

УДК 612.44:618.291:615.357

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.116466

## ФУНКЦІЯ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ З ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЮ ЗАТРИМКОЮ РОСТУ НА ТЛІ ТЕРАПІЇ РЕКОМБІНАНТНИМ ГОРМОНОМ РОСТУ

© Н. М. Музь, О. В. Большова

*Вивчали стан щитовидної залози у доношених дітей з внутрішньоутробною затримкою росту та тлі терапії рекомбінантним гормоном росту. Встановлено зниження рівню вільного тироксину в крові, що не впливало на швидкість росту в перший рік терапії. Компенсаторного збільшення рівню тиреотропного гормону не встановлено. Рекомендований моніторинг функції щитовидної залози 1 раз на рік*

**Ключові слова:** внутрішньоутробна затримка росту, щитовидна залоза, тиреотропний гормон, тироксин, гормон росту

### 1. Вступ

Тиреоїдні гормони мають визначну роль в постнатальному зростанні дитини і дозріванні кісткової тканини, впливають на синтез білку і ріст клітин, стимулюють синтез РНК в ядрі, активують тканинне дихання [1], регулюють потребу організму в ферментах, вітамінах [2, 3]. Гормони щитовидної залози (тироксин  $T_4$ , трийодтиронін  $T_3$ ) мають суттєве значення для розвитку плода та диференціювання тканин [4]. Недоношені діти з ознаками внутрішньоутробної затримки росту (ЗВУР) та спонтанним зростанням («стрибком» зросту), мають вищий рівень тиреотропного гормону (ТТГ) в плазмі крові, ніж доношені новонароджені [5].

Дослідження функції щитовидної залози (ЩЗ) у доношених дітей зі ЗВУР практично відсутні. Відставання в рості є однією з головних клінічних ознак затримки внутрішньоутробного розвитку плоду – 10–20 % дітей мають кінцевий зріст нижче генетично-запрограмованого [6, 7]. На сьогоднішній день не встановлені патогенетичні механізми спонтанного зростання, що дозволяє досягнути нормального росту. На сьогодні лікування препаратами рГР затверджено US Food and Drug Administration (FDA) для кількох форм затримки росту, зокрема для дітей зі ЗВУР, однак, в клінічній практиці виникають проблеми з визначенням груп дітей зі ЗВУР, які потребують терапії рГР, майже відсутні відомості про вплив такої терапії на функцію ендокринних залоз.

### 2. Обґрунтування дослідження

Дітям з внутрішньоутробною затримкою в рості може бути рекомендоване лікування препаратами рГР оскільки показано, що такі пацієнти мають в 5–7 разів більший ризик виникнення низькорослості, ніж такі, які народилися з нормальною довжиною [8]. Лікування рГР передбачає довготривале застосування препаратів рГР, однак вплив такої терапії на функцію ЩЗ у дітей з низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР, до кінця не вивчений. Встановлено, що лікування рГР пов'язано зі зниженням сироваткового тироксину вільного ( $fT_4$ ) в плазмі крові без зміни рівня ТТГ у дітей з низькорослістю [9]. В той

же час, не було визначено змін з боку тиреоїдної функції при лікуванні рГР у дітей зі ЗВУР молодше 5 років [10]. При обстеженні 29 дітей з соматотропною недостатністю, які отримували лікування рГР, було встановлено зниження рівнів ТТГ та  $fT_4$  через 1 рік лікування без зміни об'єму щитовидної залози [11].

Підвищення або, навпаки, зниження секреції тиреоїдних гормонів може призвести до негативного впливу на показники швидкості росту, зниження ефективності лікування рГР та інших небажаних явищ. Наразі недостатньо літературних відомостей щодо стану функції ЩЗ у дітей з внутрішньоутробною затримкою в рості на тлі терапії рГР, що обумовлює необхідність проведення подальших детальних досліджень.

### 3. Мета дослідження

Вивчити рівні  $fT_4$  і ТТГ в плазмі крові у доношених дітей, які народилися зі ЗВУР, до та на тлі лікування рГР; визначити можливий вплив маси і довжини тіла дитини при народженні, тиреоїдних гормонів на подальше спонтанне зростання.

### 4. Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось в період з 2016 по 2017 рр. на базі відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України». Перед початком обстеження пацієнти та їхні батьки дали інформовану згоду на участь у дослідженні та використання отриманих даних. До дослідження залучено 58 доношених дітей, що народилися зі ЗВУР (16 дівчат, 42 хлопчика). Вік хворих склав від 3 до 11, 6 років ( $7,63 \pm 0,32$ ). Серед них 25 дітей мали спонтанне зростання (1 група), а 33 дитини – відставання у рості без соматотропної недостатності (2 група). Критерії включення до дослідження були наступними:

- 1) довжина тіла при народженні менше мінус 2 стандартних відхилень (SDS) для гестаційного віку;
- 2) відставання у рості менше мінус 2 SDS (для групи з низькорослістю);
- 3) швидкість росту менше нуля SDS (для групи з низькорослістю);

4) пік викиду гормону росту під час провокаційного тесту з клонідином більше 10 нг/мл (для виключення соматотропної недостатності);

5) стадія статевого розвитку допубертатна, яка визначається як 1 стадія за Tanner;

6) неускладнений неонатальний період, без ознак важкої асфіксії (яка визначається, як Апгар нижче 3).

Діти з метаболічними порушеннями, хромосомними дефектами, синдромами, що призводять до низькорослості були виключені, за винятком синдрому Рассела-Сільвера.

Всі діти з відставанням у рості отримували препарати рГР в дозі 0,033 мг/кг/добу, який вводили щоденно підшкірно перед сном. Кожні три місяці проводили корекцію дози рГР відповідно до маси тіла (МТ) пацієнтів. Вимірювання росту, МТ, індексу маси тіла (ІМТ) проводили перед початком та через 6 і 12 місяців лікування рГР. Ріст, МТ та ІМТ були виражені як показники SD відповідно до статі та віку. Рівні  $fT_4$  і ТТГ в плазмі крові визначали в акредитованих лабораторіях ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Референтні значення для ТТГ становили 0,7–4,2 мОд/л ( $\pm 2$  SD), для  $fT_4$  – 11,8–26,2 пмоль/л ( $\pm 2$  SD). Рівні ІФР-1 в плазмі крові визначали імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів IRMA IGF-1 (Immunotech kit, Czech Republic). Рівні ІФР-1 також були виражені як SDS відповідно до віку та статі, використовуючи контрольні значення для здорових дітей з нормальним фізичним розвитком.

Для порівняння результатів, виражених як SDS, до 0 SDS (медіанне значення для вікових норм) використовували одновибірковий критерій Стьюдента. Для порівняння фонових даних показників в групах використовували параметричний критерій Стьюдента. Клінічні результати представлені як середні (SD). Зв'язок показників оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана ( $r$ ). Для оцінки зв'язків між характеристиками фізичного розвитку при народженні та рівнями  $fT_4$  і ТТГ до початку лікування рГР був використаний лінійний регресійний аналіз. Статистичне значення визначали як  $p < 0,05$ . Базу даних сформовано в програмі Excel 2010. Статистична обробка отриманих результатів опрацьовувалася з використанням пакету програм Statistica 6.1.

### 5. Результати дослідження

Встановлено, що діти зі спонтанним зростанням (1 група) мали більшу довжину тіла при народженні (46,04 $\pm$ 0,61 см проти 44,9 $\pm$ 1,1 см,  $p < 0,05$ ) і фактичний ІМТ (17,5 $\pm$ 2,5 кг/м<sup>2</sup> проти 14,7 $\pm$ 1,83 кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ) в порівнянні з дітьми 2 групи. Вірогідної різниці між МТ дітей обох груп при народженні не виявлено (2,4 $\pm$ 0,32 кг проти 2,2 $\pm$ 0,24 кг,  $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Рівень ТТГ в плазмі крові у дітей обох груп знаходився в межах норми, однак показник у дітей 2 групи перевищував показник у дітей 1 групи (2,57 $\pm$ 1,34 мОд/л проти 1,9 $\pm$ 0,7 мОд/л,  $p < 0,05$ ). Рівень ТТГ у 6,0 % дітей 2 групи та у 4 % дітей 1 групи пе-

ревищував нормальний діапазон ( $> 2$  SDS) та становив від 6,4 мОд/л до 7,6 мОд/л. Зниження рівню ТТГ ( $< -2$  SDS) спостерігався у 3 % пацієнтів 2 групи та 4 % – 1 групи. У пацієнтів обох груп SDS  $fT_4$  знаходилось в межах відповідних вікових норм, однак діти зі спонтанним зростанням мали значення SDS  $fT_4$  ближче до верхньої межі норми.

Таблиця 1

Ауксологічні та гормональні показники дітей зі спонтанним зростанням та дітей без «стрибка» росту

	1 група (n=25), M $\pm$ SD	2 група (n=33), M $\pm$ SD
Вік, роки	8,2 $\pm$ 2,5 <sup>1</sup>	7,06 $\pm$ 2,75
Стадія Таннер	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,5 $\pm$ 2,5	14,77 $\pm$ 1,83 <sup>1</sup>
Довжина при народженні, см	45,96 $\pm$ 0,37 <sup>2</sup>	44,9 $\pm$ 1,1 <sup>2</sup>
Довжина при народженні, SDS	-2,0 $\pm$ 0,28 <sup>2</sup>	-2,57 $\pm$ 0,53 <sup>2</sup>
Маса тіла при народженні, кг	2,4 $\pm$ 0,32 <sup>2</sup>	2,2 $\pm$ 0,24 <sup>2</sup>
Маса тіла при народженні, SDS	-1,85 $\pm$ 0,78 <sup>2</sup>	-2,14 $\pm$ 0,83 <sup>2</sup>
Ріст, SDS	-0,28 $\pm$ 1,5 <sup>1,2</sup>	-2,5 $\pm$ 0,9 <sup>2</sup>
Маса тіла, SDS	-0,9 $\pm$ 1,1 <sup>1,2</sup>	-1,93 $\pm$ 1,03 <sup>2</sup>
ТТГ, мОд/л	1,9 $\pm$ 0,7	2,57 $\pm$ 1,34
ТТГ, SDS	-0,1 $\pm$ 0,9 <sup>2</sup>	0,18 $\pm$ 1,04
$fT_4$ , пмоль/л	18,5 $\pm$ 2,3 <sup>1</sup>	16,2 $\pm$ 1,7
$fT_4$ , SDS	-0,1 $\pm$ 0,9 <sup>1</sup>	-0,24 $\pm$ 0,88

Примітки: показники виражені, як середні (SDS);

різниця між групою дітей із «стрибком» росту і без нього: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$ ;

порівняння з 0 SDS (середнє для віку і статі): <sup>2</sup> –  $p < 0,05$

Таблиця 2

Антропометричні показники, рівні тиреоїдних гормонів та ІФР-1 в динаміці лікування рГР у дітей з ЗВУР без спонтанного зростання (M $\pm$ SD)

	До лікування рГР	Через 6 місяців лікування рГР	Через 12 місяців ліку- вання рГР
ТТГ, мОд/л	2,57 $\pm$ 1,34	2,58 $\pm$ 1,3 <sup>1</sup>	2,45 $\pm$ 1,2 <sup>1</sup>
ТТГ, SDS	0,18 $\pm$ 1,04	0,21 $\pm$ 1,05 <sup>1,3</sup>	0,15 $\pm$ 1,01 <sup>1,3</sup>
$fT_4$ , пмоль/л	16,2 $\pm$ 1,7	15,3 $\pm$ 1,5 <sup>1</sup>	15,5 $\pm$ 1,43 <sup>1</sup>
$fT_4$ , SDS	-0,24 $\pm$ 0,88 <sup>3</sup>	-0,6 $\pm$ 0,87 <sup>1,3</sup>	-0,62 $\pm$ 0,84 <sup>1,3</sup>
ІФР-1, SDS	0,1 $\pm$ 0,96 <sup>3</sup>	0,67 $\pm$ 0,84 <sup>1,3</sup>	0,7 $\pm$ 0,91 <sup>1,3</sup>
Ріст, SDS	-2,5 $\pm$ 0,9 <sup>1,2,3</sup>	-2,0 $\pm$ 0,91 <sup>1,2,3</sup>	-1,95 $\pm$ 0,8 <sup>1,2</sup>
Маса тіла, SDS	-1,9 $\pm$ 0,74 <sup>1,2,3</sup>	-1,4 $\pm$ 0,56 <sup>1,2,3</sup>	-1,5 $\pm$ 0,5 <sup>1,2</sup>

Примітки: порівняння з фоновими показниками: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$ ;

порівняння з попереднім візитом: <sup>2</sup> –  $p < 0,05$ ;

порівняння з 0 SDS (середнє для віку): <sup>3</sup> –  $p < 0,05$

Терапію рГР отримували пацієнти з ЗВУР, які не мали спонтанного зростання та відставали в рості

$\geq -2,5$  SDS. Протягом перших 6 місяців лікування рГР рівень SDS  $fT_4$  суттєво знижувався і залишався в подальшому на тому ж рівні (табл. 2). Середній рівень SDS ТТГ не змінювався під час лікування. Не виявлено кореляційного зв'язку між змінами SDS  $fT_4$  і SDS ТТГ. Клінічних ознак гіпотиреозу не спостерігалось. Не встановлено кореляційного зв'язку між фоновим рівнем SDS  $fT_4$  та SDS ТТГ і SDS росту, SDS ІМТ, SDS ІФР-1. Не виявлено кореляційного зв'язку між SDS росту та SDS  $fT_4$  і SDS ТТГ через 6 місяців лікування рГР. Однак, SDS  $fT_4$  слабо корелює з SDS ІФР-1 ( $r=-0,22$ ;  $p=0,009$ ) через 12 міс. лікування.

Не встановлено тісного взаємозв'язку між рівнем ТТГ в плазмі крові та антропометричними показниками при народженні.

### 6. Обговорення результатів дослідження

Стойка низькорослість вважається найбільш частим ускладненням при народженні дитини з внутрішньоутробною затримкою в рості – майже 15 % таких дітей мають низький дорослий зріст [12]. В більшості випадків діагноз встановлюється якщо присутні додаткові антенатальні та постнатальні характеристики. Серед 30,461 новонароджених було ідентифіковано 3437 (11,3 %) осіб як такі, що мають ЗВУР [13]. Можна припустити, що таких дітей насправді більше, значна частина з яких потребують лікування рГР. Головним чином вивчали вплив терапії рГР на швидкість росту, масу тіла, рівень глюкози, ліпідний обмін, рівні ІФР-1, стан мінеральної щільності кісток [14, 15].

Дослідження авторів є першим в Україні, яке присвячено вивченню рівнів ТТГ та  $fT_4$  до призначення рГР та впливу тривалої (12 місяців) рГР терапії на ці показники у доношених дітей зі ЗВУР.

Встановлено, що маса та довжина тіла доношеного новонародженого з ознаками ЗВУР незалежно від наявності спонтанного зростання не впливали на рівні ТТГ та вільного тироксину в плазмі крові. Кореляційний зв'язок відсутній між довжиною дитини при народженні та рівнем ТТГ (як нормальним, так і високим).

Раніше вчені (дослідники) виявили кореляційний зв'язок між ТТГ і гестаційним віком у 117 дітей зі ЗВУР, при чому рівні ТТГ були значно вищі у недоношених дітей [16]. В дослідженні [17] не було виявлено істотної різниці в рівнях  $fT_4$  і ТТГ у 82 дітей зі ЗВУР та 53 здорових дітей, які народились з нормальними масою та довжиною для гестаційного віку [17], тоді як в дослідженні [18] були виявлені значно вищі рівні ТТГ у 40 дітей зі ЗВУР у порівнянні з 35 здоровими

дітьми [18]. В той же час, в дослідженні [7] не було встановлено суттєвої різниці в рівнях ТТГ у дітей зі ЗВУР (як доношених, так і народжених передчасно) [7], що співпадає з результатами роботи авторів.

У значній частині хворих зі ЗВУР низькорослість супроводжується різким зниженням соматотропної функції гіпофізу, що потребує призначення препаратів рекомбінантного гормону росту. Визначення схеми ефективної терапії хворих з затримкою внутрішньоутробного розвитку залежить від форми низькорослості і стану соматотропної та тиреотропної функцій гіпофізу пацієнтів [19].

Тимчасове зниження рівня  $fT_4$  без зміни рівня ТТГ на тлі лікування рГР було відмічено у дітей та дорослих з соматотропною недостатністю, дівчат з синдромом Шерешевського-Тернера [20]. Аналогічні результати були отримані і в дослідженні авторів у доношених дітей зі ЗВУР без спонтанного зростання.

Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що до початку терапії рГР діти 2 групи не мали змін рівнів ТТГ та  $fT_4$ , на тлі терапії через 6 та 12 міс рівні ТТГ не змінюються, а рівні  $fT_4$  через 6 міс вірогідно знижувались та залишалися стабільними через 12 місяців. Ознак клінічного гіпотиреозу не спостерігалось. Швидкість росту залишалася незмінною протягом всього терміну лікування.

Враховуючи отримані результати, моніторинг доношених дітей зі ЗВУР та за відсутності спонтанного зростання доцільно проводити 1 раз на рік з визначенням рівнів ТТГ та  $fT_4$  в плазмі крові.

### 7. Висновки

1. У переважній більшості доношених дітей з внутрішньоутробною затримкою в рості рівні ТТГ та вільного тироксину знаходяться в межах нормальних значень. Підвищений рівень ТТГ спостерігався у 4 % дітей зі спонтанним зростанням та у 6 % дітей з відставанням в рості; зниження рівню ТТГ встановлено у 4 % дітей зі спонтанним зростанням та у 3 % дітей з відставанням в рості. Показники довжини і маси тіла при народженні не мали кореляції з рівнем ТТГ.

2. Протягом першого року лікування рГР відбувається вірогідне зниження рівня  $fT_4$  в плазмі крові без компенсаторного збільшення рівня ТТГ. Зміна рівня  $fT_4$  не впливала на швидкість росту. Ознак клінічного гіпотиреозу не спостерігалось.

3. Моніторинг рівнів ТТГ та  $fT_4$  на тлі лікування рГР у доношених дітей зі ЗВУР з затримкою росту без соматотропної недостатності доцільно проводити один раз на рік.

### Література

1. Ortiga-Carvalho, T. M. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis [Text] / T. M. Ortiga-Carvalho, M. I. Chiamolera, C. C. Pazos-Moura, F. E. Wondisford // *Comprehensive Physiology*. – 2016. – Vol. 13, Issue 6. – P. 1387–1428. doi: 10.1002/cphy.c150027
2. Hulbert, A. J. Thyroid hormones and their effects: a new perspective [Text] / A. J. Hulbert // *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*. – 2000. – Vol. 75, Issue 4. – P. 519–631.
3. Bloise, F. F. Role of thyroid hormone in skeletal muscle physiology [Text] / F. F. Bloise, A. Cordeiro, T. Ortiga-Carvalho // *Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 235, Issue 3. – P. 223–235. doi: 10.1530/joe-16-0611

4. Forhead, A. J. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation [Text] / A. J. Forhead, A. L. Fowden // Journal of Endocrinology. – 2014. – Vol. 221, Issue 3. – P. 87–103. doi: 10.1530/joe-14-0025
5. De Kort, S. W. K. Thyroid function in short children born small-for-gestational age (SGA) before and during GH treatment [Text] / S. W. K. De Kort, R. H. Willemsen, D. C. M. van der Kaay, M. van Dijk, T. J. Visser, A. C. S. Hokken-Koelega // Clinical Endocrinology. – 2008. – Vol. 69, Issue 2. – P. 318–322. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03195.x
6. Karlberg, J. Growth in Full- Term Small-for-Gestational-Age Infants: From Birth to Final Height [Text] / J. Karlberg, K. Albertsson-Wikland // Pediatric Research. – 1995. – Vol. 38, Issue 5. – P. 733–739. doi: 10.1203/00006450-199511000-00017
7. Radetti, G. Prematurity May Be a Risk Factor for Thyroid Dysfunction in Childhood [Text] / G. Radetti, A. Fanolla, L. Pappalardo, E. Gottardi // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – Vol. 92, Issue 1. – P. 155–159. doi: 10.1210/jc.2006-1219
8. Albertsson-Wikland, K. Children Born Small-for-Gestational Age: Postnatal Growth and Hormonal Status [Text] / K. Albertsson-Wikland, M. Boguszewski, J. Karlberg // Hormone Research. – 1998. – Vol. 49. – P. 7–13. doi: 10.1159/000053080
9. Seminara, S. Changes of Thyroid Function During Long-term hGH Therapy in GHD Children. A Possible Relationship with Catch-up Growth? [Text] / S. Seminara, S. Stagi, L. Candura, M. Scrivano, L. Lenzi, L. Nanni et. al. // Hormone and Metabolic Research. – 2005. – Vol. 37, Issue 12. – P. 751–756. doi: 10.1055/s-2005-921104
10. Guemes Hidalgo, M. Response to 3 years of growth hormone therapy in small for gestational age children: clinical, hormonal and metabolic parameters [Text] / M. Guemes Hidalgo, N. Fernandez de Larrea Baz, M. Munoz Calvo et. al. // Anales de Pediatria. – 2013. – Vol. 78, Issue 5. – P. 288–296. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.08.010
11. Keskin, M. Effects of 1-year growth hormone replacement therapy on thyroid volume and function of the children and adolescents with idiopathic growth hormone deficiency [Text] / M. Keskin, E. Bayramoglu, Z. Aycan // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2017. – Vol. 30, Issue 11. – P. 1187–1190. doi: 10.1515/jpem-2017-0210
12. Labarta, J. Growth and growth hormone treatment in short stature children born small for gestational age [Text] / J. Labarta, J. Ruiz, I. Molina, A. De Arriba, E. Mayayo, A. F. Longas // Pediatric Endocrinology Reviews. – 2009. – Vol. 6, Issue 3. – P. 350–357.
13. Krishnamurthy, M. B. Screening investigations in small-for-gestational-age near-term and term infants [Text] / M. B. Krishnamurthy, A. Popiel, A. Malhotra // European Journal of Pediatrics. – 2017. – Vol. 176, Issue 12. – P. 1707–1712. doi: 10.1007/s00431-017-3031-8
14. Van der Steen, M. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age [Text] / M. Van der Steen, A. C. S. Hokken-Koelega // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2016. – Vol. 45, Issue 2. – P. 283–294. doi: 10.1016/j.ecl.2016.01.008
15. Smeets, C. C. J. Bone Mineral Density After Cessation of GH Treatment in Young Adults Born SGA: A 5-Year Longitudinal Study [Text] / C. C. J. Smeets, M. van der Steen, J. S. Renes, A. C. S. Hokken-Koelega // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017. – Vol. 102, Issue 9. – P. 3508–3516. doi: 10.1210/jc.2017-00269
16. Franco, B. Thyroid function in small for gestational age newborns: a review [Text] / B. Franco, F. Laura, N. Sara, G. Salvatore // Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. – 2013. – Vol. 5, Issue 1. – P. 2–7. doi: 10.4274/jcrpe.846
17. Cianfarani, S. Hormonal Regulation of Postnatal Growth in Children Born Small for Gestational Age [Text] / S. Cianfarani, C. Ladaki, C. Geremia // Hormone Research in Paediatrics. – 2006. – Vol. 65, Issue 3. – P. 70–74. doi: 10.1159/000091509
18. De Zegher, F. Endocrinology of Small-for-Gestational-Age Children: Recent Advances [Text] / F. De Zegher // Hormone Research in Paediatrics. – 2004. – Vol. 62, Issue 3. – P. 141–142. doi: 10.1159/000080516
19. Большова, Е. В. Особенности клинического и гормонального статуса детей и подростков с задержкой внутриутробного развития [Текст] / Е. В. Большова, Н. А. Спринчук, Н. Н. Музь и др. // Педиатрия. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (9). – С. 79–87.
20. Agha, A. Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients [Text] / A. Agha, D. Walker, L. Perry, W. M. Drake, S. L. Chew, P. J. Jenkins et. al. // Clinical Endocrinology. – 2007. – Vol. 66. – P. 72–77. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02688.x

*Дата надходження рукопису 14.09.2017*

**Музь Наталія Миколаївна**, лікар, відділення дитячої ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114

**Большова Олена Василівна**, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення, відділення дитячої ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114  
E-mail: evbolshova@gmail.com