

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСЬКОГО-ТЕРНЕРА ПРЕПАРАТАМИ РЕКОМБІНАНТНОГО ГОРМОНУ РОСТУ

Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, Є.В. Глоба

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ



Зелінська Наталія Борисівна

*д-р мед. наук, зав. відділу дитячої ендокринології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел.: (044) 254-34-68
E-mail: znb@ukr.net*



Шевченко Ірина Юрївна

*наук. співр. відділу дитячої ендокринології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел.: (044) 254-34-68
E-mail: ish31@mail.ru*

Для лікування затримки росту у дівчат із синдромом Шерешевського-Тернера (СШТ) використовуються препарати рекомбінантного гормону росту (рГР). Збільшення кінцевого зросту в результаті лікування рГР, за даними різних авторів, досить варіативне: від 3 до 16 см по відношенню до прогнозованого зросту хворих без лікування [1, 2, 3, 4, 5]. Існують різні рекомендації щодо віку початку лікування рГР дітей із СШТ, і опубліковані дані лікування стосуються головним чином хворих віком 5–13 років [1, 5]. Існує думка [6], що недоцільно починати лікування дівчат із СШТ препаратами рГР у разі пізньої діагностики патології, незважаючи на збережений дефіцит осифікації, за пізнього початку лікування неможливо досягти соціально прийняттого зросту цих хворих. Навпаки, дані M. Bettendorf та ін. [7] показують, що терапія рГР може поліпшити кінцевий зріст пацієнтів із СШТ, навіть за початку лікування у віці старше 12 років.

Швидкість росту є головним показником, що характеризує ефективність ростової терапії. Існує значна індивідуальна мінливість відповіді на терапію рГР. Низкою досліджень показано, що варіативність ростової відповіді у дівчат із СШТ на лікування рГР залежить від безлічі чинників: генетично детермінованого зросту, ступеня затримки росту, своєчасного початку і тривалості лікування, наявності самостійного статевого розвитку, а також від генетичних маркерів і профілю експресії генів [2, 8, 9, 10]. Рекомендована початкова доза рГР становить 0,05 мг/кг на добу (0,375 мг/кг

на тиж) [1, 5]. Зріст контролюють кожні 3–6 місяців, з проведенням індивідуальної корекції дози в разі недостатньої відповіді на лікування. Терапія рГР може бути продовжена, доки не буде досягнутий задовільний зріст, або до кісткового віку понад 14 років, або якщо швидкість росту дитини не перевищує 2 см на рік [11].

Мета роботи – вдосконалення підходів до лікування дітей із СШТ на підставі вивчення каріотипу, ступеня затримки росту, віку на момент встановлення діагнозу, соматотропної функції гіпофіза, наявності самостійного статевого розвитку, що дозволить досягти покращення дефінітивного зросту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання мети дослідження ми використовували базу даних дітей України із затримкою росту, створену в 2004 році відповідно до наказу МОЗ [12]. Реєстр містить інформацію щодо віку дитини на момент встановлення діагнозу СШТ і початку терапії рГР, результати загальних клінічних та інших обстежень, які дозволяють підтвердити діагноз та контролювати ефективність лікування відповідно до протоколу [11]: зріст, маса тіла, стадія статевого розвитку за Танером, дослідження каріотипу, результати гормональних, інструментальних та рентгенологічних досліджень, дані щодо лікування рГР (вік початку лікування, тривалість лікування, доза препарату рГР). Первинні реєстраційні карти заповнювались дитячими ендокринологами з усіх

регіонів України, з щорічним оновленням даних щодо динаміки фізичного і статевого розвитку, змін гормональних показників, кісткового віку тощо.

З метою оцінки ефективності лікування препаратами рГР ми проаналізували базу даних хворих і власні спостереження щодо результатів терапії 135 дівчат із СШТ. Ефективність лікування проаналізовано у хворих різного віку, яких було включено до двох груп: допубертатного віку (до 12 років ($n=65$)) і пубертатного віку (понад 12 років ($n=70$)). У всіх обстежених вивчали показники зросту (см, SD) перед та під час лікування препаратами рГР. Зріст оцінювали за допомогою перцентильних таблиць для дівчат відповідного віку, згідно з рекомендаціями ВООЗ (2007) і протоколом надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [13].

Стан соматотропної функції досліджено у 98 дівчат із СШТ за допомогою визначення рівня в крові ІФР-1 та стимуляційної проби з клонідином за стандартною методикою із заборою крові до проби і через 30, 60, 90, 120, 150 хвилин після введення препарату. Результати стимуляційного тесту оцінювали згідно з протоколом про надання медичної допомоги дітям, хворим на гіпопітуїтаризм [13]. Рівень СТГ після стимуляції, що перевищував 10 нг/мл, свідчив про нормальний рівень секреції СТГ, рівень 7–10 нг/мл – про наявність часткового дефіциту СТГ, рівень <7 нг/мл підтверджував повний дефіцит СТГ.

Лікування призначали препаратами рГР в дозі 0,05 мг/кг/добу підшкірно щоденно ввечері протягом одного року. Окремо виділено групу хворих на СШТ із наявністю соматотропної недостатності (повної або часткової) ($n=23$), в яких терапевтична доза препарату становила 0,03 мг/кг/добу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних методів статистичного аналізу з використанням програмного забезпечення для персонального комп'ютера: Microsoft Excel і Statistica 6.0. Для

представлення отриманих даних використовували методи описової статистики. Виконана перевірка відповідності розглянутих змінних нормальному розподілу за критерієм Колмогорова–Смирнова. Розподіл досліджуваної ознаки вважали нормальним за умови $p > 0,05$. Дані наведено у вигляді Me [25; 75], де Me – медіана і 25; 75 – інтерквартильні значення (25-та і 75-та перцентилі), за параметричного та непараметричного розподілу ознак відповідно. Також оцінювали частоту випадків у відсотках. Достовірність показників у вибірках оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (для параметричного розподілу), а для непараметричного ряду – U-критерію Манна–Уїтні. Для кореляційного аналізу проводили розрахунок рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (r), оцінюючи силу зв'язку (як слабку – до $\pm 0,3$, середню – від $\pm 0,3$ до $\pm 0,7$, сильну – від $\pm 0,7$ до $\pm 1,0$) та його статистичну значущість. Відмінності вважали достовірними за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В Україні, за даними реєстру, вік дівчат із СШТ на початок лікування препаратами рГР складає в середньому ($11,74 \pm 3,79$) року. Лікування розпочинали у віці до 12 років – у 48,14%, понад 12 років – 51,85%. Безперервний період лікування в середньому становив ($1,73 \pm 2,08$) року. Прибавка в рості за цей період лікування складала в середньому ($6,41 \pm 2,33$) см. SD зросту наприкінці лікування становив $(-2,76 \pm 1,22)$ і достовірно відрізнявся від SD зросту до початку лікування $(-3,17 \pm 0,93)$ ($p < 0,05$).

За результатами спостережень, позитивна динаміка SD зросту до та наприкінці лікування вірогідно відрізнялась тільки в групі хворих на СШТ, яким таке лікування розпочато в допубертатному віці ($p < 0,05$), на відміну від випадків початку лікування препаратами рГР після 12 років, коли не було виявлено достовірної різниці в SD зросту (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка SD зросту в дівчат із СШТ допубертатного і пубертатного віку до та наприкінці лікування препаратами рГР (Me [25; 75])

Віковий період	До лікування	Наприкінці лікування	p, критерій Манна–Уїтні
До 12 років	$(-2,60 [(-)3,40; (-)2,00])$	$(-2,00 [(-)3,00; (-)1,40])$	0,0003
Понад 12 років	$(-3,50 [(-)4,25; (-)2,80])$	$(-3,20 [(-)4,00; (-)2,70])$	0,2

Швидкість росту на тлі лікування препаратами рГР знижується в разі більш пізнього початку лікування і за таких умов унеможлиблює досягнення нормальних показників зросту для відповідного віку та дефінітивного зросту (рис. 1).

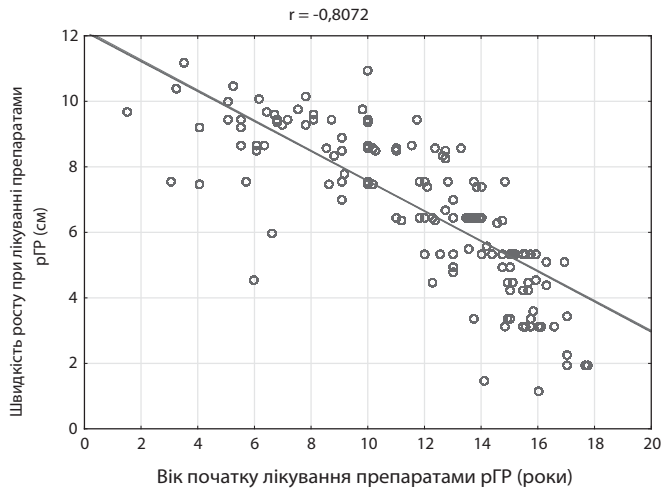


Рис. 1. Кореляція між віком на початку лікування рГР та швидкістю росту (критерій Спірмена, $p < 0,05$)

У більшості дівчат із СШТ соматотропна функція гіпофіза виявилась нормальною, проте у 35,65% зареєстровано частковий або повний дефіцит СТГ (рис. 2).

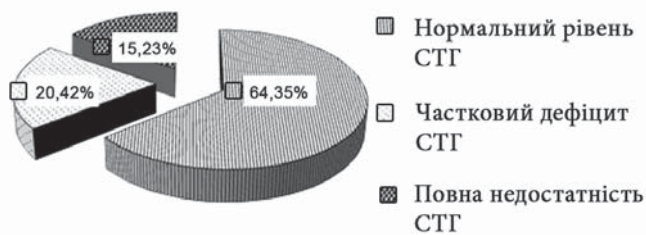


Рис. 2. Стан соматотропної функції дівчат із СШТ, %.

Найменша частка дівчат, у яких виявили повну недостатність СТГ, мали каріотип 45,X/46,XX, найбільша – структурні аномалії хромосоми X. Кількість дівчат з частковим дефіцитом СТГ була майже однаковою за всіх варіантів каріотипу (рис. 3).

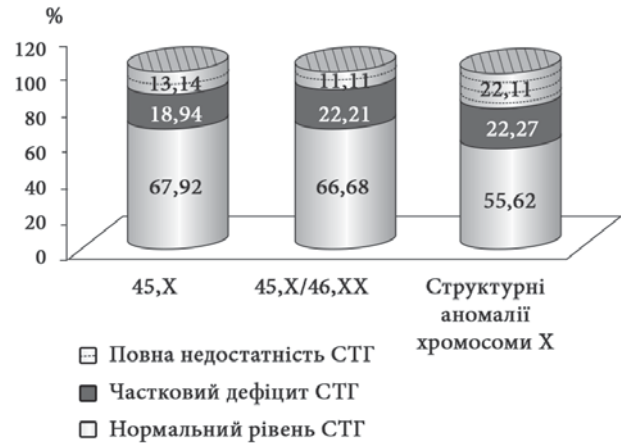


Рис. 3. Стан соматотропної функції у хворих на СШТ з різним каріотипом, %.

При порівнянні середнього рівня стимульованого СТГ у крові хворих на СШТ з різним каріотипом ми не виявили достовірної різниці його показників ($p > 0,05$) (рис. 4).

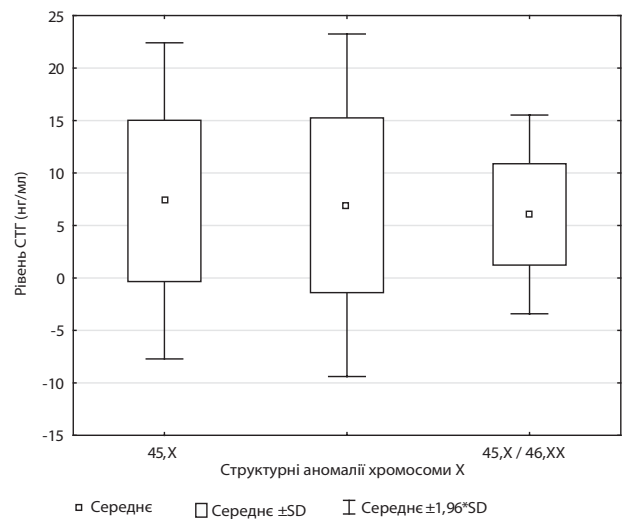


Рис. 4. Рівень стимульованого СТГ у хворих на СШТ з різним каріотипом.

Рівень ІФР-1 у дівчат із СШТ в середньому склав $(276,80 \pm 163,38)$ нг/мл. У хворих з каріотипом 45,X – $234,62 [155,85; 382,79]$ нг/мл, каріотипом 45,X/46,XX – $338,92 [196,71; 423,09]$ нг/мл, структурними аномаліями хромосоми X – $289,98 [143,70; 321,62]$ нг/мл. Достовірної різниці рівня ІФР-1 між групами з різним каріотипом виявлено не було ($p > 0,05$). У найбільшій кількості дівчат із зниженим рівнем ІФР-1 виявлені структурні аномалії хромосоми X, у найменшій – каріотип 45,X (рис. 5).

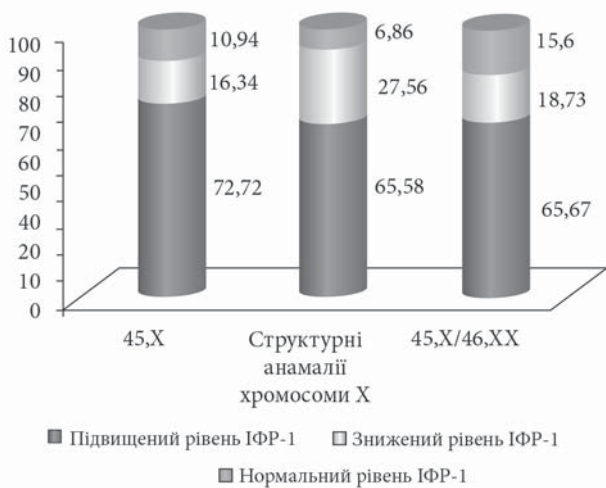


Рис. 5. Рівень ІФР-1 у дівчат із СШТ з різним каріотипом, %.

Проаналізовано результати лікування дівчат із СШТ (n=23), які мали дефіцит СТГ, препаратами рГР в дозі 0,03 мг/кг/добу. Вік на початку лікування в цій групі хворих склав 11,75 [9,56; 12,98] року. SD зросту до лікування становив (-)3,20 [(-)4,00; (-)2,50]. Через 1 рік лікування ми зафіксували вірогідне зменшення ступеня затримки росту, а показник SD зросту склав (-) 2,60 [(-)3,20; (-)2,00] (p<0,05). Швидкість росту в цих хворих протягом 1 року при лікуванні нижчою, ніж загальноприйнята, дозою (0,03 мг/кг/добу) склала 6,82 [5,30; 7,20] см і достовірно не відрізнялась від швидкості росту в групі дівчат із СШТ аналогічного віку, терапевтична доза рГР яких була 0,05 мг/кг/добу, що складала 7,25 [5,50; 8,00] см (p>0,05).

За результатами аналізу ефективності лікування дівчат із СШТ ми розробили алгоритм, який дозволяє здійснювати індивідуальний вибір лікування хворим препаратами рГР (рис. 6).

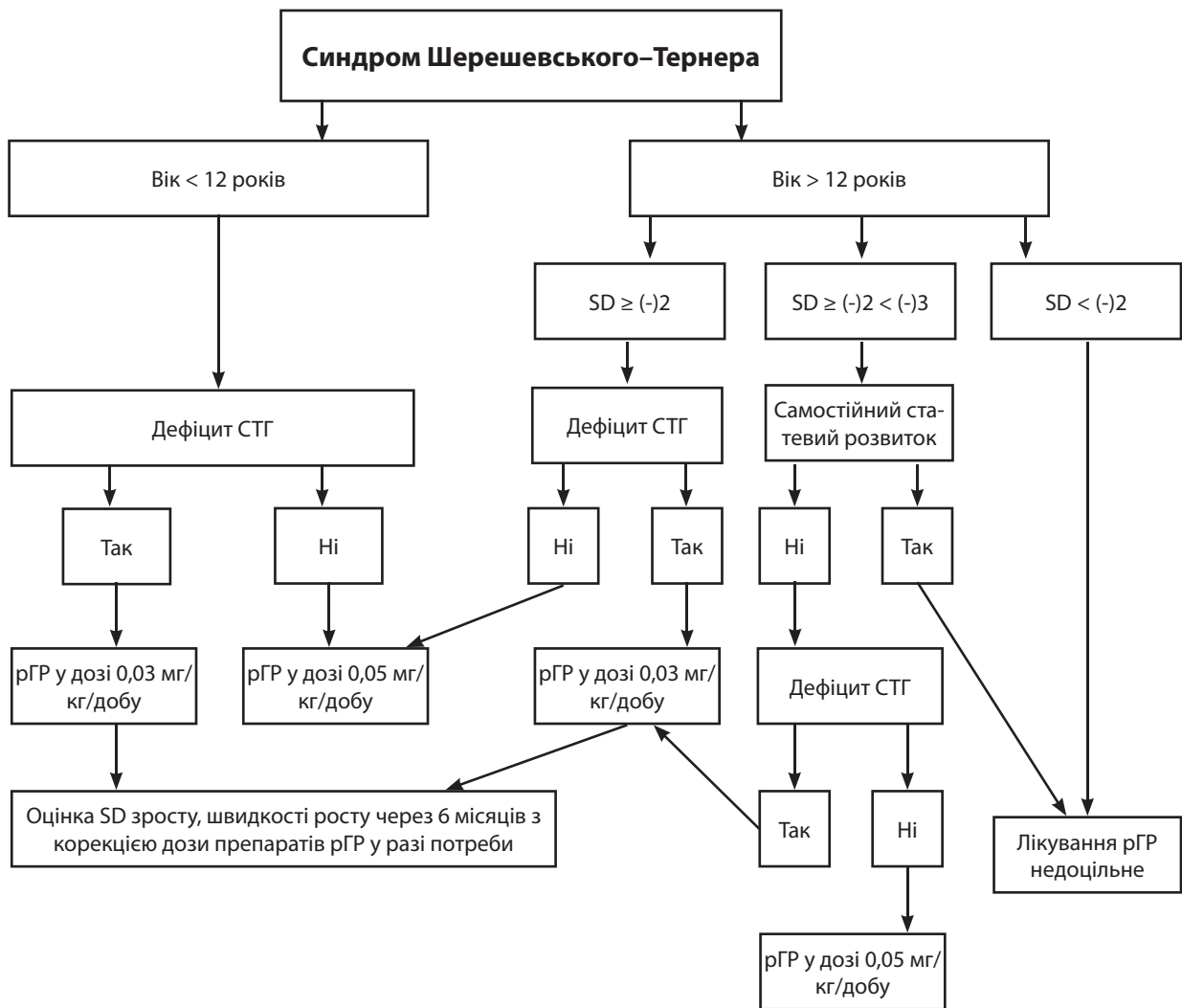


Рис. 6. Алгоритм вибору лікування дівчат із СШТ препаратами рГР.

Таким чином, ми вважаємо, що під час призначення препаратів рГР для лікування дівчат із СШТ необхідно використовувати індивідуальний підхід, який залежить від сукупності чинників, а саме: віку на початку лікування, ступеня затримки зросту, наявності самостійного пубертату, стану соматотропної функції гіпофіза. За наявності дефіциту СТГ доцільно проводити лікування препаратами рГР у дозі 0,03 мг/кг/добу з корекцією її в разі потреби через 6 місяців після лікування. Лікування препаратами рГР хворих із СШТ старше 12 років із субнанізмом, затримкою росту та наявністю самостійного статевого розвитку з нормальною соматотропною функцією гіпофіза вважаємо недоцільним, оскільки воно не забезпечує ефективного збільшення зросту.

ВИСНОВКИ

1. Вік початку лікування препаратами рГР в Україні складає у середньому (11,74±3,79) року. Лікування рГР починають у 48,14% дівчат із СШТ у віці до 12 років і 51,85% – понад 12 років.
2. У 35,65% дівчат із СШТ зареєстровано частковий або повний дефіцит СТГ.
3. У разі початку лікування хворих на СШТ препаратами рГР у віці понад 12 років відсутні достовірні зміни SD зросту до і через один рік після лікування ($p > 0,05$), наявна вірогідно низька прибавка в зрості порівняно з групою хворих, у яких лікування розпочато у віці до 12 років ($p < 0,05$); спостерігається прогресуюче зниження швидкості росту з віком.
4. Ранній початок лікування дівчат із СШТ препаратами рГР сприяє більшій його ефективності, а початок лікування у віці понад 12 років призводить до збереження низькорослості хворих і унеможлиблює досягнення соціально прийняттого дефінітивного зросту.
5. За наявності дефіциту СТГ у хворих на СШТ доцільно проводити лікування препаратами рГР у дозі 0,03 мг/кг/добу з корекцією дози через 6 місяців за потреби.
6. Лікування препаратами рГР хворих із СШТ старше 12 років із субнанізмом, затримкою росту та наявністю самостійного статевого розвитку з нормальною соматотропною функцією гіпофіза вважаємо недоцільним, оскільки воно не забезпечує ефективного збільшення зросту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ross J.L., Quigley C.A., Cao D. et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's

- syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364 (13). – P. 1230–1242.
2. Tai S., Tanaka T., Hasegawa T. et al. An observational study of the effectiveness and safety of growth hormone (Humatrope®) treatment in Japanese children with growth hormone deficiency or Turner syndrome // *Endocr. J.* – 2013. – Vol. 60 (1). – P. 57–64.
3. Башнина Е.Б., Корыто Т.Е., Персаева М.Ф. Проблемы лечения низкорослости при синдроме Шерешевского–Тернера // *Российский семейный врач.* – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 20–22.
4. Soriano-Guillen L., Coste J., Ecosse E. et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90 (9). – P. 5188–5196.
5. Carel J.C. Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 3793–3794.
6. Bondy C.A. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Consensus Study Group // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2007. – Vol. 92 (1). – P. 10–25.
7. Bettendorf M., Intal M., Doerr H.G. et al. Height gain in Ullrich-Turner syndrome after early and late growth hormone treatment start: results from a large retrospective German study and potential basis for an individualized treatment approach // *Horm. Res. Paediatr.* – 2013. – Vol. 80 (5). – P. 356–362.
8. Wasniewska M., Aversa T., Mazzanti L. et al. Adult height in girls with Turner syndrome treated from before 6 years of age with a fixed per kilogram GH dose // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 169 (4). – P. 439–443.
9. Clayton P., Chatelain P., Tatò L. et al. A pharmacogenomic approach to the treatment of children with GH deficiency or Turner syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 169 (3). – P. 277–289.
10. Braz A.F., Costalonga E.F., Montenegro L.R. et al. The interactive effect of GHR-exon 3 and -202 A/C IGFBP3 polymorphisms on rhGH responsiveness and treatment outcomes in patients with Turner syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97 (4). – P. 671–677.
11. Наказ МОЗ № 55 від 03.02.2009 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».
12. Наказ МОЗ № 84 від 16.02.2004 «Про створення реєстру дітей, хворих на гіпофізарний нанізм».
13. Наказ № 254 від 27.04.2006 «Про затвердження

протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».

РЕЗЮМЕ

Особливості лікування дітей із синдромом Шерешевського-Тернера препаратами рекомбінантного гормону росту

Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, Є.В. Глоба

Мета роботи – вдосконалення підходів до лікування дітей із СШТ.

Матеріали та методи. З метою оцінки ефективності лікування препаратами рГР дівчат із СШТ ми проаналізували базу даних хворих із затримкою росту і власні спостереження щодо результатів терапії 135 хворих на СШТ. Ефективність лікування проаналізовано у хворих з різним каріотипом, яких було включено до двох груп: допубертатного віку (до 12 років (n=65)) і пубертатного віку (понад 12 років (n=70)). Вивчали показники зросту (см, SD) перед та під час лікування препаратами рГР. Стан соматотропної функції досліджено у 98 дівчат із СШТ за допомогою визначення рівня в крові ІФР-1 та стимуляційної проби з клонидином за стандартною методикою. Лікування призначали препаратами рГР у дозі 0,05 мг/кг/добу підшкірно щоденно ввечері протягом одного року. Окремо виділено групу хворих на СШТ з наявністю соматотропної недостатності (повної або часткової) (n=23), в яких терапевтична доза препарату становила 0,03 мг/кг/добу.

Результати та обговорення. Вік початку лікування препаратами рГР в Україні складає у середньому (11,74±3,79) року. Лікування рГР починають у 48,14% дівчат із СШТ у віці до 12 років і в 51,85% – понад 12 років. У 35,65% дівчат із СШТ зареєстровано частковий або повний дефіцит СТГ. Ранній початок лікування препаратами рГР сприяє більшій його ефективності, а початок лікування у віці понад 12 років призводить до збереження низькорослості хворих і унеможлиблює досягнення соціально прийнятного дефінітивного зросту. За наявності дефіциту СТГ у хворих на СШТ доцільно проводити лікування препаратами рГР у дозі 0,03 мг/кг/добу з її корекцією через 6 місяців за потреби. Лікування препаратами рГР хворих із СШТ старше 12 років із субнанизмом і затримкою зросту в поєднанні з наявністю самостійного пубертату та нормальною соматотропною функцією гіпофіза недоцільне.

Ключові слова: синдром Шерешевського-Тернера, діти, каріотип, затримка росту, лікування, гормон росту.

РЕЗЮМЕ

Особенности лечения детей с синдромом Шерешевского-Тернера препаратами рекомбинантного гормона роста

Н.Б. Зелинская, И.Ю. Шевченко, Е.В. Глоба

Цель работы – усовершенствование подходов к лечению детей с СШТ.

Материалы и методы. С целью оценки эффективности лечения препаратами рГР девочек с СШТ мы проанализировали базу данных детей с задержкой роста и собственные наблюдения о результатах терапии 135 больных СШТ. Эффективность лечения проанализирована у больных с различным карiotипом, которых разделили на две группы: допубертатного возраста (до 12 лет (n=65)) и пубертатного возраста (старше 12 лет (n=70)). Изучали показатели роста (см, SD) до и во время лечения препаратами рГР. Состояние соматотропной функции исследовали у 98 девочек с СШТ – определение уровня в крови ИФР-1 и стимуляционной пробы с клонидином по стандартной методике. Лечение препаратами рГР назначали в дозе 0,05 мг/кг/сут подкожно ежедневно вечером в течение одного года. Отдельно выделили группу больных СШТ с наличием соматотропной недостаточности (полной или частичной) (n=23), у которых терапевтическая доза препаратов рГР составила 0,03 мг/кг/сут.

Результаты и обсуждение. Лечение препаратами рГР в Украине назначают в возрасте в среднем (11,74±3,79) года. Лечение начинают у 48,14% девочек с СШТ в возрасте до 12 лет и 51,85% – старше 12 лет. У 35,65% девочек с СШТ зарегистрирован частичный или полный дефицит СТГ. Раннее начало лечения препаратами рГР повышает его эффективность, а начало лечения в возрасте старше 12 лет приводит к сохранению низкорослости и делает невозможным достижение социально приемлемого дефинитивного роста. При наличии дефицита СТГ у больных СШТ целесообразно проводить лечение препаратами рГР в дозе 0,03 мг/кг/сут с коррекцией дозы через 6 месяцев при необходимости. Лечение препаратами рГР больных с СШТ старше 12 лет с субнанизмом и задержкой роста в сочетании с наличием самостоятельного пубертата и нормальной соматотропной функции гипофиза нецелесообразно.

Ключевые слова: синдром Шерешевского-Тернера, дети, каріотип, задержка роста, лечение, гормон роста.

SUMMARY**Treatment of children with Turner's syndrome with recombinant growth hormone****N. Zelinskaya, I. Shevchenko, E. Globa**

Objective – improvement of method and strategy in the treatment of children with TS.

Materials and methods. In order to evaluate the effectiveness of treatment with rGH in girls with TS we analyzed a database of children with growth retardation, our own observations in 135 patients with TS and the results of treatment. The effectiveness of treatment was analyzed in patients with different karyotypes, which were divided into two groups – prepubertal (up to 12 years (n=65) and pubertal age group (over 12 years (n=70)). We studied the growth rate (cm, SD) before and during treatment with rGH. Somatotropin function was investigated in 98 girls with TS - blood level of IGF-1 was determined and standard clonidine stimulation test was conducted. Treatment with rGH was initiated at a dose of 0,05 mg/kg/day subcutaneously daily in the evening for one year. A separate group of patients with TS having GH

deficiency (complete or partial) (n=23) were prescribed rGH at a dose of 0,03 mg/kg/day.

Results and discussion. The average age for commencement of treatment with rGH in Ukraine is (11,74±3,79) years. Treatment begins in girls with TS in 48,14% before the age of 12 years and 51,85% – over 12 years. 35,65% of girls with TS reported partial or complete deficiency of growth hormone. Early treatment of girls with Turner syndrome with rGH promotes its efficiency, but the beginning of treatment over the age of 12 years, results in the preservation of stunting and makes it impossible to achieve a socially acceptable definitive height. In the presence of growth hormone deficiency in patients it is advisable to treat with rGH at a dose of 0,03 mg/kg/day, with dose correction every 6 months if necessary. Treatment with rGH in patients with TS, older than 12 years with subnanism and growth retardation in combination with the presence of independent precocious puberty and normal growth hormone levels is inappropriate.

Key words: Turner syndrome, children, karyotype, growth retardation, treatment, growth hormone.

Дата надходження до редакції 20.05.2016 р.