

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ БІОЛОГІЧНО НЕАКТИВНОГО ГОРМОНУ РОСТУ

Доц. Н. А. СПРИНЧУК

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

Визначено частоту синдрому біологічно неактивного гормону росту серед хворих із низькорослістю. Описано фенотип, досліджено особливості анамнезу, фізичного та статевого розвитку пацієнтів.

Ключові слова: синдром біологічно неактивного гормону росту, частота, фенотип, фізичний і статевий розвиток.

Нормальне зростання і фізичний розвиток дитини — це складний біологічний процес, який відбувається при взаємодії різних органів та систем організму і залежить від спадковості та впливу ендогенних й екзогенних чинників [1–3]. До ендогенних можна віднести генетичну програму кінцевого зросту (стать, раса, невисокий зріст батьків), внутрішньоутробні порушення росту, вік дитини на момент вступу в пубертат і тривалість статевого дозрівання [4, 5], а також функціонування ендокринної системи, особливості метаболізму конкретного дитячого організму, стан здоров'я тощо. На показники кінцевого зросту (КЗ) можуть впливати системні та хронічні захворювання постійного або тимчасового характеру [6, 7].

Щороку у світі виявляють майже 150 000 низькорослих дітей, до 4,9% дитячого населення має зріст нижчий, ніж середній принаймні на 2 SD (Standart Deviation) для даних віку та статі у популяції різної етіології [8, 9].

Синдром біологічно неактивного гормону росту (СБНГР) — досить нова нозологічна одиниця, яку тільки у 1999 р. було внесено до Міжнародної класифікації дефіциту гормону росту (ГР) певного походження вродженої форми (KIGS Aetiology Classification System) [10], тому багато питань, пов'язаних із цим захворюванням, поки що не з'ясовано. Немає достовірних даних про розповсюдженість, особливості анамнезу та клінічний перебіг зазначеної патології.

Мета нашого дослідження — вивчити клінічні особливості пацієнтів зі СБНГР на підставі оцінки їх анамнезу, фенотипу, фізичного та статевого розвитку.

Проаналізовано співвідношення різних видів затримки росту на тлі вибірки 412 хворих із різними формами низькорослості, які проходили обстеження у відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» протягом 2013–2017 рр. Усіх пацієнтів було розподілено на п'ять груп: до 1-ї увійшло 132 дитини з повною соматотропною недостатністю, до 2-ї — 74 хворих на часткову соматотропну недо-

статність, до 3-ї — 51 дитина, хвора на СБНГР, до 4-ї — 128 дітей з ідіопатичною низькорослістю, тобто із сімейною та конституціональною формами. Найменшою була 5-та група ($n = 27$) пацієнтів із генетично детермінованими формами нанізму: синдромами Ларона, Рассера — Сільвера, Шерешевського — Тернера, ахондроплазією.

Під час дослідження упродовж 2006–2018 рр. у 153 пацієнтів із СБНГР було описано їхній фенотип. Вивчено анамнестичні дані: показники фізичного розвитку при народженні, спадковість серед родичів першої та другої ліній. У 83 дітей зі СБНГР було проаналізовано їх статевий розвиток.

У план обов'язкового обстеження хворого входили загальний огляд, вимірювання росту за допомогою стадіометра Harpenter (Велика Британія), маси тіла (МТ) на електронних вагах SECA, визначення індексу маси тіла (ІМТ) та стандартного відхилення (SD) для росту [11], встановлення швидкості росту (ШР), оцінка пропорцій тіла. Ступінь статевого дозрівання вивчали відповідно до шкали Таннера за основними параметрами: у хлопчиків оцінювали стадії розвитку геніталій та лобкового оволосіння, у дівчат — молочних залоз і лобкового оволосіння, наявність менструальних виділень [12].

Для вивчення сомато-, тирео- та адренотропної функції визначали рівні соматотропного гормону (СТГ), інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), тиреотропного гормону, тироксину вільного, трийодтироніну вільного та кортизолу крові радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів IRMA (Immunotech, Чехія). Для аналізу активації статевого дозрівання встановлювали рівні лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів, естрадіолу та тестостерону загального за допомогою стандартних наборів фірми Sea — Ire — Sorin (Франція) радіоімунологічним методом на апараті Gamma 5500B Beckman.

Для уточнення діагнозу СБНГР пацієнтам проводилася проба на чутливість до ГР, яка у всіх була позитивною. Обов'язково досліджувався кістковий вік (КВ) хворих із використанням атласу W. W. Greulich, S. P. Pyle (1993).

Контрольну групу становили 34 здорові дитини відповідних віку та статі.

Результати дослідження надано у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну достовірність оцінювали за параметричним критерієм Стюдента (t). Різниця у результатах вважалася достовірною при $p < 0,05$.

Визначення частоти СБНГР. При дослідженні частоти різних форм низькорослості серед дітей, які були госпіталізовані у відділення, більшість (50,0%) становили пацієнти з частковою та повною соматотропною недостатністю, на другій позиції – хворі з ідіопатичною низькорослістю (31,07%), на третій – зі СБГНР (12,38%), на останній – з генетично детермінованою низькорослістю (6,55%) (рис. 1).

Отже, пацієнти із СБНГР становлять 12,38%, тобто кожна дев'ята дитина, яка перебувала у відділенні на обстеженні з приводу затримки росту, має СБНГР.

Якщо звернутися до літературних джерел, то залежно від застосування діагностичних критеріїв частота низькорослості, зумовленої вираженим дефіцитом ГР, становить 1:4000–10 000 дітей та підлітків [13, 14], вона значно нижча при нечутливості до ГР та біологічно неактивного ГР [15, 16]. За даними дослідників [17], СТГ-дефіцит дорівнює 30,0%, конституційна затримка росту – 56%, сімейна низькорослість – 2%. Виявлено також статеві відмінності: у хлопчиків низькорослість спостерігалася у 2,5 разу частіше, ніж у дівчаток, що збігається з результатами нашої роботи.

На момент постановки діагнозу СБНГР це були діти переважно допубертатного періоду, середній вік яких дорівнював $8,30 \pm 0,24$ року. Більшу частину з них становили хлопці – 39 (76,47%) пацієнтів із середнім віком $8,23 \pm 0,32$ року, дівчат було 12 (23,53%) із середнім віком $9,05 \pm 0,63$ року. Захворюваність у дітей чоловічої статі була значно вищою, ніж у жіночої, – відповідно 3:1, ймовірно,

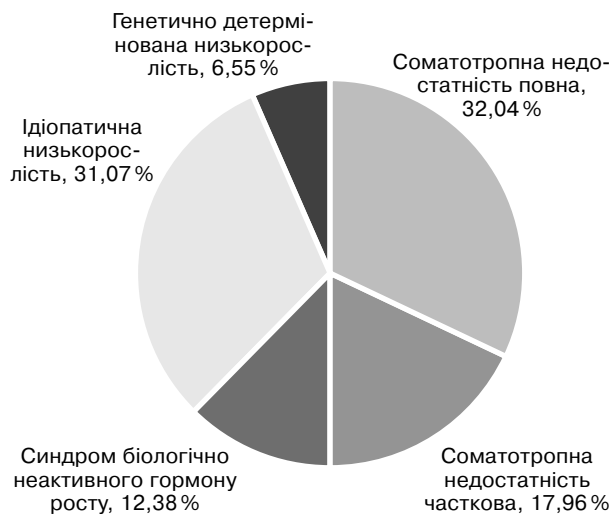


Рис. 1. Розподіл хворих (%) із різними видами низькорослості (дослідження вибірки протягом п'яти років)

у зв'язку з тим, що батьки більше звертали увагу на низькорослість хлопців, ніж дівчат.

Відставання у рості дітей становило від $-2,0$ SD до $-4,6$ SD, МТ пацієнтів відповідала їх зросту, відставання КВ від хронологічного (паспортного) було від 2 до 4 років. Відхилень у показниках МТ хворих із СБНГР відповідно їх росту не було, ІМТ у них дорівнював $17,1 \pm 0,5$ kg/m^2 , що достовірно відрізнялося від ІМТ здорових дітей (таблиця). Це пов'язано з тим, що за фізичним розвитком та біологічним віком хворі на СБНГР майже на три роки були менші за здорових дітей. ІМТ має пряму залежність від віку: чим молодша дитина, тим меншим має бути цей показник [11].

Клінічна характеристика пацієнтів із СБНГР. Складовими діагностики багатьох генетичних синдромів первинного порушення росту поряд із даними анамнезу та клінічним станом дитини є встановлення фенотипу хворого. Описання останнього проводили 153 пацієнтам із СБНГР, яких було включено у дослідження.

Більшість пацієнтів, окрім відставання у рості, скаржилися на головний біль, слабкість, кволість, швидку втомлюваність під час фізичних навантажень, сонливість, погану пам'ять і концентрацію уваги, часті вірусні інфекції, зниження апетиту тощо.

На момент обстеження середній зріст пацієнтів із СБНГР становив $112,65 \pm 7,03$ см, а МТ – $23,84 \pm 3,43$ кг, що відповідає показникам фізичного розвитку п'ятирічної дитини і майже на три роки відстає від показників середнього віку обстежених ($7,83 \pm 1,23$ року). Отже, відставання у рості дорівнювало $-2,70 \pm 0,67$ SD, коливаючись у межах від $-2,0$ SD до $-3,8$ SD. При опитуванні було встановлено, що ШР дітей не перевищувала від 1,0 до 4,0 см на рік і становила у середньому -1 SD ШР фізіологічних норм для даних віку та статі.

У 56 (36,6%) дітей спостерігалися випадки низькорослості серед родичів першої і другої ліній, тобто спадковий фактор відіграв певну роль.

Патологічний перебіг вагітності у матерів визначався у 63 (41,2%) випадках. Головними чинниками, що зумовлювали патологічний перебіг і, як наслідок, гіпоксію плода, були такі: гестози першої або другої половини вагітності та загроза її переривання. Патологічний перебіг пологів спостерігався у 40% випадків.

При народженні більшість дітей (128 (83,66%)), яким надалі було виставлено діагноз СБНГР, мали нормальні антропометричні показники, без відхилень від фізіологічної норми. У 25 (16,34%) дітей були ознаки внутрішньоутробної затримки розвитку (ВУЗР) при гестаційному віці 39–41 тиж, що виявлялося у більш низьких показниках росту порівняно з МТ. За анамнестичними даними антропометрії, здійсненої на момент народження дитини, довжина тіла дітей становила у середньому $43,94 \pm 1,05$ см і коливалася від 41,0 см до 49,0 см, при цьому Н-SDS дорівнювало $2,71 \pm 0,6$ SD відносно гестаційного віку. МТ варіювала від 1,9 до 2,9 кг

**Клінічна характеристика хворих на синдром біологічно неактивного гормону росту
(вибірка протягом 5 років)**

Показник	ХВ (роки), M±m	Х:Д	Відставання у рості (SD), M±m	ІМТ (кг/м ²), M±m	КВ (роки), M±m	Відставання у КВ (роки), M±m
СБНГР, n = 51	8,30±0,24	39:12	-3,4±0,45	17,1±0,5*	6,42±0,6*	-2,54±0,3
Контроль, n = 34	9,08±0,50	22:12	—	20,2±0,5	9,0±0,6	—

Примітка. ХВ – хронологічний вік; Х – хлопці, Д – дівчата; * $p < 0,01$ – достовірність між показниками дітей із СБНГР порівняно з групою контролю.

і в середньому дорівнювала 2,41±0,21 кг, що відповідало нормальним показникам відносно референтних значень для конкретної довжини тіла, тобто схильності до ознак гіпотрофії не виявлено, ІМТ у середньому співвідносився з показниками росту. Таким чином, низький показник у дітей з ВУЗР свідчить про те, що цей симптом не є типовим для хворих на СБНГР, але може спостерігатися.

У всіх пацієнтів із СБНГР проаналізовано та описано їхній фенотип, який був подібний до фенотипу хворих з ізольованою соматотропною недостатністю, а також для дітей, які мають низькорослість внаслідок рецепторної нечутливості до ГР. У більшості пацієнтів (82,35%) спостерігалися такі особливі риси обличчя, як виступаюче чоло й сідлоподібний ніс, близько посаджені очі та гіпоплазія нижньої щелепи, у багатьох хворих – відстовбурчені вуха. Пропорції тіла не були порушені. «Яскравість» проявів фенотипу мала пряму залежність від ступеня гормональних відхилень: чим нижче показник ІФР-1 відносно референтних значень для віку та статі, тим більш типовим був вигляд пацієнта. При подальшому спостереженні за дітьми, під час лікування препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) і за умов активації статевого розвитку пацієнтів риси їх обличчя починали змінюватись і втрачали характерний фенотип для цієї патології.

Результати дослідження довели, що у більшості хворих на СБНГР порушень у статевому розвитку немає. Пубертатний період у них наставав у фізіологічні строки. СТГ відіграє не останню роль в ініціації статевого дозрівання [18]. У частини дітей, які тривалий час не отримували лікування препаратами рГР і мали КВ менший за паспортний вік, спостерігалася незначна затримка статевого розвитку. Але у багатьох осіб, яким препарати рГР були призначені протягом кількох років у періоді молодшого дитинства, починався ранній статевий розвиток. Це прискорювало КВ пацієнтів, що було негативною прогностичною ознакою відносно КЗ і призводило до погіршення прогнозованого зросту (ПЗ).

У ході дослідження ми оцінили початок статевого дозрівання у 83 хворих на СБНГР. Це були пацієнти як вперше виявленні, так і ті, що лікувалися рГР (рис. 2).

Більшість дітей із СБНГР (41 (45,10%)) мали вчасний статевий розвиток зі схильністю до раннього, який почався у період 10–11 років (II гру-

па). Раннє статеве дозрівання було зафіксовано у 19 (23,53%) дітей віком 8–9 років (I група), цей показник є майже таким, як у групі III – 18 (24,18%) з оптимальним віком статевого дозрівання, яке розпочалося у віці 12–14 років. Найменшою визначена IV група, із 5 (3,27%) дітей, які мали затримку статевого дозрівання, що активізувалося в 15–16 років.

У зв'язку з тим що ранній статевий розвиток у дітей з низькорослістю прискорює їх КВ і погіршує КЗ [19, 20], у пацієнтів I та II вікових груп пубертат бажано затримувати для покращення КЗ.

На тлі різкого відставання у рості із затримкою КВ на момент постановки діагнозу, а також у подальшому під час специфічного лікування препаратами рГР у пацієнтів зберігалися нормальні пропорції тіла.

При обстеженні тиреотропної та адренокортикотропної функцій у дітей із СБНГР не визначено клінічно значущих відхилень як на момент постановки діагнозу, так і на тлі лікування препаратами рГР [21].

Таким чином, ми дійшли висновків, що пацієнти із СБНГР становлять майже дев'яту частину серед дітей із низькорослістю, які проходили обстеження. Захворюваність у дітей чоловічої статі була значно вищою, ніж у жіночої.

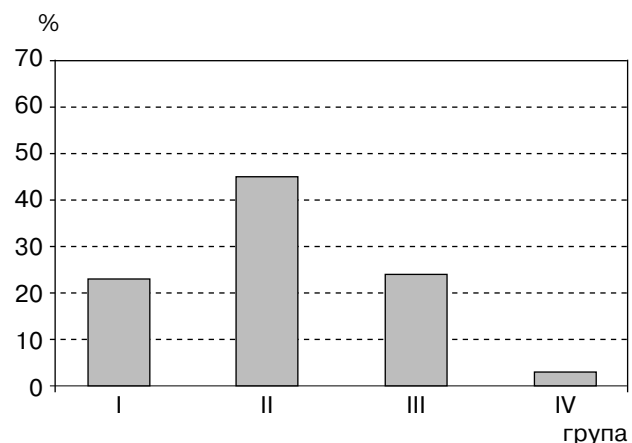


Рис. 2. Початок статевого дозрівання у хворих із синдромом біологічно неактивного гормону росту на тлі лікування препаратами рекомбінантного гормону росту: I група: (8–9 років), n = 19; II група: (10–11 років), n = 41; III група: (12–14 років), n = 18; IV група: (15–16 років), n = 5

Пацієнти із СБНГР мають пропорційну будову тіла і типовий фенотип, основними проявами якого є виступаюче чоло, сидлоподібний ніс, глибоко посаджені очі та гіпоплазія нижньої щелепи.

Серед хворих на СБНГР більша частина дітей (45,10%) мала вчасний статевий розвиток зі схильністю до раннього, а раннє статеве дозрівання було зафіксовано у 23,53% підлітків.

Список літератури

1. Линейный рост как интегральный показатель здоровья (обзор литературы) / Ж. В. Петрова, Г. Ю. Евстифеева, А. Г. Сетко, З. А. Ветеркова // Оренбургский медицинский вестник.— 2015.— Т. 3, № 2.— С. 71–74.
2. Short and tall stature: a new paradigm emerges / J. Baron, L. Säwendahl, F. De Luca [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol.— 2015.— Vol. 11, № 12.— P. 735–746.
3. Léger J. How should we investigate children with growth failure? / J. Léger // Ann. Endocrinol. (Paris).— 2017.— Vol. 78, № 2.— P. 106–107.
4. Singh D. The role of estrogen in bone growth and formation: Changes at puberty / D. Singh, S. Sanyal, N. Chattopadhyay // Cell Health and Cytoskeleton.— 2010.— Vol. 3.— P. 1–12.
5. Chagin A. S. Estrogens and growth: review / A. S. Chagin, L. Säwendahl // Pediatr. Endocrinol. Rev.— 2007.— Vol. 4, № 4.— P. 329–334.
6. Исмаилов С. И. Частота встречаемости вариантов задержки роста у детей и подростков Узбекской популяции / С. И. Исмаилов, Н. Ш. Ибрагимова, Л. Б. Нугманова // Сибирский медицинский журн.— 2011.— Т. 26, № 4–2.— С. 237–240.
7. Metabolic regulation of pre-and postnatal growth / B. Koletzko, F. F. Kirchberg, C. Hellmuth [et al.] // Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.— 2018.— Vol. 89.— P. 79–91.
8. Бурлуцкая А. В. Эндокринная патология у подростков города Краснодара / А. В. Бурлуцкая, С. А. Шадрин, А. В. Статова // Международный научно-исследовательский журн.— 2016.— Т. 11–3, № 53.— С. 130–134.
9. Short stature: what is the cause in our population / F. Ullah, T. Ghaffar, A. K. Afridi [et al.] // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.— 2016.— Vol. 28, № 1.— P. 135–140.
10. The KIGS aetiology classification system; M. B. Ranke, D. A. Price, E. O. Reiter (eds.) // Growth hormone therapy in pediatrics – 20 Years of KIGS.— Basel: Karger, 2007.— P. 29–37.
11. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (зміни та доповнення) від 03.02.09 № 55. Київ, 2009.
12. Tanner J. M. Growth at adolescence.— 2nd ed.— J. M. Tanner.— Oxford: Blackwell, 1962.
13. Солнцева А. В. Соматотропная недостаточность у детей и подростков: учеб.-метод. пособ. / А. В. Солнцева.— Мінськ: БДМУ, 2009.— 27 с.
14. Short stature in children: Pattern and frequency in a pediatric clinic, Riyadh, Saudi Arabia / N. A. Al-Jurayyan, N. S. H. Mohamed, H. M. Al. Otaibi [et al.] // Sudan J. Paediatr.— 2012.— Vol. 1, № 1.— P. 79–83.
15. Abstracts from the 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES) and the 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology (JSPE): Tokyo, Japan. 17–20 November, 2016 // Int. J. Pediatr. Endocrinol.— 2017; 2017 (Suppl. 1).— P. 15.
16. Auernhammer C. J. Functional diagnostics in endocrinology / C. J. Auernhammer, M. Reincke // Internist (Berl.).— 2018.— Vol. 59, № 1.— P. 38–47.
17. Филина Н. Ю. Современная диагностика низкорослости у детей / Н. Ю. Филина, Н. В. Болотова, К. А. Назаренко // Лечащий врач.— 2016.— № 11.— С. 74.
18. Nielsen J. Growth hormone deficiency in children / J. Nielsen, R. B. Jensen, A. J. Afdeling // Ugeskr. Laeger.— 2015.— Vol. 177, № 26.— P. 1260–1263.
19. Relationships between age of puberty onset and height at age 18 years in girls and boys / M. Youse, W. Karmaus, H. Zhang [et al.] // World J. Pediatr.— 2013.— Vol. 9, № 3.— P. 230–238.
20. Syed F. Mechanisms of sex steroid effects on bone / F. Syed, S. Khosla // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 2005.— Vol. 328, № 3.— P. 688–696.
21. Спринчук Н. А. Стан тиреоїдної та адренокортикоїдної функцій у дітей з синдромом біологічно неактивного гормону росту / Н. А. Спринчук // Практикуючий лікар.— 2018.— Т. 7, № 3.— С. 9–12.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БИОЛОГИЧЕСКИ НЕАКТИВНОГО ГОРМОНА РОСТА

Н. А. СПРИНЧУК

Определена частота синдрома биологически неактивного гормона роста среди больных с низкорослостью. Описан фенотип, исследованы особенности анамнеза, физического и полового развития пациентов.

Ключевые слова: синдром биологически неактивного гормона роста, частота, фенотип, физическое и половое развитие.

CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH SYNDROME OF BIOLOGICALLY INACTIVE GROWTH HORMONE

N. A. SPRYNCHUK

The frequency of the biologically inactive growth hormone syndrome in the patients with short stature was determined. The phenotype has been described, the anamnesis features, physical and sexual development of the patients have been examined.

Key words: biologically inactive growth hormone syndrome, frequency, phenotype, physical and sexual development.

Надійшла 07.03.2019