікування й різноманітними параметрами

Таблиця 4

Кореляція між динамікою росту і різними параметрами

Параметр	Коефіцієнт кореляції Пірсона
Паспортний вік	-0,271*
Кістковий вік	-0,275*
Дефіцит осифікації понад 3 роки	-0,355*
Швидкість росту до початку лікування	0,023
ІМТ	-0,269
Прогнозований зріст	0,11
Максимальний викид СТГ, клонідиновий тест	0,207
Максимальний викид СТГ, інсуліновий тест	-0,071

Примітка. *Відмінності статистично значущі: $p < 0,05$.

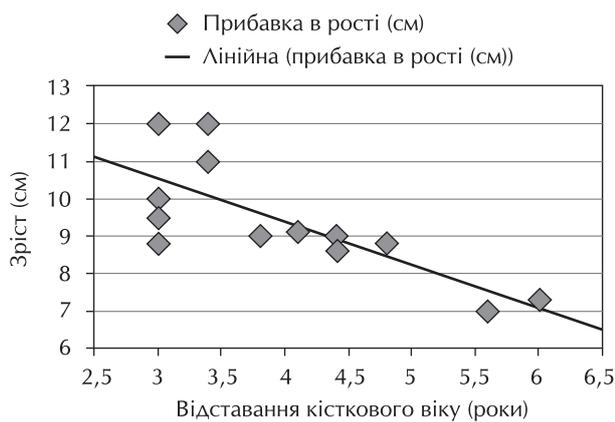


Рисунок. Кореляція між відставанням кісткового віку більше ніж на 3 роки і показниками росту через 12 місяців лікування рГР

рами: паспортний вік, кістковий вік, відставання кісткового віку більше ніж на 3 роки, зріст до і після лікування, ІМТ, максимальний пік СТГ при стимуляційних тестах (табл. 4).

Швидкість росту під час лікування залежить від паспортного віку до лікування: чим старший пацієнт до початку лікування, тим менша динаміка росту. Чутливість хряща до факторів росту знижується в міру збільшення хронологічного віку дітей. Тому затримка початку замісної терапії може негативно впливати на чутливість кісткової тканини до факторів росту [9]. Той факт, що вік дитини на початку лікування перебуває у зворотній залежності від відповіді на лікування, підтверджений дослідженнями у групі дітей, які отримували лікування рГР у молодшому віці. У таких пацієнтів ефект лікування був кращим

навіть якщо дози були меншими й не щоденними [14, 15].

Коефіцієнт кореляції Пірсона між швидкістю росту після лікування і кістковим віком становив $-0,275$; при відставанні кісткового віку більше ніж на 3 роки — $-0,355$ (рисунок), що вказує на статистично значущу зворотну кореляцію ($p < 0,05$), тобто чим більше відставання кісткового віку, тим менший зріст дитини.

Статистично значущого зв'язку між швидкістю росту й максимальним піком СТГ, встановленим під час проведення інсулінового і клонідинового тестів, не виявлено.

Висновки

1. Вчасно розпочата замісна терапія рекомбінантним гормоном росту — важлива ланка у процесі досягнення позитивної динаміки росту в дітей із соматотропною недостатністю.

2. Застосування безголкового інжектора ZomaJet — безболісний, ефективний і безпечний спосіб введення гормону росту.

3. Через 12 місяців лікування препаратом рекомбінантного гормону росту «Зомактон», який вводили за допомогою безголкового інжектора ZomaJet, у пацієнтів спостерігалось значне покращення динаміки росту порівняно з ростом до лікування, а корекція недостатності росту досягла $0,67$ SD. Динаміка росту після лікування не відрізнялась у пацієнтів обох статей.

4. На ефективність лікування препаратами рекомбінантного гормону росту впливають такі параметри, як молодший вік, швидкість росту й затримка кісткового дозрівання пацієнта.

ЛІТЕРАТУРА

- Вишневська О. А. Діагностика і лікування соматотропної недостатності у дітей // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2011. — № 1 (34). — С. 50—52.
- Наказ МОЗ України від 27.04.06 № 254 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» зі змінами (наказ МОЗ України від 03.02.09 № 55 «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями»).
- Andreassen M. The growth hormone system and cardiac function in patients with growth hormone disturbances and in the normal population // Danish medical bulletin. — 2010. — 57 (10). — P. 41—62.
- Chaplin J.E., Kristrom B., Jonsson B. et al. Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children // Horm. Res. Paediatr. — 2011. — 75 (4). — P. 291—303.
- Gharib H., Papini E., Valcavi R. et al. American Association of Clinical Endocrinologists Growth Hormone Task Force American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children—2003 update // Endocr. Pract. — 2003. — 9. — P. 64—76.
- Greulich W.W., Pyle S.I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. — 2nd ed. — USA: Pyle Stanford University Press, 1959 (Year of the printing: 1993). — P. 256.
- Høybye C., Hilding A., Jacobsson H. et al. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — 87. — P. 3590—3597.
- Juul A., Bernasconi S., Clayton P.E. et al. Drugs and Therapeutics Committee of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency // Horm. Res. — 2002. — 58. — P. 233—241.
- Melmed S., Polonsky K., Larsen P. et al. Williams Textbook of Endocrinology. — 12th ed. — Elsevier, 2012 (Year of the printing: 1978). — P. 1920.
- Miller B.S. RhGH Safety and Efficacy Update // Adv. Pediatr. — 2011. — 58. — P. 207—241.
- Ranke MB et al. Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very young children (aged 0–3 years) with idiopathic GH deficiency: analysis of data from KIGS // Journal Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2005. — 90. — P. 1966—1971.
- Reinehr T., Kleber M.A. Small for gestational age (SGA) status is associated with metabolic syndrome in overweight children // Eur. J. Endocrinol. — 2009. — 160. — P. 579—584.
- Saenger P. Growth hormone in growth hormone deficiency // BMJ. — 2002. — 325. — P. 58—59.
- Strobl J.S., Thomas M.J. Human growth hormone // Pharmacol. Rev. — 1994. — 46. — P. 1—34.
- Voss L.D., Mulligan J. Bullying at school: are short pupils at risk? Questionnaire study in a cohort // BMJ. — 2000. — 320. — P. 612—613.

Лечение детей с соматотропной недостаточностью препаратом гормона роста с помощью безыгольного инъектора

В.А. Музь, Е.В. Большова, Н.Н. Музь

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

Цель работы — изучить эффективность лечения детей с соматотропной недостаточностью препаратом рекомбинантного гормона роста (рГР) «Зомактон» (производство компании «Ферринг», Германия) с помощью безыгольного инъектора ZomaJet.

Материалы и методы. В течение одного года 38 пациентов с соматотропной недостаточностью получали терапию препаратом рГР «Зомактон» с помощью безыгольного инъектора ZomaJet из расчета 0,033 мг/кг в сутки. Изучали динамику антропометрических параметров и эффективность лечения.

Результаты и обсуждение. Выявлено значительное увеличение скорости роста детей — от 1,75 см в год до 9,36 см в год на фоне лечения препаратом «Зомактон». Динамика роста достоверно улучшилась от (-) 2,99 SD до (-) 2,32 SD ($p < 0,01$). В исследуемой группе, пациенты которой получали лечение препаратом «Зомактон», выявлена связь между скоростью роста и хронологическим и костным возрастом.

Выводы. Для достижения оптимальных темпов роста важным является раннее начало лечения соматотропной недостаточности препаратами рГР. Длительное применение препарата «Зомактон» с помощью безыгольного инъектора ZomaJet является эффективным и безопасным.

Ключевые слова: соматотропная недостаточность, дети, гормон роста, «Зомактон», ZomaJet.

Treatment of children with growth hormone deficiency by growth hormone using a needle-free injector

V.A. Muz, O.V. Bolshova, N.M. Muz

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

The aim — to study the efficiency of the recombinant growth hormone (rGH) Zomacton in children with growth hormone deficiency using a needle-free injector Zomajet.

Materials and methods. The 38 patients with growth hormone deficiency were treated by rGH Zomacton in dose 0.033 mg/kg/day using a needle-free injector ZomaJet. The anthropometric parameters and the efficacy of treatment were analyzed.

Results and discussion. The study showed a significant growth velocity in children — from 1.75 cm per year before treatment up to 9.36 cm after 1 year of treatment by Zomacton. The dynamics of growth improved significantly from the (-) 2.99 to (-) 2.32 SD. It was found an association between dynamic of growth after 1 year treatment and chronological and bone age.

Conclusions. The results of the study showed that it is important to start treatment with growth hormone as early as possible to achieve optimal growth velocity. Long-term use of the rGH Zomacton with needlefree ZomaJet is the effective and safe.

Key words: growth hormone deficiency, children, growth hormone, Zomacton, ZomaJet. □