

О.В. Большова, О.Я. Самсон\*, Н.А. Спринчук

## ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ НЕЗАДОВІЛЬНИМ ПРОГНОЗОМ КІНЦЕВОГО ЗРОСТУ

*ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України"*

*\*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ*

### ВСТУП

"Незадовільний кінцевий зріст (КЗ)" – минулого сторіччя такий "вирок" виносився багатьом пацієнтам з ендокринною патологією. Хворі на ізольовану соматотропну недостатність, синдром біологічно неактивного гормону росту, синдром Шерешевського-Тернера, ідіопатичну низькорослість, вроджену дисфункцію кори надниркових залоз (НЗ) тощо через невчасний початок пубертату та закриття епіфізарних щілин росту не досягали бажаного кінцевого зросту.

Використання препаратів аналогів ЛГ-релізинг гормону (аЛГ-РГ) у лікуванні передчасного статевого розвитку (ПСР) дозволяє досить безпечно гальмувати статевий розвиток і маніпулювати часом початку та тривалістю статевого розвитку. Гальмуючи статеве дозрівання, аЛГ-РГ уповільнюють дозрівання скелету, що дозволяє підтримувати передпубертатну швидкість росту до закриття епіфізів і цим самим збільшити КЗ [1]. Ця властивість аЛГ-РГ дала можливість розширити показання для терапії антигонадотропними препаратами.

Менший хронологічний і кістковий вік, менша затримка росту на початок терапії аЛГ-РГ, більша тривалість лікування – це ті чинники, які поліпшують прогноз кінцевого зросту. Останніми роками з'явилися публікації про те, що препарати аЛГ-РГ призначаються за наявності відкритих зон росту незалежно від віку пацієнта із незадовільним прогнозом кінцевого зросту [2-5].

Терапія препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) є ефективною для збільшення швидкості росту та КЗ у дітей, хворих на гіпопітуїтаризм, ізольовану соматотропну недостатність, синдром біологічно неактивного гормону росту, синдром Шерешевського-Тернера, синдром Прадера-Віллі, ідіопатичну низькорослість тощо. Тому активно досліджується можливість затримки початку пубертатії як додаткового компонента терапії, спрямованої на поліпшення кінцевого зросту [2-5]. Вивчення впливу препара-

тів аЛГ-РГ як монотерапії або в поєднанні з препаратами рГР на ріст, дозрівання кісток і КЗ за різних патологій є надзвичайно актуальним.

Хворі на ізольовану соматотропну недостатність і синдром біологічно неактивного гормону росту, які отримували лікування рГР, не завжди досягають задовільного кінцевого зросту через ранній пубертатний розвиток [6]. Було показано, що додавання до терапії аЛГ-РГ для затримки пубертатії у таких дітей більш ефективно впливає на КЗ порівняно з терапією лише препаратами рГР. Найбільший ефект спостерігався у дітей, які на час початку пубертатії мали найменший зріст, і у дітей із внутрішньоутробною затримкою росту [6, 7]. Комбінація препаратів аЛГ-РГ і рГР у лікуванні таких хворих уповільнює швидкість дозрівання кісток, затримує пубертатний розвиток і, разом із тим, підтримує нормальну швидкість росту.

Іншою групою пацієнтів, які можуть отримати користь від застосування препаратів аЛГ-РГ, є діти із вчасним початком пубертатії, але низькорослі. Рандомізовані клінічні дослідження продемонстрували, що лікування препаратами аЛГ-РГ може вірогідно збільшити КЗ у підлітків із нормальним початком статевого розвитку порівняно з плацебо. Цей ефект спостерігався незалежно від статі і у підлітків з ідіопатичною низькорослістю, і у дітей із різними ріст-гальмуючими захворюваннями [8].

Комбіновану терапію застосовували для поліпшення кінцевого зросту за істинного ПСР, у низькорослих здорових дітей із раннім або вчасним початком періоду пубертатії, але результати такого лікування залишаються суперечливими [5, 6, 9-15].

Для пацієнтів із хондродисплазією не існує патогенетичних методів лікування, які б дозволяли виправити як недостатній зріст, так і диспропорційну будову. Робилися спроби лікування гіпо- й ахондроплазії препаратами рГР [12]. Проте цей спосіб виявився не досить ефектив-

ним, оскільки у дітей зі скелетними дисплазіями спостерігається прискорений статевий розвиток, і застосування даного препарату можливе лише в короткий проміжок часу перед початком пубертату.

КЗ часто вірогідно скомпрометований у пацієнтів із вродженою гіперплазією кори надниркових залоз (ВГКН) [13-16]. Низький КЗ – ускладнення ВГКН, яке спостерігається навіть у тих випадках, коли пацієнти отримують адекватну замісну терапію глюкокортикоїдними препаратами. КЗ, досягнутий пацієнтами з ВГКН, зазвичай менший від цільового [13]. Ступінь гормонального контролю не має прямої кореляції зі ступенем низькорослості. Було показано, що зріст дітей із ВГКН зазвичай на 10 см менший від цільового [14].

Неможливість досягти оптимального кінцевого зросту у дітей, хворих на ВГКН, може бути обумовленою низкою різноманітних чинників. По-перше, високі рівні надниркових андрогенів призводять до швидкого росту, який супроводжується передчасним закриттям епіфізів і, як наслідок, низькорослістю. По-друге, у пацієнтів із ВГКН через активацію андрогенами гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі часто розвивається центральний ПСР, який ще більше прискорює швидкість закриття епіфізів [15]. І останнє – терапія ВГКН глюкокортикоїдними препаратами, надто пролонгованої дії, може пригнічувати ріст і зменшувати КЗ [16]. Доведено гальмівний вплив глюкокортикоїдних препаратів на ріст за тривалого їх використання як замісної терапії [17].

Вплив глюкокортикоїдів на процеси росту є багатокомпонентним: вони впливають на ендогенну секрецію ГР, на біоактивність інсуліноподібного чинника росту 1 (ІЧР-1), на формування кісткової тканини та колагену – процесів, необхідних для нормального росту [16-17].

Основою лікування ВГКН завжди була замісна терапія глюкокортикоїдами. Теоретично пригнічення продукції андрогенів наднирковими залозами, стимульованої АКТГ, має поліпшувати прогноз зросту, натомість навіть пацієнти з адекватним гормональним контролем часто не досягали цільового зросту [17]. Пубертатний статевий розвиток у хворих на ВГКН може бути ефективно загальмованим за допомогою препаратів аЛГ-РГ. Хоча терапія аЛГ-РГ часто супроводжується зниженням швидкості росту, сама по собі вона навряд чи справляє значний ефект на КЗ. Рекombінантний ГР – це препарат, який

може переважити гальмуючі ефекти глюкокортикоїдів та аЛГ-РГ і, отже, поліпшити КЗ. Було показано, що терапія препаратами рГР може протидіяти ріст-супресуючим ефектам глюкокортикоїдів, свідченням цього було подвоєння швидкості росту після призначення ГР дітям із ВГКН, які отримували глюкокортикоїди [18].

Проводилися численні дослідження, спрямовані на вивчення безпеки терапії аЛГ-РГ і віддалених результатів такої терапії. Дослідників і батьків пацієнтів, яким запропоновано терапію аЛГ-РГ, часто турбує питання, чи зберігається вплив препарату на функцію гонад у віддалений період. Численні публікації дають негативну відповідь на це питання. Середній термін початку місячних після відміни терапії складав 16 місяців. Регулярний цикл спостерігався у 60-90% пацієнтів, що не відрізняється від показників у загальній популяції [19-22]. Певне занепокоєння існує щодо можливого впливу терапії аЛГ-РГ на процес накопичення кісткової маси. Було продемонстровано, що хоча мінеральна щільність кісток і знижується під час терапії аналогами ЛГ-РГ, кісткова маса в подальшому досягає норми відповідно до віку [20]. Отже, шляхом пролонгації процесу росту до закриття епіфізів можна збільшити КЗ. Таке комбіноване лікування ГР і аЛГ-РГ часто використовується в клінічній практиці, але вимагає детальнішого вивчення.

Для поліпшення прогнозу зросту підлітків із конституційною низькорослістю використовується монотерапія препаратами аЛГ-РГ, рГР і комбінована терапія препаратами рГР та аЛГ-РГ. Такі схеми лікування часто використовуються в клінічній практиці, але критерії вибору терапії залежно від віку хворого, діагнозу, ступеня зрілості епіфізарної ростової пластинки та індивідуальних потреб пацієнта остаточно не визначено.

Нами визначено показання до застосування та віддалені результати гонадотропін-супресивної терапії (як монотерапії, так і в поєднанні з препаратами рГР) у пацієнтів із різною ендокринною патологією з прискореним і нормальним статевим розвитком і незадовільним прогнозом КЗ.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У відділі дитячої ендокринної патології було проаналізовано результати лікування 66 хворих. Характеристику груп пацієнтів наведено у таблиці 1. Показанням для призначення аЛГ-РГ або

Таблиця 1

**Ауксологічна характеристика дітей і підлітків, які отримували терапію аЛГ-РГ або аЛГ-РГ у поєднанні з препаратами рГР**

Групи обстежених	n	Стать	Вік 1 (роки)	Вік 2 (роки)	SD росту на початок терапії	КО на початок терапії	Тривалість терапії (роки)	Терапія
		х:д						
1 – справжній ПСР	24	8:16	4,6±1,2	5,6±1,8	1,6±0,5	1,8±0,5	4,2±0,7	аЛГ-РГ
2 – після видалення андрогенпродукуючої пухлини надниркових залоз	5	1:4	5,2±1,4	7,6±2,2	1,6±0,3	2,2±0,8	2,9±0,8	аЛГ-РГ
3 – вроджена дисфункція кори надниркових залоз	11	3:8	9,2±2,2	10,2±2,4	1,5±0,1	1,4±0,2	3,2±0,8	аЛГ-РГ
4 – спонділо-епіфізарна дисплазія	5	1:4	7,2±1,8	10,2±2,6	-2,1±0,4	2,1±0,4	2,7±0,8	аЛГ-РГ і рГР
5 – синдром Шерешевського-Тернера	5	0:5	7,2±1,6	9,5±2,3	-2,2±0,3	2,2±0,3	2,8±0,4	аЛГ-РГ і рГР
6 – соматотропна недостатність	16	7:9	12,6±1,4	12,9±1,1	-1,7±0,3	-1,6±0,2	3,2±0,6	аЛГ-РГ і рГР
7 – ідіопатична низькорослість	9	1:3	12,8±1,3	13,5±1,2	-2,4±0,3	1,3±0,2	2,7±0,5	аЛГ-РГ і рГР
8 – синдром біологічно неактивного гормону росту	6	4:2	10,6±1,2	11,2±1,8	-2,1±0,4	0,8±0,2	2,2±0,8	аЛГ-РГ і рГР

**Примітка:** вік 1 – вік появи ознак пубертації, вік 2 – вік початку терапії аЛГ-РГ і рГР.

комбінації аЛГ-РГ і рГР був незадовільний прогнозований зріст (ПЗ), що відрізнявся від цільового зросту (ЦР).

24 хворих (14 дівчинок і 10 хлопчиків) мали ПСР центрального генезу; 14 пацієнтів – ізольовану соматотропну недостатність із вчасним початком пубертату; 6 хворих – синдром біологічно неактивного гормону росту; 5 дітей – ідіопатичну низькорослість з очікуваним зростом до 155 см і погіршенням прогнозу зросту за останні 6 місяців; 5 хворих – генетично детерміновану карликовість і прискорене статеве дозрівання (спонділо-епіфізарна дисплазія, синдром Шерешевського-Тернера зі спонтанним пубертатом); 4 хворих – вроджену дисфункцію кори надниркових залоз (ВДКН); 3 пацієнти були прооперованими з приводу андрогенпродукуючих пухлин.

Першу групу склали 24 пацієнти із ПСР. У 12 пацієнтів було встановлено діагноз ідіопатичного ПСР, у решти ПСР виник на тлі вродженої та набутої патології ЦНС (гамартома головного мозку, гліома дна третього шлуночка, нейрофіброматоз Реклінгаузена, гідроцефалія, наслідки перинатальної патології ЦНС, травми тощо). Вік хворих – від 4 до 14 років. На мо-

мент звернення до ендокринолога основною скарою була поява ознак статевого дозрівання та прискорення росту. Діти мали більші за середні у відповідній віковій групі зріст і кістковий вік. Без лікування прогноз кінцевого зросту був незадовільний – до 150 см.

До групи 2 увійшли хворі, які у віці від 2 до 5,5 року оперувалися з приводу злоякісних андростером, тобто передчасний і прискорений статевий розвиток був обумовлений андрогенпродукуючою пухлиною надниркової залози. Оскільки рентгенологічний вік на час операції був високим, від 11 до 13 років, щонайбільше 1 рік потому у пацієнтів почався справжній статевий розвиток за ізосексуальним типом.

Групу 3 склали пацієнти з ВДКН. На початок лікування всі вони мали більший за середній для відповідного віку зріст (SD +1,5±0,1) і прискорену осифікацію (КО 1,4±0,2). Незважаючи на постійну замісну терапію препаратами глюкокортикоїдів, більшість хворих (7 осіб) постійно перебували у стані суб- і декомпенсації (рівень 17 $\alpha$ -оксипрогестерону – 17 $\alpha$ -ОПГ – 10,7±1,8 нг/мл). Лише у 4 пацієнтів рівень 17 $\alpha$ -ОПГ протягом 3 років був нормальним або не різко підвищеним (4,3±1,8 нг/мл). Пубертатний статевий роз-

виток у хворих цієї групи починався раніше, ніж у здорових підлітків.

Групи 4 і 5 – хворі на спондило-епіфізарну дисплазію та синдром Шерешевського-Тернера відповідно. Вік хворих – від 12 до 15 років. Через основне захворювання пацієнти мали відставання у зрості до  $-3$  SD на початку статевого дозрівання. Оцінювали результати лікування препаратами рГР та аЛГ-РГ 5 хворих на спондило-епіфізарну дисплазію (група 4) і 5 дівчинок із синдромом Шерешевського-Тернера, у яких відбувався спонтанний пубертат (група 5).

До груп 6 і 7 увійшли хворі на ізольовану соматотропну недостатність та ідіопатичну низькорослість із спонтанним пубертатом, які отримували терапію препаратами рГР і гонадосупресивну терапію. До початку пубертату ці хворі отримували терапію препаратами рГР. Рентген-вік цих пацієнтів на початок статевого розвитку становив до 13 років, відставання у зрості – від  $-1,5$  до  $-2,5$  SD із незадовільним прогнозом КЗ.

До групи 8 увійшли 6 дітей із низькорослістю на тлі синдрому біологічно неактивного гормону росту зі спонтанним пубертатним розвитком, який починався вчасно або був прискореним. Рентген-вік хворих не перевищував 12 років. Усі діти отримували лікування препаратами рГР.

Лабораторні дослідження проводили згідно з методиками, викладеними у науково-медичній літературі та наказах МОЗ України.

Статевий розвиток оцінювали за Таннером (1969) за основними параметрами. У хлопчиків оцінювали стадії розвитку геніталій і лобкового оволосіння; у дівчинок – розвиток грудних залоз і лобкового оволосіння.

Під час клінічного обстеження дівчинок з'ясовували наявність або відсутність менструацій, їх характер і тривалість. В Україні вік появи перших менструацій (менархе) складає від 12 до 14 років [4, 9-12].

Оцінку впливу лікування на динаміку росту та диференціювання кісток скелету проводили з використанням стандартних показників: SD (нормоване відхилення) – відношення дефіциту зросту до середнього квадратичного відхилення для відповідної середньої величини М; КО – коефіцієнт осифікації (відношення рентгенологічного віку до паспортного).

Усі хворі отримували патогенетично обумовлену терапію та перебували у стані суб- або компенсації за основним захворюванням.

Пацієнти з дефіцитом ГР отримували терапію препаратами рГР. Доза ГР за соматотропної недостатності у дітей складала  $0,03$  мг/кг на добу, у підлітків із незадовільною швидкістю росту дозу збільшували до  $0,05$  мг/кг на добу. Препарат рГР вводили підшкірно щодня, перед сном, за допомогою мультидозових шприц-ручок. Термін лікування коливався від  $0,1$  до  $5,3$  року.

Для гальмування статевого розвитку використовували аналог люліберину (аЛГ-РГ), який

Таблиця 2

Віддалені результати лікування хворих

Групи обстежених	Тривалість лікування, роки (M±m)	Прогнозований зріст, см, (M±m)	Цільовий зріст, см (M±m)	Кінцевий зріст, см (M±m)	Δ зросту, см (M±m)
1 – справжній ПСР	3,2±0,8	146,3±12,7	162,5±8,4	160,0±5,1	13,7±4,8
2 – передчасний і прискорений СР, індукований андрогенпродукуючою пухлиною надниркової залози	2,9±0,8	144,8±6,0	164,0±9,1	162,0±7,1	17,2±3,4
3 – вроджена дисфункція кори надниркових залоз	3,2±0,8	146,0±5,6	161,7±6,5	154,4±7,7	8,4±1,6
4 – спондило-епіфізарна дисплазія	2,7±0,8	136,3±6,5	160,0±7,0	140,5±6,0	4,2±1,5
5 – синдром Шерешевського-Тернера	2,8±0,6	138,5±5,0	158,3±6,0	142,8±7,7	4,3±1,6
6 – соматотропна недостатність	3,4±0,6	142,4±4,2	168,8±4,2	166,5±2,6	22,7±2,2
7 – ідіопатична низькорослість	2,1±0,5	159,9±2,6	165,3±1,6	164,9±2,6	4,8±2,3
8 – синдром біологічно неактивного гормону росту	5,8±0,8	141,1±6,4	169±6,8	164±4,7	10,4±1,7

Примітка: Δ зросту = кінцевий зріст – прогнозований зріст (см).

є найсучаснішим засобом гальмування гонадотропінзалежного статевого розвитку. Призначали аЛГ-РГ 3,75 мг у вигляді в/м ін'єкцій 1 раз на 28 днів або аЛГ-РГ 11,25 мг – 1 раз на 90 днів.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Різницю між середніми значеннями вважали вірогідною за  $p < 0,05$ , а за  $0,05 < p < 0,1$  відзначали тенденцію до вірогідності відмінностей.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Найважливішим клінічним критерієм для призначення терапії аЛГ-РГ був задокументований швидкий прогрес статевого розвитку. Терапію аЛГ-РГ призначали пацієнтам із незадовільним прогнозом зросту та психологічними проблемами, пов'язаними з передчасним статевим розвитком. У таблиці 1 наведено характеристику груп хворих і лікування, яке вони отримували.

Перед призначенням лікування 11 з 24 пацієнтів групи 1 мали більший за своїх однолітків зріст, у середньому по групі SD склав  $2,5 \pm 0,3$ . Під впливом лікування швидкість росту дівчинок знизилася з 8 см до 4,5 см на рік. У хлопчиків вона зменшилася з 8 см до 5 см на рік. Такою ж швидкість росту обстежених залишалася і під час лікування. У пацієнтів з ідіопатичним ПСР динаміка осифікації відповідає віку у половини хворих (5 осіб), у решти не прогресувала. Завдяки цьому прогноз КЗ у дітей з ідіопатичним ПСР поліпшився і наблизився до ЦЗ (табл. 2). КЗ ( $160,0 \pm 13,1$  см) у цих пацієнтів досяг ЦЗ і значно випередив ПЗ ( $146,0 \pm 12,7$  см,  $p < 0,05$ ). Пацієнти із ПСР представляли гетерогенну групу та різнилися між собою за віком, КВ, генетичними детермінантами росту. Можливо, внаслідок цього деякі хворі з ідіопатичним ПСР демонстрували гіршу відповідь на лікування препаратами аЛГ-РГ.

У хворих групи 2 передчасний і прискорений статевий розвиток був індукованим андрогенпродукуючою пухлиною надниркової залози. На час призначення терапії аЛГ-РГ середній вік хворих цієї групи складав  $6,1 \pm 1,8$  р., рентгеновський –  $12,3 \pm 4,8$  р. Під впливом терапії аЛГ-РГ в усіх обстежених відбувався регрес статевих ознак, гальмувався розвиток скелета. Динаміки осифікації не спостерігали, відношення кісткового віку до паспортного знизилася з  $2,2 \pm 0,8$  до  $1,2 \pm 0,9$ . КЗ у цих пацієнтів підвищився з  $144,8 \pm 22,0$  см до  $162,0 \pm 27,2$  см ( $p < 0,005$ ), але не досяг ЦЗ, і в

середньому на  $17,2 \pm 3,4$  см перевищував ПЗ (табл. 2). Прибавка у зрості в результаті терапії аЛГ-РГ у цій групі була найвищою.

У хворих на ВДКН на початок пубертату зріст був недостатнім, і через високу осифікацію кісток скелету ПЗ був низьким. У пацієнтів із ВГКН ПЗ ( $146,2 \pm 5,6$  см) був нижчим від ЦЗ ( $161,7 \pm 6,3$  см,  $p < 0,005$ ). КР був вищим, ніж прогнозувався на початку лікування ( $154,4 \pm 7,7$  см,  $p < 0,005$ ). Різниця між КЗ і ПЗ перед початком лікування складала  $8,4 \pm 1,6$  см. Незважаючи на значні переваги КЗ над ПЗ, ЦЗ не був досягнутий.

Окремо оцінено результати лікування пацієнтів із ВДКН, які постійно отримували глюкокортикоїдні препарати, і протягом 3 років надниркова недостатність у них була субкомпенсованою (рівень  $17\alpha$ -ОПГ  $4,3 \pm 1,1$  нг/мл).

ПЗ у хворих із задовільною компенсацією надниркової недостатності був більшим ( $151,0 \pm 8,0$  см), але не досяг ЦЗ ( $161,7 \pm 6,5$  см,  $p > 0,1$ ). КЗ був більшим за прогнозований на початку лікування у пацієнтів із нормальним гормональним контролем ( $156,4 \pm 7,7$  см,  $p < 0,05$ ). Не виявлено різниці КЗ у хворих на ВГКН залежно від ступеня компенсації захворювання.

Отже, застосування гонадотропінсупресивної терапії у хворих на ВДКН дозволяє значно поліпшити КЗ, але пацієнти лишаються низькорослими.

Хворі зі спондило-епіфізарною дисплазією та синдромом Шерешевського-Тернера зі спонтанною пубертацією у віці від 6 до 8 років почали отримувати лікування препаратами рГР. Після початку пубертації до терапії включали препарати аЛГ-РГ. За 1,5 року лікування діти виростили на  $8,36 \pm 0,1$  см і  $8,4 \pm 0,1$  см відповідно. Характерним було порушення порядку осифікації: на тлі синостозування в кінцевих і середніх фалангах зони росту у 1-му п'ясно-фаланговому суглобі залишалися відкритими. Ефективність терапії препаратами аЛГ-РГ і рГР ми могли оцінити лише після порівняння ретроспективних даних. З анамнезу встановлено, що за попередні 18 місяців без терапії аЛГ-РГ і рГР динаміка росту пацієнтів груп 4 і 5 становила лише  $3,2 \pm 1,0$  см/рік і  $3,4 \pm 0,4$  см/рік відповідно. На жаль, диспропорційність будови тіла пацієнтів зі спондило-епіфізарною дисплазією з віком поглиблювалася.

Ми не спостерігали патологічного прискорення КВ у пацієнтів груп 4 і 5, які отримували терапію препаратами рГР.

У хворих на ізольовану недостатність ГР пубертатний розвиток починався вчасно або з невеликою затримкою на 1-3 роки. У цих хворих прогнозувався незадовільний КЗ. Тому терапію рГР комбінували з аЛГ-РГ для гальмування статевого розвитку. За 1-й рік спостереження прибавка у зрості склала від 7 см до 8,5 см, за 2-й – від 5 см до 7 см, за 3-й – від 4 см до 5 см. Регрес ознак статевого дозрівання спостерігався через 3-4 міс. після початку терапії аЛГ-РГ. В усіх хворих протягом спостереження рентген-вік збільшився лише на 0,5-1,5 року. Терапію препаратами аЛГ-РГ через 2-3 роки припиняли, залишаючи лише терапію рГР. Після припинення терапії аЛГ-РГ вторинні статеві ознаки відновлювалися досить швидко (від 4 до 9 місяців). КЗ цих хворих був достатній (у хлопчиків –  $166,9 \pm 2,6$  см,  $p < 0,05$ , у дівчинок –  $158,7 \pm 3,8$  см,  $p > 0,05$ ).

Хворі на ідіопатичну низькорослість на тлі задовільних вмісту ГР і кісткового віку мали відставання у зрості від  $-2,5$  до  $-3,5$  SD і незадовільний прогноз КЗ. Статевий розвиток у таких хворих розпочинався вчасно або запізнювався на 1-3 роки. Терапію рГР за появи ознак статевого дозрівання комбінували з аЛГ-РГ. В усіх хворих протягом спостереження рентген-вік збільшився лише на 0,9-2,4 року. Терапію аЛГ-РГ через 2-3 роки припиняли, залишаючи лише терапію рГР. КЗ цих хворих був достатнім ( $164,9 \pm 2,6$  см), більшим за ПЗ, проте меншим від ЦЗ.

Хворі на синдром біологічно неактивного гормону росту, як правило, мають нормальний статевий розвиток зі схильністю до раннього. Якщо таким пацієнтам не призначати лікування препаратами рГР і вчасно не припинити початок статевого дозрівання, то КЗ буде незадовільним і може складати  $141,1 \pm 6,4$  см за рахунок швидкого прискорення рентген-віку. Терапію аЛГ-РГ призначали за умов початку пубертатного розвитку протягом 1-3 років. Найкращими результатами були, коли рентген-вік складав щонайбільше 11 років у дівчинок і до 12 років у хлопчиків. Після відміни аЛГ-РГ терапію гормоном росту проводили до закриття епіфізарних зон. КЗ хворих був значно більшим за ПЗ і складав  $164 \pm 4,7$  см.

Під час терапії аЛГ-РГ регрес зовнішніх статевих ознак в обстежених був помітним вже через 3 місяці. У дівчинок об'єм грудей зменшувався впродовж перших 6 місяців і переходив

від 2-3-ї стадії за Таннером у першу. Менструації, якщо вони були на час початку терапії, зникали після першої ін'єкції. Одразу після початку терапії припинялися ерекції у хлопчиків. Зменшення об'єму яєчок відбувалося повільніше і спостерігалось не раніше, ніж після 6 місяців лікування. Волосся на лобку частково випадало, його ріст зупинявся лише наприкінці першого року лікування. Розміри фалоса практично не зменшувалися.

Паралельно з регресом статевого розвитку відбувалися позитивні зміни психологічного стану дитини: зникали зумовлені ПСР агресивність, дратівливість, відчуття ізольованості, невпевненості.

Антигонадотропний ефект терапії аЛГ-РГ підтверджувався рівнем гормонів. Рівень ФСГ знижувався вже після 1-2-ї ін'єкції препарату, ЛГ – зменшувався, досягаючи передпубертатних рівнів лише через 4-5 місяців. Рівень естрадіолу у дівчинок і тестостерону у хлопчиків нормалізувався вже після першої ін'єкції.

Ефект гонадотропінсупресивної терапії зникав одразу ж після закінчення лікування. Нормальний статевий розвиток відновлювався через 3,9-12 місяців.

Після припинення лікування пік ЛГ піднявся до  $14,22 \pm 5,7$  мОд/л, а пік ФСГ – до  $10,58 \pm 2,17$  мОд/л через рік після відміни лікування. У дівчинок час менархе співпадав із часом відновлення секреції ЛГ і ФСГ, збільшення об'єму яєчників і довжини матки відбувалося протягом 4-16 місяців після припинення терапії. Місячні надалі були регулярними. У хлопчиків збільшувалися тестикули та кавернозні тіла, наростало оволосіння протягом 3-7 місяців, процеси сперматогенезу відновлювалися у термін від 4 місяців до 1 року.

Отже, показано, що ефективна супресія гонадотропної функції аЛГ-РГ досягалася в усіх обстежених. У хворих на ПСР на тлі терапії аЛГ-РГ КЗ збільшувався, наближаючись до ЦЗ. Ростовий потенціал зберігався ліпше на тлі терапії аЛГ-РГ у пацієнтів молодшого віку та у дітей зі швидко прогресуючим церебральним ПСР. Найістотніша різниця між ПЗ і КЗ спостерігалася у групі хворих, прооперованих з приводу андрогенпродукуючої пухлини надниркових залоз, коли через високий ступінь зрілості скелету відбулася активація вісі гіпоталамус – гіпофіз – гонади.

Гонадотропінсупресивна терапія, призначена хворим із ВДКН у період пубертатції, дозво-

ляє збільшити КЗ. Пороте пацієнти, як правило, залишаються низькорослими. Не виявлено залежності величини КЗ від ступеня компенсації захворювання.

Доведено доцільність застосування гонадотропінсупресивної терапії у лікуванні пацієнтів із прискореним і нормальним статевим розвитком і незадовільним прогнозом кінцевого зросту. Наш досвід показує, що комбінована терапія рГР та аЛГ-РГ є набагато ефективнішою, ніж монотерапія аЛГ-РГ або рГР у хворих з ізольованою соматотропною недостатністю, ідіопатичною низькорослістю, синдромом біологічно неактивного гормону росту з прискореним або вчасним статевим розвитком, за незадовільного прогнозу зросту.

Комбінована терапія хворих на спондилоепіфізарну дисплазію та синдром Шерешевського-Тернера зі спонтанною пубертацією за допомогою препаратів рГР та аЛГ-РГ дозволяє подовжити період пубертації і, як наслідок, дещо поліпшити КЗ.

### ВИСНОВКИ

1. Низькорослість супроводжує більшість ендокринних захворювань у дитячому та підлітковому віці, часто асоціюється з порушенням статевого розвитку та, поряд із лікуванням основної патології, вимагає призначення додаткових медикаментозних засобів, спрямованих на корекцію показників фізичного розвитку.

2. Введення до комплексу лікування хворих із незадовільним прогнозом кінцевого зросту аналогів ЛГ-РГ (як монотерапії, так і в поєднанні з препаратами рГР) уповільнює швидкість дозрівання кісток, гальмує пубертатний розвиток. Пролонгація тривалості періоду росту до закриття епіфізів приводить до вірогідного збільшення кінцевого зросту пацієнта.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Oostdijk W., Drop S.J.S., Odink R.J.H. et al. Long-term results with a slow-release gonadotrophin-release hormone agonist in central precocious puberty // *Acta Paediatr. [Suppl]* – 2001. – Vol. 372. – P. 39-45.
2. J. Yanovski, S.R. Rose, G. Municchi [et al.] Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature // *NEJM*. – 2002. – Vol. 348. – P. 908-917.
3. J.G. Buchlis, L. Irizarry, B.C. Crotzer [et al.] Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth

- failure // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1998. – Vol. 83. – P. 1075-1079.
4. M. Toumba, I. Vacapoulou, S.C. Savva, N. Skordis. Efficacy of combined treatment with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analogue in children with poor prognosis of adult height // *Indian Pediatr.* – 2007. – Vol. 44, №7. – P. 497-502.
5. Muthusamy K., Elamin M.B., Smushkin G. Adult Height in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Metaanalysis // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2010. – Vol. 95. – №9. – P. 4161-4172.
6. Большова О.В., Самсон О.Я., Музь В.А. Особливості перебігу пубертатного періоду у хворих з соматотропною недостатністю. Методи медикаментозної корекції статевого дозрівання // *Педіатрія, акушерство і гінекологія.* – 2005. – №2.- С. 41-43.
7. M. Tauber, B. Berro, V. Delagnes [et al.] Can some growth hormone (GH)-deficient children benefit from combined therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs and GH? Results of a retrospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – Vol. 88, №3. – P. 1179-1183.
8. G. Saggese, G. Cesaretti, S. Barsanti, A. Rossi. Combination treatment with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs in short normal girls // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 126. – P. 468-473.
9. J.C. Carel, M. Roger, S. Ispas [et al.] Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2005. – Vol. 84, №6. – P. 1973-1978.
10. E.C. Walvoord, O.H. Pescovitz. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues in precocious puberty: theoretic and practical considerations // *Pediatrics.* – 1999. – Vol. 104. – P. 1010-1014.
11. A. Morishima, M.M. Grumbach, E.R. Simpson [et al.] Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism* -1995. – Vol. 80. – P. 3689-3698.
12. Horton W.A., Hecht J.T. Growth hormone therapy in achondroplasia // *Am. J. Med. Genet.* – 1992. – Vol. 42. – P. 667-670.
13. Nguyen A.T., Brown J.J., Warne G.L. Growth in congenital adrenal hyperplasia // *Indian J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 73, №1. – P. 89-93.
14. K. Lin-Su, M.G. Vogiatzi, I. Marshall [et al.] Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* – 2005. – Vol. 90, №6. – P. 3318-3325.
15. Allen D.B., Julius J.R., Breen T.J., Attie K.M., Allen D.B. Treatment of glucocorticoid-induced

- growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 2824-2829.
16. *New M.* Factors determining final height in congenital adrenal hyperplasia // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 14, Suppl. 2 – P. 933-937.
  17. *Aycan Z., Ocal G., Berberoglu M., Cetinkaya E. [et al.]* Experience with long-term glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia: growth pattern compared with genetic height potential // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 19(3). – P. 245-251.
  18. *Khadilkar V.V., Khadilkar A.V., Maskati G.B.* Impact of availability of oral hydrocortisone on growth of children with CAH // *Indian J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 72(4). – P. 301-303.
  19. *J.-C. Carel, E.A. Eugster, A. Rogol [et al.]* Consensus statement on the use of gonadotropine releasing hormone analogs in children // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123. – P. 752-762.
  20. *Dacou-Voutetakis C., Karidis N.* Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH-agonist analogue // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1993. – Vol. 687. – P. 250-254.

## РЕЗЮМЕ

**Пути оптимизации лечения больных с неудовлетворительным прогнозом конечного роста**

**Е.В. Большова, О.Я. Самсон, Н.А. Спринчук**

В статье проанализированы результаты многочисленных клинических исследований, посвященных проблемам коррекции низкорослости у детей,

страдающих различной эндокринной патологией (преждевременное половое созревание, андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников, врожденная дисфункция коры надпочечников, спондило-эпифизарная дисплазия, синдром Шерешевского-Тернера, соматотропная недостаточность, идиопатическая низкорослость, синдром биологически неактивного гормона роста). Представлены собственные данные о результатах лечения препаратами рекомбинантного гормона роста и аналогов ЛГ-РГ у детей с неблагоприятным прогнозом роста.

**Ключевые слова:** низкорослость, дети, рекомбинантный гормон роста, аналог ЛГ-рилизинг гормона, лечение.

## SUMMARY

**Ways to optimize treatment in patients with poor prognosis of final growth**

**E. Bolshova, O. Samson, N. Sprinchuk**

The article describes and analyzes the results of numerous clinical studies on the correction of short stature in children with various endocrine disorders, such as precocious puberty, after the removal of produced androgen-adrenal tumors, congenital dysfunction of the adrenal cortex, a spondyloepiphyseal dysplasia, Shereshevsky-Turner syndrome, growth hormone deficiency, idiopathic growth retardation, biologically inactive growth hormone. Presented own data on treatment outcomes in the application of recombinant growth hormone preparations and analogues luteinizing hormone-releasing hormone in children with poor prognosis of growth.

**Key words:** growth retardation, children, recombinant growth hormone, luteinizing hormone analog-releasing hormone, treatment.

Дата надходження до редакції 22.12.2011 р.