

MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TỐC ĐỘ TĂNG CHIỀU CAO KHI ĐIỀU TRỊ BẰNG HORMONE TĂNG TRƯỞNG Ở TRẺ NHỎ SO VỚI TUỔI THAI

Cần Thị Bích Ngọc✉, Đặng Thị Thanh Huyền, Vũ Chí Dũng

Nguyễn Ngọc Khánh, Bùi Phương Thảo

Bệnh viện Nhi Trung ương

Liệu pháp hormone tăng trưởng (GH) đã được chỉ định cho trẻ nhỏ so với tuổi thai (SGA) không bắt kịp tăng trưởng và cho thấy có hiệu quả. Tuy nhiên, đáp ứng tăng trưởng, cả ngắn hạn và dài hạn, đối với điều trị GH ở bệnh nhân SGA là không đồng nhất do ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố. Chúng tôi nghiên cứu 43 trẻ được chẩn đoán chậm tăng trưởng do SGA được điều trị GH trong ít nhất 12 tháng. Trẻ được thăm khám lâm sàng, đánh giá cân nặng, chiều cao tại các thời điểm bắt đầu điều trị và sau mỗi năm điều trị. Kết quả cải thiện chiều cao sẽ được đánh giá theo tuổi thai, tuổi thực, tuổi xương, chiều cao và nồng độ IGF1 khi bắt đầu điều trị. Kết quả thu được gồm 43 trẻ (14 trẻ đẻ non, 29 trẻ đẻ đủ tháng), nhóm 2 - 4 tuổi chiếm 39,5%, 5 - 8 tuổi 37,2%, 9 - 16 tuổi 23,3%. Cải thiện Z-score chiều cao: sau 1 năm điều trị ở các nhóm 2 - 4 tuổi, 5 - 8 tuổi và 9 - 16 tuổi có trung vị là 1,03SD, 0,64SD và 0,5SD, tương ứng; ở trẻ đẻ non và trẻ đủ tháng là 0,92SD và 0,64SD, tương ứng. Có mối liên quan tuyến tính giữa tuổi thực và tuổi xương cũng như chiều cao khi bắt đầu điều trị với sự thay đổi chiều cao sau 1 năm. Tuổi thực và tuổi xương khi bắt đầu điều trị càng nhỏ, tốc độ thay đổi chiều cao sau 1 năm càng nhanh, chiều cao khi bắt đầu điều trị càng thấp sự thay đổi chiều cao sau điều trị càng rõ rệt. Không có mối liên quan giữa tuổi thai và nồng độ IGF1 khi chẩn đoán với sự thay đổi chiều cao. Chỉ định GH cho trẻ chậm tăng trưởng do SGA càng sớm thì hiệu quả cải thiện chiều cao càng tốt.

Từ khóa: Điều trị GH ở trẻ nhỏ so với tuổi thai, yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị GH, Nhỏ so với tuổi thai và điều trị GH.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trẻ sinh ra nhỏ so với tuổi thai (Small for gestational age - SGA) là trẻ có cân nặng khi sinh và/ hoặc chiều dài khi sinh thấp hơn ít nhất 2 độ lệch chuẩn so với mức trung bình của quần thể cùng tuổi thai, giới và chủng tộc.¹ Nhỏ so với tuổi thai sẽ ảnh hưởng đến tăng trưởng của trẻ và chiều cao khi trưởng thành. Khoảng 80% - 85% trẻ SGA sinh ra sẽ có tốc độ tăng trưởng bắt kịp nhanh chóng trong 12 tháng đầu đời, trong khi 10 - 15% số trẻ không bắt

kịp tốc độ tăng trưởng lúc 2 tuổi, vẫn tiếp tục chậm phát triển trong thời kì thơ ấu và trở thành những người trưởng thành thấp lùn.²

Việc sử dụng hormone tăng trưởng (GH) ở trẻ SGA đã được nghiên cứu trong gần 50 năm qua. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh liệu pháp GH có hiệu quả và an toàn trong việc cải thiện chiều cao ở trẻ SGA. Năm 2001, GH đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê chuẩn sử dụng cho trẻ SGA sinh ra không bắt kịp đà tăng trưởng sau 2 tuổi, sau đó được cơ quan đánh giá dược phẩm Châu Âu phê chuẩn năm 2003.¹

Việc điều trị bằng GH và hiệu quả cải thiện chiều cao có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tuổi bắt đầu điều trị, mức độ chậm chiều

Tác giả liên hệ: Cần Thị Bích Ngọc

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: ngocctb@nhp.org.vn

Ngày nhận: 19/12/2022

Ngày được chấp nhận: 30/01/2023

cao và tuổi xương khi điều trị.³

Tại Việt Nam, GH đã được chỉ định để điều trị cho trẻ SGA từ năm 2003.⁴ Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá về các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị GH ở trẻ SGA. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá mối liên quan giữa tuổi bắt đầu điều trị, mức độ chậm chiều cao, tuổi xương và nồng độ IGF1 đến tốc độ tăng trưởng ở trẻ SGA khi điều trị bằng GH.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Đối tượng gồm 43 trẻ được chẩn đoán chậm tăng trưởng do hậu quả của cân nặng lúc sinh nhỏ so với tuổi thai được điều trị, theo dõi bằng liệu pháp bổ sung hormone tăng trưởng (GH) tại Trung tâm Nội tiết, Chuyển hóa, Di truyền và Liệu pháp phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2016 đến tháng 05/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Trẻ từ 2 tuổi trở lên.

Có cân nặng và/ hoặc chiều dài lúc sinh nhỏ dưới 10 bách phân vị theo tuổi thai hoặc thấp hơn ít nhất 2 độ lệch chuẩn (SD) so với mức trung bình của quần thể cùng tuổi thai, giới, sử dụng biểu đồ tăng trưởng của Fenton 2013.⁵

Có chiều cao dưới - 2SD so với quần thể tham khảo cùng tuổi, cùng giới, sử dụng biểu đồ tăng trưởng của WHO năm 2007.⁶

Được điều trị bằng GH với liều 35 đến 70 mcg/kg/ngày tiêm dưới da, hằng ngày vào buổi tối trước khi đi ngủ.

Có thời gian điều GH trị từ đủ 12 tháng trở lên.

Gia đình trẻ đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp trẻ có tiền sử chậm phát triển trong tử cung (IUGR).

Chậm phát triển chiều cao do các nguyên

nhân khác như: Hội chứng Turner, hội chứng Prader Willi, suy thận mạn, suy dinh dưỡng, hội chứng Noonan, đột biến gen SHOX trên nhiễm sắc thể X, chậm phát triển chiều cao không rõ nguyên nhân, lùn thể tạng.

2. Phương pháp

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả một loạt các ca bệnh. Những thông tin về tiền sử thai nghén, tiền sử phát triển của thai, cân nặng và hoặc chiều dài lúc sinh, quá trình phát triển thể chất của trẻ được thu thập. Trẻ được thăm khám lâm sàng, đánh giá cân nặng, chiều cao tại các thời điểm bắt đầu điều trị và sau mỗi năm điều trị. Kết quả cải thiện chiều cao sẽ được đánh giá theo tuổi, tuổi xương, nồng độ IGF1, chiều cao khi bắt đầu điều trị, tiền sử tuổi thai và sự tuân thủ điều trị.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ mô tả, không can thiệp, đã được Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh của Bệnh viện Nhi Trung ương phê duyệt số 1406/BVNTU'-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Tiền sử sản khoa

Tuổi thai trung bình là $37,27 \pm 3,05$ tuần, trẻ đẻ non nhất có tuổi thai 28 tuần.

Đẻ non: 14/43 (32,6%), đủ tháng 29/43 (67,4%).

Tuổi bắt đầu điều trị

Tuổi trung bình bắt đầu điều trị là $5,94 \pm 3,04$ tuổi. Tuổi nhỏ nhất là 2 tuổi, lớn nhất là 12 tuổi.

Nhóm 2 - 4 tuổi: 39,5%, nhóm 5 - 8 tuổi: 37,2%; nhóm 9 - 16 tuổi: 23,3%.

Chiều cao, cân nặng tại thời điểm bắt đầu điều trị

- Chiều cao: $-3,54 \pm 1,1$ SD (nhỏ nhất là $-6,0$ SD, lớn nhất là $-1,74$ SD).

- Cân nặng: $-3,39 \pm 1,9$ SD (nhỏ nhất là $-6,57$ SD, lớn nhất $0,85$ SD).

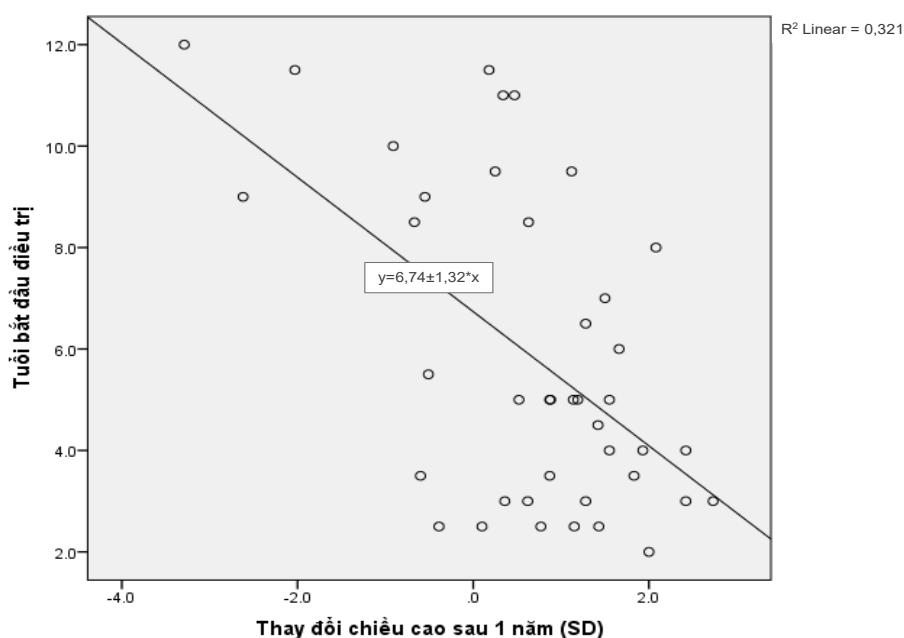
2. Một số yếu tố liên quan đến sự thay đổi chiều cao trong quá trình điều trị

Mối liên quan giữa tuổi bắt đầu điều trị và sự thay đổi chiều cao

Bảng 1. Mối liên quan giữa tuổi bắt đầu điều trị với sự thay đổi chiều cao

Nhóm tuổi	2 - 4 tuổi	5 - 8 tuổi	9 - 16 tuổi	p
	n = 17	n = 16	n = 10	
Δ HAZ (SD)	Trung vị (min-max)	Trung vị (min-max)	Trung vị (min-max)	
Sau 1 năm	1,03 (-0,37 - 1,68)	0,64 (0,1 - 1,76)	0,5 (-0,43 - 1)	0,02

Trẻ ở nhóm tuổi điều trị sớm từ 2 - 4 tuổi có sự thay đổi chiều cao sau 1 năm điều trị tốt hơn so với nhóm điều trị muộn hơn



Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa tuổi bắt đầu điều trị và sự thay đổi chiều cao sau 1 năm điều trị

Có mối liên quan nghịch biến giữa tuổi bắt đầu điều trị và sự thay đổi chiều cao sau 1 năm điều trị, $r = -0,566$, $p < 0,05$. Tuổi bắt đầu điều trị càng sớm, tốc độ thay đổi chiều cao sau 1 năm

điều trị càng cao.

Mối liên quan giữa tuổi thai và sự thay đổi chiều cao

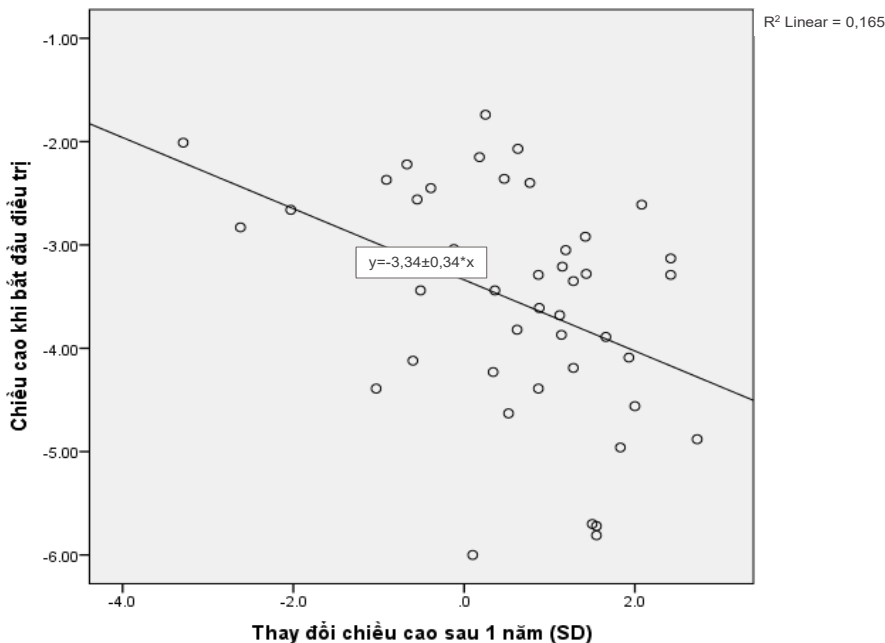
Bảng 2. Mối liên quan giữa tuổi thai lúc sinh với sự thay đổi chiều cao

Tuổi thai	Đẻ non (n = 14)	Đủ tháng (n = 29)	p
	Trung vị (min-max)	Trung vị (min-max)	
Sau 1 năm	0,92 (0,1 - 1,5)	0,64 (-0,43 - 1,76)	0,243

Tốc độ thay đổi chiều cao ở nhóm trẻ có tiền sử đẻ non cao hơn tốc độ thay đổi chiều cao của nhóm trẻ có tiền sử đẻ đủ tháng tuy nhiên

sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

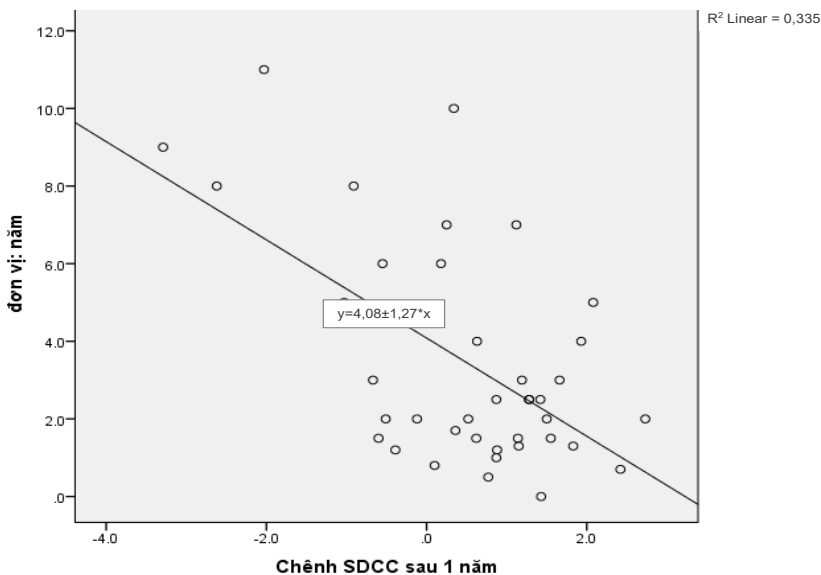
Mối liên quan giữa chiều cao lúc bắt đầu điều trị và sự thay đổi chiều cao



Biểu đồ 2. Mối liên quan giữa chiều cao lúc bắt đầu điều trị và sự thay đổi chiều cao

Trẻ có chiều cao tại thời điểm bắt đầu điều trị càng thấp có tốc độ thay đổi chiều cao sau điều trị càng lớn. $r = 0,41$, $p < 0,05$.

Mối liên quan giữa tuổi xương bắt đầu điều trị và sự thay đổi chiều cao

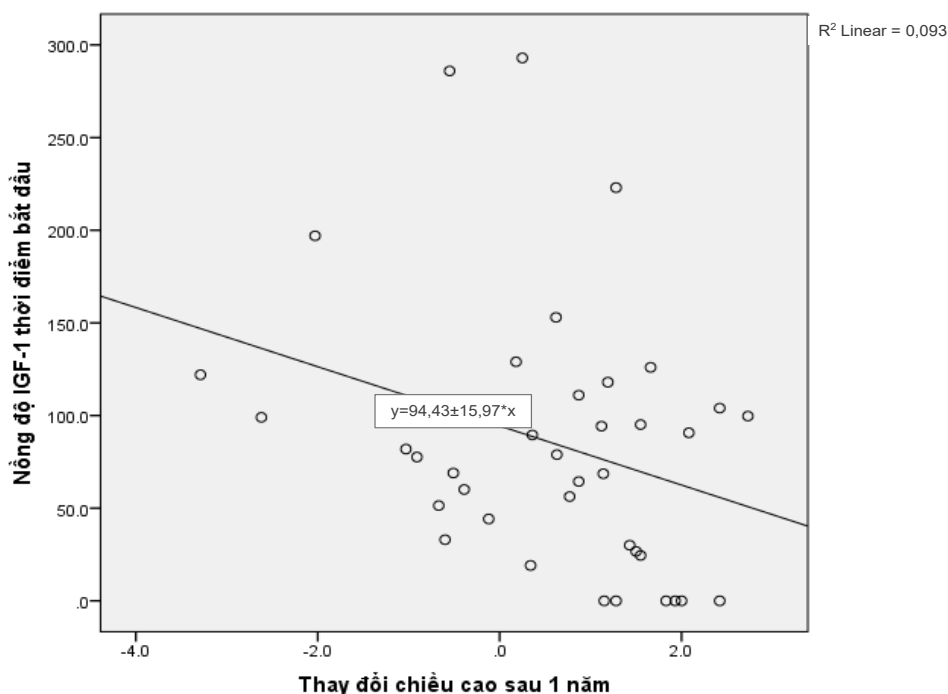


Biểu đồ 3. Mối liên quan giữa tuổi xương thời điểm bắt đầu và sự thay đổi chiều cao sau 1 năm

Có mối liên quan tuyến tính giữa tuổi xương tại thời điểm bắt đầu điều trị và sự thay đổi chiều cao sau 1 năm điều trị. Tuổi xương tại thời điểm bắt đầu điều trị càng thấp thì tốc độ

thay đổi chiều cao càng lớn.

Mối liên quan giữa nồng độ IGF-1 và sự thay đổi chiều cao



Biểu đồ 4. Tương quan giữa nồng độ IGF-1 thời điểm bắt đầu điều trị và sự thay đổi chiều cao sau điều trị

Không có mối liên quan tuyến tính giữa nồng độ IGF-1 tại thời điểm bắt đầu điều trị và sự thay đổi chiều cao sau điều trị $p = 0,066$.

3. Một số tác dụng phụ khi điều trị GH

Các tác dụng phụ hay gặp là: tăng glucose máu 5/43, phản ứng tại nơi tiêm 4/43, vẹo cột sống 3/43, đau đầu 2/43, nôn 1/43.

IV. BÀN LUẬN

Trong số 43 trẻ SGA được nghiên cứu, tuổi trung bình bắt đầu điều trị là $5,94 \pm 3,04$ tuổi (nhỏ nhất là 2 tuổi và lớn nhất là 12 tuổi). Tuổi bắt đầu điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi sớm hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Adler năm 2000 là $10 \pm 2,4$ tuổi đối với trẻ gái và $9,6 \pm 3,4$ tuổi đối với trẻ trai; Wietske Ester năm

2007 là $6,81 \pm 2,29$ tuổi nhưng muộn hơn so với nghiên cứu của Chang năm 2021 là $5,54 \pm 1,73$ tuổi.^{3,7,8} Trong những năm gần đây, trẻ có tiền sử SGA bị chậm phát triển chiều cao ngày càng được điều trị sớm hơn. Điều này có được là do sự phát triển của kinh tế - xã hội, nhận thức và nhu cầu chăm sóc sức khỏe trẻ em được cải thiện rõ; công tác đào tạo cho nhân viên y tế cũng như công tác tuyên truyền giáo dục và phổ biến sức khỏe cho cộng đồng được triển khai rộng rãi hơn.

Những trẻ có chiều cao tại thời điểm bắt đầu điều trị càng thấp có tốc độ thay đổi chiều cao sau điều trị càng lớn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Mối liên quan này cũng đã từng được đề cập đến trong nghiên cứu của de Zegher và

cộng sự khi nhận thấy trẻ thấp hơn tăng chiều cao nhiều hơn sau điều trị 6 năm.⁹

Có mối liên quan nghịch biến giữa tuổi và tuổi xương tại thời điểm bắt đầu điều trị với sự thay đổi chiều cao. Tuổi bắt đầu điều trị càng sớm, tuổi xương càng thấp thì tốc độ tăng chiều cao sau điều trị càng cao. Nhóm trẻ 2 - 4 tuổi có sự thay đổi chiều cao đạt trung vị 1,03SD trong năm đầu tiên, cao hơn nhóm tuổi từ 5 - 8 tuổi, sự thay đổi chiều cao chỉ đạt 0,64SD và cao hơn nhóm điều trị từ sau 9 tuổi chỉ đạt 0,5SD sau 1 năm điều trị.

Kết quả này của chúng tôi phù hợp với các đánh giá lâm sàng khác trên thế giới. Theo mô hình dự đoán về đáp ứng với điều trị bằng GH ở trẻ chậm phát triển chiều cao có tiền sử SGA: Phân tích dữ liệu từ KIGS, tuổi của trẻ tại thời điểm điều trị là một yếu tố quan trọng, có mức độ dự báo cao cho đáp ứng tăng trưởng chiều cao sau điều trị GH, trẻ được bắt đầu điều trị càng sớm thì hiệu quả càng cao.¹⁰ Theo Simon 2008, khi so sánh hiệu quả điều trị giữa 2 nhóm dưới 4 tuổi và từ trên 4 tuổi cho thấy nhóm trẻ nhỏ có sự tăng trưởng chiều cao tốt hơn.¹¹ Các nghiên cứu báo cáo về chiều cao trưởng thành và tổng chiều cao tăng ở trẻ SGA sau khi điều trị GH liên tục cho thấy bắt đầu điều trị GH ở độ tuổi trung bình nhỏ hơn cho kết quả tăng trưởng tốt hơn.

Gần đây, Chang và cộng sự cũng đã phân tích và đưa ra các yếu tố tương quan có ý nghĩa với đáp ứng điều trị GH ở trẻ SGA không bắt kịp tăng trưởng, trong đó bao gồm 2 yếu tố có tương quan nghịch là tuổi bệnh nhân ($r = -0,343$, $p = 0,047$) và tuổi xương tại thời điểm bắt đầu điều trị ($r = -0,341$, $p = 0,049$).³

Một nghiên cứu về mối liên quan giữa mức độ chậm tuổi xương và đáp ứng điều trị tại Bệnh viện Nhi đồng Đại học Quốc gia Kyungpook, Hàn Quốc cho thấy chỉ số chiều cao tăng đáng kể ở nhóm có tuổi xương chậm > 2 năm sau

6 tháng điều trị GH ($-2,50 \pm 0,61$ so với $-1,87 \pm 0,82$, $p = 0,037$) và 12 tháng điều trị ($-2,27 \pm 0,70$ so với $-1,63 \pm 0,65$, $p = 0,002$).¹²

Trong nghiên cứu của Adler, nồng độ IGF-1 khi bắt đầu điều trị được cho là có tương quan nghịch với chiều cao cuối cùng sau điều trị.⁷ Beisti Ortego và cộng sự cũng nhận thấy mối tương quan này khi nhận thấy một trong số các yếu tố liên quan đến đáp ứng tăng trưởng chiều cao tốt hơn là nồng độ IGF-1 thấp hơn ở thời điểm bắt đầu ($r = -0,45$, $p < 0,001$).¹³

Trong nghiên cứu này, khi phân tích mối liên quan giữa nồng độ IGF-1 và sự thay đổi chiều cao, chúng tôi nhận thấy, không có mối liên quan tuyến tính giữa nồng độ IGF-1 tại thời điểm bắt đầu điều trị và sự thay đổi chiều cao sau điều trị. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn.

V. KẾT LUẬN

Chỉ định điều trị GH cho trẻ chậm tăng trưởng do hậu quả của nhỏ so với tuổi thai càng sớm thì hiệu quả cải thiện chiều cao càng tốt. Tuổi xương, tuổi bắt đầu điều trị và chiều cao thời điểm bắt đầu điều trị có mối tương quan nghịch biến với tốc độ tăng trưởng chiều cao trong năm đầu.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Cần theo dõi sát sự tăng trưởng của các trẻ sinh ra nhỏ so với tuổi thai và chỉ định điều trị GH khi trẻ không bắt kịp đà tăng trưởng ở độ tuổi lớn hơn hoặc bằng 2 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P. Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.

2007;92(3):804-810. doi: 10.1210/jc.2006-2017.

2. Hokken-Koelega ACS, De Ridder MAJ, Lemmen RJ. Children Born Small for Gestational Age: Do They Catch Up? *Pediatr Res.* 1995;38(2):267-271. doi: 10.1203/00006450-199508000-00022.

3. Kum CD, Rho JG, Park HK, et al. Factors influencing growth hormone therapy effect during the prepubertal period in small for gestational age children without catch-up growth. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;26(1):31-37. doi: 10.6065/apem.2040096.048.

4. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins pediatric endocrinology society drug and therapeutics committee. *The Journal of Pediatrics.* 2003;143(4):415-421. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00246-4.

5. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.

6. WHO. Child growth standards: Length/height for age. <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/length-height-for-age>.

7. Adler E, Lambert AS, Bouvattier C, et al. Determinants of Final Height in Patients Born Small for Gestational Age Treated with Recombinant Growth Hormone. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(1-2):52-62. doi: 10.1159/000516557.

8. Ester W, Bannink E, van Dijk M, et al. Subclassification of small for gestational age children with persistent short stature:

growth patterns and response to GH treatment. *Horm Res.* 2008;69(2):89-98. doi: 10.1159/000111812.

9. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA. Growth Hormone Treatment of Short Children Born Small for Gestational Age: Growth Responses with Continuous and Discontinuous Regimens Over 6 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000;85(8):2816-2821. doi: 10.1210/jcem.85.8.6719.

10. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT. Prediction of Response to Growth Hormone Treatment in Short Children Born Small for Gestational Age: Analysis of Data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003;88(1):125-131. doi: 10.1210/jc.2002-020867.

11. Simon D, Léger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008;22(3):525-537. doi:10.1016/j.beem.2008.03.003

12. Moon JE, Ko CW. Delayed Bone Age Might Accelerate the Response to Human Growth Hormone Treatment in Small for Gestational Age Children with Short Stature. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:8454303. doi: 10.1155/2019/8454303.

13. Beisti Ortego A, Fuentetaja Rodrigo C, Ferrer Lozano M, et al. Crecimiento hasta edad adulta en una población nacida pequeña para la edad gestacional tratada con hormona de crecimiento. *Medicina Clínica.* 2020;154(8):289-294. doi: 10.1016/j.medcli.2019.06.005.

Summary

FACTORS INFLUENCING GROWTH RATE IN CHILDREN BORN SMALL FOR GESTATIONAL AGE TREATED WITH GROWTH HORMONE

Growth hormone (GH) therapy for children born small for gestational age (SGA) who have failed to catch up with growth has been shown to be effective. However, growth responsive both short-term and long-term from GH treatment in SGA patients is heterogeneous because of many factors involved. We studied 43 children with growth retardation due to SGA on GH treatment during at least 12 months. The children were evaluated clinically including their age at the beginning of receiving treatment, the degree of height delay and bone age with growth rate. The effectiveness in height improvement was evaluated depending on the gestation age, the age of started treatment, the bone age, the IGF1 level, and the height at the start of treatment. Of 43 children, 14 were born premature and 29 full-term; the age group are: 2 - 4 years old: 39.5%, 5 - 8 years old: 37.2 % and 9 - 16 years old: 23.3%. The effectiveness in height Z-score after 1 year of treatment of the 2 - 4 years old group, 5 - 8 years old group, and 9 - 16 years old groups were 1.03SD, 0.64SD, 0.5SD, respectively; the premature and full-term children were 0.92SD and 0.64SD, respectively. There was a linear relationship between age and bone age as well as height at the start of treatment with change in height after 1 year. The smaller the age and bone age at the start of treatment, the faster the rate of height change after 1 year, the lower the height at the start of treatment, the more pronounced the height change after treatment. There was no linear relationship between IGF1 or gestational age at diagnosis and height improvement. We concluded that early initiation of GH treatment improved growth outcomes.

Keywords: GH treatment in SGA children, GH treatment effects, outcomes of GH treatment, factors influencing GH treatment.