

Н.А. Спринчук

*ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин НАМН України
ім. В.П. Комісаренка»
Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика*

СТАН ТИРЕОЇДНОЇ ТА АДРЕНОКОРТИКОЇДНОЇ ФУНКЦІЙ У ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМОМ БІОЛОГІЧНО НЕАКТИВНОГО ГОРМОНУ РОСТУ

Резюме

У статті наведено результати вивчення особливостей тиреотропної та аденокортикотропної функцій у пацієнтів із синдромом біологічно неактивного гормону росту. Обстежено 158 хворих із цим синдромом, із них 49 дівчат і 109 хлопців, середній вік яких становив $8,3 \pm 0,24$ року; 128 дітей було передпубертатного віку, 30 дітей — пубертатного. Проводилось дослідження ТТГ, T_4 віль., АКТГ і кортизолу до та протягом 6 місяців лікування рекомбінантним гормоном росту. Аналізуючи результати дослідження, у пацієнтів із синдромом біологічно неактивного гормону росту порушення тиреотропної та аденокортикотропної функцій організму не було виявлено. Резервні адаптаційні механізми системи гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза та гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози мають адекватну реакцію на тривале лікування препаратами рекомбінантного гормону росту.

Ключові слова

Синдром біологічно неактивного гормону росту, тиреотропна функція, аденокортикотропна функція, діти, рекомбінантний гормон росту.

Нормальний ріст і розвиток кожного організму залежать від взаємозв'язку чинників зовнішнього та внутрішнього середовища, що регулюється чіткою взаємодією генетичних, гормональних, метаболічних та багатьох інших процесів в організмі, а також складних механізмів їхньої регуляції. У широкому спектрі гормонів, за участю яких відбувається ріст і життєдіяльність людини, ключовими є соматотропний гормон (СТГ) та інсуліноподібні фактори росту. Зниження синтезу гормону росту (ГР) або порушення чутливості тканин до дії ГР на різних рівнях регуляції, як правило, призводить до стійкої неадекватної відповіді тканин на діючі чинники, що в кінцевому результаті проявляється низькорослістю [1-8].

Але, крім ГР, є низка чинників, з якими він взаємодіє, для того, щоб проявився ростовий ефект, а за умов порушення цієї взаємодії спостерігається порушення росту. Відомо, що гіпоталамо-гіпофізарна система (ГГС), а саме її чинники, бере безпосередню участь у рості людини та підтримці гомеостазу організму. Безпосередню участь у рості беруть гормони щитоподібної залози (ЩЗ), їхня недостатність значно відбивається на швидкості росту (ШР) дітей. Субклінічний стан гіпотиреозу необхідно компенсувати, коли

в дитини відмічається відставання в рості, тим більше, якщо мова йде про низькорослість. Багатьма авторами доведено, що на тлі лікування рекомбінантним гормоном росту (рГР) потреба в гормонах ЩЗ зростає, і в разі недостатності гормональних резервів необхідно проводити замінну терапію препаратами тироксину [9-14].

Не менш важливою функцією, яка бере участь у процесі росту та адаптогенних механізмах організму, є аденокортикотропна (АКТГ — кортизол), що безпосередньо реагує на всі стресові й надзвичайні ситуації в організмі. Під час активного росту, особливо в поєднанні із статевим дозріванням, потреба в гормонах надниркових залоз значно зростає, і, за умов латентної недостатності, саме в цей віковий період вона проявляється найчастіше, не обов'язково клінічно [15]. Тому слід приділяти особливу увагу скаргам і самопочуттю хворих, а також необхідно їх активно виявляти. За умов прихованої аденокортикотропної недостатності діти погано переносять фізичні навантаження, це може проявлятися втомлюваністю з короткочасним підвищенням, а потім зниженням АТ із компенсаторним значним підвищенням пульсу, що швидко може призводити до тяжких клінічних станів, які супроводжуються втратою свідомості та потребують реанімаційної допомоги.

© Н.А. Спринчук

Мета дослідження — вивчити особливості тиреотропної та адренокортикотропної функцій у пацієнтів із синдромом біологічно неактивного гормону росту (СБНГР).

Матеріали та методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було обстежено 158 хворих із СБНГР, із них 49 дівчат і 109 хлопців, середній вік яких становив $8,3 \pm 0,24$ року; 128 дітей були допубертатного віку, 30 дітей — періоду пубертації. Усім пацієнтам проводилось гормональне обстеження, що включало: визначення базального та стимульованого рівнів гормону росту (ГР), інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1), рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину вільного (T_4 віль.), трийодтироніну вільного (T_3 віль.), за потреби — антитіл до тиреопероксидази (АТПО), а також АКТГ та кортизолу. Контрольну групу становили 42 здорові дитини відповідного віку. Усім пацієнтам проводили ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози та надниркових залоз.

Діти, яким проводили дослідження ТТГ та АКТГ-функції, були поділені на три групи: група 1 — контрольна, група 2 — діти із СБНГР до лікування препаратами рГР, група 3 — діти із СБНГР на тлі застосування препаратів рГР протягом 6 міс., адже відомо, що тиреоїдна та адренокортикоїдна функції гіпофіза можуть швидко реагувати на подразники й лабораторні показники відносно функції щитоподібної та надниркових залоз і можуть віддзеркалювати її стан вже через 4-6 тижнів після початку впливових чинників.

Для підтвердження СБНГР хворим обов'язково проводили 4-денну пробу на чутливість до ГР [16], у всіх пацієнтів вона була позитивною.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували з використанням статистичних програм Microsoft Excel та застосуванням методів варіаційної статистики. Результати надано у вигляді середніх значень та їхньої стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t). Різниця в результатах вважалась вірогідною при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ відмічали тенденцію до вірогідності.

Результати та їх обговорення

За даними УЗД щитоподібної залози нормальні показники за структурою та об'ємом залози були відзначені в 97 (61,4%) пацієнтів, дифузний зоб I та II ступеня зареєстрований у 61 (38,6%) дитини. Ультразвукові ознаки аутоімунного тиреоїдиту виявлені в 36 (22,8%) пацієнтів, що лабораторно підтвердився в 9 (5,7%) дітей, хворих на СБНГР, причому в більшості своїй за рахунок під-

вищення АТПО, який становив $545 \pm 24,7$ Од/л за умов референтних показників до 35 Од/л.

При дослідженні ТТГ у дітей із СБНГР на момент встановлення діагнозу показник у цілому по групі дорівнював $2,29 \pm 0,23$ мкОд/мл, T_4 віль. сягав до $15,04 \pm 0,31$ нг/дл, що відповідало нормальній тиреоїдній функції. У 13 (8,2%) дітей із 158 відмічений субклінічний гіпотиреоз, за якого середній показник ТТГ дорівнював $4,53 \pm 0,24$ мкОд/мл. У двох дітей визначена мінімальна тиреоїдна недостатність, яка проявлялася субклінічними показниками ТТГ, а саме 4,04 та 4,49 мкОд/мл, і зниженими значеннями T_4 віль. відповідно 11,06 та 11,6 нг/дл; показники T_3 віль. у цих дітей були в межах референтних показників. Усім пацієнтам із субклінічним гіпотиреозом були призначені препарати тироксину в дозі 25-50 мкг/добу залежно від віку, маси тіла та стадії статевого дозрівання на тривалий час. Контроль ТТГ рекомендовано провести через 4-6 тижнів після початку приймання препарату, у подальшому необхідно проводити спостереження в динаміці кожні 3 місяці на тлі лікування рГР у комбінації з тироксином.

Після 6 міс. лікування рГР усім пацієнтам із СБНГР повторно було проведено дослідження ТТГ, середній показник по групі становив $3,13 \pm 0,38$ мкОд/мл (рис. 1).

3 групи дослідження пацієнтів на тлі лікування було виключено 13 дітей із субклінічним гіпотиреозом, які отримували замісну терапію препаратами тироксину і були в стані медикаментозної компенсації. Тому обробку показників ТТГ на тлі лікування рГР протягом 6 міс. було здійснено в 145 дітей із СБНГР. Якщо дослідити різницю показників ТТГ між контрольною групою і групою дітей із СБНГР до лікування рГР, визначено вищі показники ТТГ у дітей із СБНГР, але вірогідної різниці між ними не спостерігали. Також немає

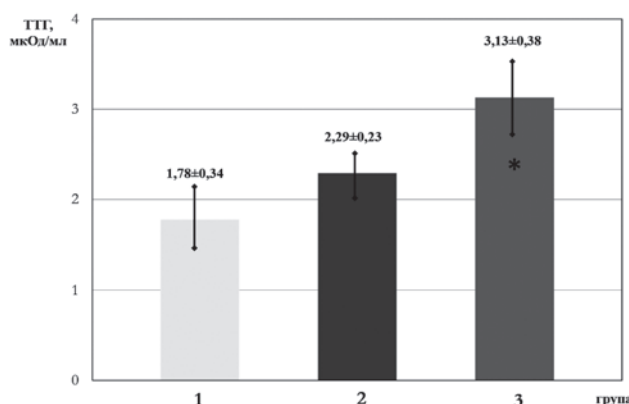


Рис. 1. Динаміка показників ТТГ у дітей, хворих на СБНГР, порівняно з контрольною групою ($M \pm m$)

Примітка. 1. Контрольна група, $n=42$. 2. Діти із СБНГР до лікування рГР, $n=158$. 3. Діти із СБНГР на тлі лікування рГР протягом 6 міс., $n=145$. * $p > 0,01$ — вірогідність у порівнянні між групою 1 і 3.

вірогідної різниці між показниками ТТГ у хворих дітей із СБНГР на початку і через 6 міс. після лікування, але сам показник значно підвищився від $2,29 \pm 0,23$ до $3,13 \pm 0,38$ мкОд/мл. Таким чином, під час терапії препаратами рГР показники ТТГ у дітей із СБНГР залишалися в межах нормальних значень і мали тенденцію до підвищення. Але якщо проаналізувати показники ТТГ контрольної групи та дітей на тлі лікування через 6 міс. після призначення рГР, то отримуємо вірогідно змінені дані ($p > 0,01$) зі значним підвищенням ТТГ. Це може свідчити про те, що під час застосування препаратів рГР потреба в гормонах ЩЗ зростає.

Якщо оцінити периферичні тиреоїдні показники за даними T_4 віл. (рис. 2), вони не є показовими, тому що їхні відмінності не сягають вірогідної різниці, тобто регулюючою ланкою роботи ЩЗ і збереження адекватного тиреоїдного статусу є гіпофізарний компонент (ТТГ), який чітко віддзеркалює явну та лабораторну тиреоїдну недостатність.

Коли ТТГ-функція в організмі не порушена і ЩЗ має достатні резерви, вона адекватно реагує на будь-які центральні регуляторні та стресові процеси в організмі, на відміну від аналогічної ситуації в дітей із різними формами гіпопітуїтаризму (ізолювана соматотропна недостатність у поєднанні з частковою вторинною недостатністю ТТГ, комбінована латентна недостатність аденотропних гормонів), коли на тлі лікування рГР виникає вторинний гіпотиреоз і є потреба в постійній замісній терапії препаратами тироксину [17-19].

При клінічному огляді дітей із СБНГР даних за вторинну недостатність надниркових залоз відмічено не було, тобто АТ і пульс відповідали середнім віковим референтним значенням для дітей відповідного віку та статі. Більшість із пацієнтів (63%) займалися в спортивних секціях і танцювальних гуртках по 1-2 год./день 2-3 рази на тиждень і адекватно, порівняно з іншими дітьми в групах, переносили фізичні навантаження, що

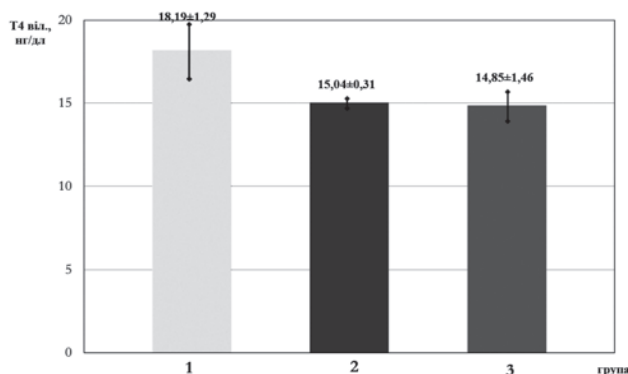


Рис. 2. Динаміка показників T_4 віл. у дітей, хворих на СБНГР, порівняно з контрольною групою

Примітка. 1. Контрольна група, $n=42$. 2. Діти із СБНГР до лікування рГР, $n=158$. 3. Діти із СБНГР на тлі лікування рГР протягом 6 міс., $n=145$.

уже могло свідчити про нормальну реакцію надниркових залоз.

При лабораторному дослідженні показників АКТГ і кортизолу сироватки натще, згідно з дотриманням умов преаналітичної діагностики, у дітей із СБНГР до лікування і на тлі застосування препаратів рГР отримано результати, які представлені на рис. 3, 4.

Показники кортизолу сироватки не мали вірогідних відхилень серед показників у дітей контрольної групи та хворих на СБНГР до лікування та на тлі застосування препаратів рГР. Якщо проаналізувати рівень АКТГ, який контролює гіпофізарно-надниркову вісь, то показник у дітей із СБНГР до лікування препаратами рГР і контрольною групою не мав значущих відхилень. При застосуванні препаратів рГР показник АКТГ підвищувався через 6 міс. із високим ступенем вірогідності ($p > 0,001$) порівняно з АКТГ дітей, хворих на СБНГР, до застосування рГР і практично стає на один рівень із показниками АКТГ здорових дітей контрольної групи. При цьому, як уже було відмі-

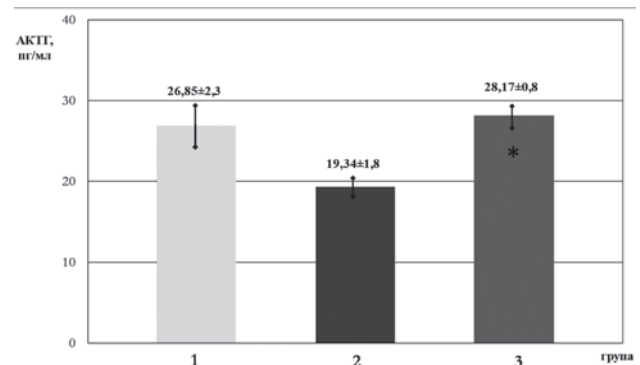


Рис. 3. Динаміка показників АКТГ у дітей, хворих на СБНГР, до і на тлі лікування препаратами рГР порівняно з контрольною групою

Примітка. 1. Контрольна група, $n=42$. 2. Діти із СБНГР до лікування рГР, $n=158$. 3. Діти із СБНГР на тлі лікування рГР протягом 6 міс., $n=158$. 4. $p > 0,001$ — вірогідність у порівнянні між групою 2 і 3.

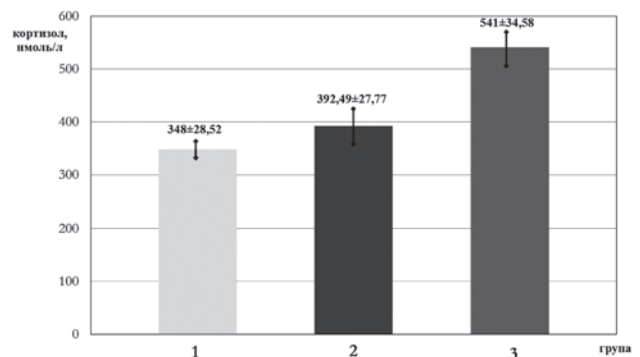


Рис. 4. Динаміка показників кортизолу у дітей, хворих на СБНГР, до і на тлі лікування препаратами рГР порівняно з контрольною групою

Примітка. 1. Контрольна група, $n=42$. 2. Діти із СБНГР до лікування рГР, $n=158$. 3. Діти із СБНГР на тлі лікування рГР протягом 6 міс., $n=158$.

чено, показники кортизолу сироватки в усіх групах дітей залишалися вірогідно незмінними, що є свідченням хорошої адаптаційної можливості надниркових залоз і відсутності явної та прихованої адренкортикотропної недостатності гіпофіза в дітей, хворих на СБНГР.

Таким чином, діти, хворі на СБНГР, мають нормальні адаптаційні механізми тиреотропної та адренкортикотропної функцій гіпофіза, що дає можливість забезпечити організм необхідною кількістю відповідно тиреоїдних та глюко-

кортикоїдних гормонів за потреби залежно від ситуації.

Висновки

У пацієнтів із СБНГР не виявлено порушення тиреотропної та адренкортикотропної функцій організму. Резервні адаптаційні механізми системи гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза та гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози мають адекватну реакцію на тривале лікування препаратами рекомбінантного гормону росту.

Список використаної літератури

1. Петрова Ж.В., Евстифеева Г.Ю., Сетко А.Г., Ветеркова З.А. Лине́йный рост как интегральный показатель здоровья (обзор литературы) // Оренбургский медицинский вестник. — 2015. — Т. 3, № 2. — С. 71-74.
2. Яковлева Л.В., Изотова Л.Д., Малиевский О.А. Оценка патологии физического развития детей с позиции врача педиатра // Забайкальский медицинский вестник. — 2015. — № 4. — С. 97-105.
3. Aguayo V.M., Nair R., Badgaiyan N., Krishna V. Determinants of stunting and poor linear growth in children under 2 years of age in India: an in-depth analysis of Maharashtra's comprehensive nutrition survey // Maternal & Child Nutr. — 2016. — Vol. 12 (Suppl. 1). — P. 121-140.
4. Baron J., Sövendahl L., De Luca F., Dauber A., Phillip M., Wit J.M. et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges // Nat. Rev. Endocrinol. — 2015. — Vol. 11, № 12. — P. 735-746.
5. Dabas A., Khadgawat R., Gahlot M., Surana V., Mehan N., Ramot R. et al. Height velocity in apparently healthy North Indian school children // Indian. J. Endocrinol. Metab. — 2018. — Vol. 22, № 2. — P. 256-260.
6. Foote J.M. Optimizing linear growth measurement in children // J. Pediatric. Health Care. — 2014. — Vol. 28, № 5. — P. 413-419.
7. Ismail H., Ness K. Evaluation of short stature in children // Pediatr. Ann. — 2013. — Vol. 42, № 11. — P. 217-222.
8. Lüger J. How should we investigate children with growth failure? // Ann. d'Endocrinol. — 2017. — Vol. 78, № 2. — P. 106-107.
9. Ayatollahi S.M., Haem E., Sharafi Z. Growth velocity of infants from birth to 5 years born in Maku, Iran // Glob. J. Health. Sci. — 2015. — Vol. 8, № 2. — P. 56-63.
10. Ayatollahi S.M. Growth velocity standards from longitudinally measured infants of age 0-2 years born in Shiraz, southern Iran // Am. J. Hum. Biol. — 2005. — Vol. 17, № 3. — P. 302-309.
11. deOnis M. The WHO child growth standards // World Rev. Nutr. Diet. — 2015. — Vol. 113. — P. 278-294.
12. Ghaemmaghami P., Ayatollahi S.M.T., Alinejad V., Haem E. Longitudinal standards for growth velocity of infants from birth to 4 years born in West Azerbaijan province of northwest Iran // Epidemiol. Health. — 2015. — Vol. 37. — P. e2015029.
13. Gutch M., Kumar S., Razi S.M., Gupta A., Kumar S., Gupta K.K., Singh M.M. Prevalence of short stature in juvenile hypothyroidism and the impact of treatment on various skeletal manifestation and growth velocity in a tertiary care center // CHRISMED J. Health Res. — 2015. — Vol. 2. — P. 251-256.
14. Rose S.R. Isolated central hypothyroidism in short stature // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 38, № 6. — P. 967-973.
15. Mazziotti G., Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion // Nat. Rev. Endocrinol. — 2013. — Vol. 9, № 5. — P. 265-276.
16. Спринчук Н.А. Роль тесту на чутливість до соматотропіну в діагностиці синдрому біологічно неактивного гормону росту // Ендокринологія. — 2010. — Т. 15, № 2. — С. 287-290.
17. Audi L., Fernandez-Cancio M., Camats N., Carrascosa A. Growth hormone deficiency: an update // Minerva Endocrinol. — 2013. — Vol. 38, № 1. — P. 1-16.
18. Binder G. Growth hormone deficiency: New approaches to the diagnosis // Pediatric. Endocrinology Reviews. — 2011. — Vol. 9, № 1. — P. 535-537.
19. Nielsen J., Jensen R.B., Afdeling A.J. Growth hormone deficiency in children // Ugeskr. Laeger. — 2015. — Vol. 177, № 26. — P. 1260-1263.

Надійшла до редакції 27.08.2018

STATE OF THYROID AND ADRENOCORTICOID FUNCTIONS IN CHILDREN WITH SYNDROME OF BIOLOGICALLY INACTIVE GROWTH HORMON

N.A. Sprynchuk

Abstract

The aim of this work was to study the features of thyrotropic and adrenocorticotrophic functions in patients with syndrome of biologically inactive growth hormone. There were examined 158 children with this syndrome, among them 49 girls and 109 boys, whose average age was 8.3±0.24 years, 128 children had prepubertal, 30 children — pubertal age. TSH, fT4, ACTH, and cortisol were studied before and during 6 months of treatment with a recombinant growth hormone. Analyzing the results of the study, no the disturbances in thyrotropic and adenocorticotrophic functions of the body in patients with syndrome of biologically inactive growth hormone were revealed. Reserve adaptive mechanisms of the hypothalamic-pituitary-thyroid and the hypothalamus-pituitary-adrenal systems have an adequate responses to long-term treatment with recombinant growth hormone preparations.

Keywords: syndrome of biologically inactive growth hormone, thyrotropic function, adrenocorticotrophic function, children, recombinant growth hormone.