Особливості статевого дозрівання пацієнтів із синдромом біологічно неактивного гормону росту

Н. А. Спринчук

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка
НАМН України», Київ*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

ВСТУП

Період статевого дозрівання характеризується підлітковим ростовим стрибком, зумовленим збільшенням рівня статевих гормонів, які стимулюють секрецію гормону росту (ГР). Під впливом статевих гормонів середньодобова концентрація соматотропного гормону (СТГ) підвищується майже в 3 рази як під час сну, так і протягом дня з підвищенням швидкості 24-годинної секреції за рахунок зростання амплітуди імпульсів ГР. Водночас статеві гормони прискорюють процеси диференціювання кісток скелета, у результаті чого відбувається злиття епіфізарних щілин і швидко припиняється ріст. Таким чином, кінцевий зріст (КЗ) дорослої людини визначається строками початку і тривалістю пубертатного періоду [1, 2, 3].

Терміни початку і характер перебігу пубертату генетично детерміновані. У дітей у період статевого дозрівання як естрогени, так і андрогени забезпечують переважання кісткоутворення над резорбцією [4, 5]. Ростовий ефект статевих гормонів відбувається тільки за наявності ГР, саме тому в дітей із соматотропною недостатністю вступ у пубертат не супроводжується типовим для здорових дітей прискоренням темпів росту [4].

На сьогодні у вітчизняній та світовій літературі відсутні дані відносно особливостей статевого дозрівання в дітей із синдромом біологічно неактив-

ного гормону росту (СБНГР), що спонукало нас до проведення даного дослідження.

Мета роботи — вивчити стан статевого дозрівання в дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту та оцінити його вплив на прогнозований зріст пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження статевого розвитку оцінювали в дітей, у яких був підтверджений діагноз СБНГР. У дослідженні взяли участь 158 осіб, серед них 111 хлопців та 47 дівчат віком від 3 до 17 років.

Усі процедури, проведені в дослідженнях із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам установ із клінічної практики та з Гельсінською декларацією 1964 року із поправками. Пацієнти та їх батьки або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди, у яких погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури.

Оцінка ступеня статевого дозрівання в дітей із СБНГР проводилася на підставі визначення вмісту гонадотропінів та статевих гормонів: лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу (E_2) у дівчат, тестостерону загального (ТЗ) у хлопців у плазмі крові, які проводили за допомогою стандартних наборів фірми «CEA-IRE-SORIN» (Франція) радіоімунологічним методом на апараті Gamma 5500B «Beckman».

Таблиця 1

Гормональні показники статевого розвитку в плазмі крові дітей, хворих на СБНГР ($M \pm m$)

Показник	n	ЛГ, мОд/мл	ФСГ, мОд/мл	Т заг., нг/мл	Е ₂ , пмоль/л
Хлопці без статевого дозрівання (I)	89	$0,1 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,05$	$0,4 \pm 0,08$	—
Хлопці зі статевим дозріванням (II, III)	22	$3,4 \pm 0,17^*$	$5,6 \pm 0,8^*$	$1,8 \pm 0,26^*$	—
Дівчата без статевого дозрівання (I)	39	$0,1 \pm 0,005$	$3,72 \pm 0,4$	—	$8,4 \pm 0,72$
Дівчата зі статевим дозріванням (II, III)	8	$2,8 \pm 0,31^*$	$6,31 \pm 0,8^*$	—	$29,6 \pm 1,2^*$

Примітка. * $p < 0,01$ — достовірність змін показників у дітей без статевого дозрівання відносно показників на тлі статевого дозрівання у відповідних групах в залежності від статі. I, II, III — стадії статевого розвитку за Таннером.

План обов'язкового обстеження хворих складався із загального клінічного огляду, вимірювання росту за допомогою стадіометра Harpenter, вимірювання маси тіла за допомогою електронних вагів «SECA», визначення стандартного відхилення (SD) для росту, визначення швидкості росту (ШР). Також оцінювали розвиток вторинних статевих ознак за основними параметрами шкали Таннера, (1962): у хлопчиків визначали стадію розвитку геніталій та оволошіння; у дівчат — розвиток грудних залоз, оволошіння та строки появи менархе.

Цільовий зріст (ЦЗ) розраховували за формулами: для хлопців: (зріст батька + зріст матері + 13)/2 (см); для дівчат: (зріст батька + зріст матері – 13)/2 (см).

У середньому ЦЗ коливається в межах — середній зріст батьків ± 8 см.

Прогнозований зріст (ПЗ) визначався за формулою В. Бланка (1981) із використанням таблиць, де враховувався реальний та кістковий вік (КВ) пацієнта на момент його обстеження.

Оцінка КВ має надзвичайне значення для комплексної оцінки росту. Ступінь дозрівання скелету оцінювали за допомогою рентгенологічного дослідження кісток лівої кисті за міжнародними стандартами (W. W. Greulich, S. P. Pyle, 1993). Оцінювали кількість і розмір епіфізарних зон росту; послідовність їхньої появи; розмір, щільність і форму кісток; ступінь закриття епіфізарних зон росту. Для визначення ступеня відставання КВ від хронологічного віку визначали коефіцієнт осифікації (КО) — відношення рентгенологічного віку до паспортного.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували із використанням статистичних програм Microsoft Excel та застосуванням методів варіаційної статистики. Результати надано у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним критерієм Стюдента (t). Різниця в результатах вва-

жалась достовірною при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ зазначали тенденцію до достовірності. Для вивчення кореляційного зв'язку використовували метод прямої, знаходячи коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед 158 дітей (111 хлопців та 47 дівчат) із СБНГР на момент визначення діагнозу у 128 пацієнтів (81 %) ознаки статевого дозрівання були відсутні, що підтверджувалося гормональними показниками (табл. 1). Серед обстежених було 89 хлопців та 39 дівчат, їхній статевий розвиток відповідав I стадії за шкалою Таннера. Серед них 17 дітей (13,3 %) мали паспортний вік більше 12 років. За фізіологічними нормами у цих осіб повинні з'являтися ознаки статевого дозрівання, але вони були відсутніми, тобто мала місце затримка статевого розвитку (ЗСР). Кістковий вік цих пацієнтів мав відставання на 2—3 роки від паспортного.

У 30 дітей із 158 обстежених (19 %, 22 хворих — хлопці, 8 пацієнтів — дівчата) зазначали початок статевого дозрівання з відповідними достовірно підвищеними показниками гонадотропінів та статевих гормонів (табл. 1). Серед хворих, які мали ознаки пубертату, у 9 дітей статевий розвиток почався до 10 років за паспортним віком, тобто визначався як ранній. У 21 з 30 дітей із пубертатом була II стадія та 9 хворих перебували на III стадії статевого розвитку за шкалою Таннера. Дітей, які мали IV та V стадії статевого дозрівання на момент постановки діагнозу СБНГР, не було.

Рентгенологічне дослідження показало, що діти молодшого віку (до 6 років, 54 особи, група 1) мали найбільше відставання КВ, яке складало $3,8 \pm 0,6$ років у діапазоні від 3 до 5 років. у 74 дітей (віком від 7 до 12 років, група 2), у яких не було ознак початку статевого дозрівання, а їхній стан статевого розвитку можна розцінювати як допубертатний, відставання КВ від паспортного становило від 2 до

Рисунок. Відставання KB від паспортного (роки) в залежності від стану статевого дозрівання ($M \pm m$)

Примітка. * $p < 0,05$, достовірність змін між показниками групи 2 і 3 відносно групи 1.

4 років і складало $2,9 \pm 0,5$ років. У 30 хворих з активним пубертатним розвитком (група 3) KB відставав у діапазоні від 2 до 3 років із середнім показником $2,3 \pm 0,08$ років (рисунок). При проведенні кореляційного аналізу залежності затримки KB від паспортного віку пацієнтів доведений їх високий зворотній зв'язок зі ступенем кореляції ($r = -0,86$). Тобто чим більший вік хворих та вища стадія пубертатного розвитку, тим на менший термін відстає KB пацієнтів від їхнього хронологічного (паспортного) віку.

Відомо, що чим більшою є затримка KB у дітей із низькорослістю, тим кращим може бути їх прогнозований і, відповідно, кінцевий зріст. На початку статевого дозрівання відбувається значне збільшення рівня статевих гормонів, які прискорюють закриття епіфізарних зон і, відповідно, збільшують KB [6, 7, 8, 9]. У даній ситуації, якщо не регулювати процес пубертату, можна отримати K3 пацієнтів менше прогнозованого.

Для визначення впливу існуючої затримки росту хворого та статевого розвитку на K3 проводили розрахунки ЦЗ та ПЗ. Оскільки ПЗ в дітей із низькорослістю залежить не тільки від ступеню відставання росту, але й від віку початку та активності статевого дозрівання, пацієнти були розподілені на групи допубертатного і пубертатного віку. Проведено розподіл за статтю, оскільки фізіологічні показники росту під час статевого дозрівання мають значну різницю в залежності від статі і визначення ЦЗ та ПЗ в абсолютних значеннях можуть відрізнятися у хлопців та дівчат.

За результатами дослідження видно (див. табл. 2), що діти незалежно від статі в різні вікові періоди статевого дозрівання мають задовільний ЦЗ, який, за даними протоколів із дитячої ендокринології МОЗ України [10], не виходить за межі 1 SD від стандартного K3 у хлопців, а в дівчат навіть

перевищує медіану середнього K3, але не більше 1SD. Розрахований ПЗ, як в абсолютних показниках (см), так і у вигляді квадратичного стандартного відхилення (SD) росту, на який мають вплив показники росту на момент прогнозування, стан статевого дозрівання та KB, у всіх дітей був значно нижче ЦЗ з високим ступенем достовірності ($p < 0,001$). Суттєвої різниці між показниками у хлопців і дівчат не спостерігалось.

Саме під впливом статевого дозрівання визначається погіршення K3 в порівнянні з дітьми допубертатного віку, яке асоціюється з ПЗ. Чітко встановлено різницю між показниками ПЗ в дітей без статевого розвитку і за його наявності. Пацієнти (як хлопці, так і дівчата), у яких вже розпочався статевий розвиток, мають значно гірший ПЗ, ніж хворі, що перебувають у допубертатному стані. В абсолютних показниках ПЗ серед хлопців без статевого розвитку на $5,3 \pm 0,4$ см вище, ніж ПЗ в дітей із статевим дозріванням із тенденцією до достовірності ($0,05 < p < 0,1$). Аналогічні дані отримані у дівчат при аналізі впливу статевого дозрівання на ймовірний K3, коли погіршення ПЗ за даних умов було на $5,19 \pm 0,17$ см у порівнянні з ПЗ у дівчат без ознак статевого розвитку. При розрахунку коефіцієнту H-SDS ті самі діти мали однаково направлені зміни в різниці ПЗ між показниками пацієнтів допубертатного і пубертатного розвитку з високим ступенем достовірності ($p < 0,001$), що є більш показовим, ніж в абсолютних величинах (см). Значної різниці впливу статевого дозрівання на ПЗ серед хлопців та дівчат не спостерігалось.

Таким чином, молодший хронологічний і KB, менша затримка росту на момент маніфестації статевого дозрівання, а також можливість впливу на нього з метою його припинення — це ті фактори, які поліпшують прогноз K3. З урахуванням цього існує

Таблиця 2

Цільовий та прогнозований зріст у хворих на СБНГР (М ± m)

Групи хворих	n	Цільовий зріст		Прогнозований зріст	
		см	H-SDS	см	H-SDS
Хлопці зі статевим дозріванням	22	171,18 ± 2,38	-0,73 ± 0,09	153,24 ± 1,87*°	-3,1 ± 0,14*°°
Хлопці без статевого дозрівання	89	170,95 ± 1,95	-0,76 ± 0,08	158,54 ± 2,27*	-2,47 ± 0,09*
Дівчата зі статевим дозріванням	8	165,83 ± 1,71	+0,40 ± 0,03	143,15 ± 1,88*°	-3,07 ± 0,12*°°
Дівчата без статевого дозрівання	39	164,45 ± 2,31	+0,19 ± 0,02	148,34 ± 2,05*	-2,27 ± 0,07*

Примітка. * $p < 0,001$ — достовірність змін ПЗ відносно ЦЗ однорідної групи за статтю (см, H-SDS). ° — $0,05 < p < 0,1$ — тенденція до достовірності змін між показниками ПЗ групи дітей (хлопці та дівчата відповідно) зі статевим дозріванням та без статевого дозрівання (см). °° — $p < 0,001$ — достовірність змін між показниками ПЗ групи дітей (хлопці та дівчата відповідно) зі статевим дозріванням та без статевого дозрівання (H-SDS).

великий інтерес до можливості затримки початку пубертації як додаткового компонента терапії до лікування препаратами рГР, спрямованої на поліпшення КЗ пацієнтів [11, 12].

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти із синдромом біологічно неактивного гормону росту зазвичай мають нормальний статевий розвиток зі схильністю до раннього.

2. Зазначений зворотній кореляційний зв'язок між віком пацієнтів та затримкою кісткового віку: чим менший вік дітей із СБНГР, тим більшу затримку КВ вони мають ($r = -0,86$).

3. У дітей з активним статевим розвитком на момент постановки діагнозу СБНГР визначається достовірно нижчий прогнозований зріст у порівнянні з хворими без ознак пубертації.

4. Гендерна різниця в прогнозі КЗ в залежності від статевого дозрівання в пацієнтів з СБНГР помічена не була.

Автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Holmgren A, Niklasson A, Gellander L et al. Insight into human pubertal growth by applying the QEPS growth model. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):107. doi: 10.1186/s12887-017-0857-1.
- Yousefi M, Wilfried K, Zhang H et al. Relationships between age of puberty onset and height at age 18 years in girls and boys. *World J Pediatr.* 2013;9(3):230-238. doi: 10.1007/s12519-013-0399-z.
- Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Syed F. Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328(3):688-696. doi:10.1016/j.bbrc.2004.11.097.
- Fernández-Pérez L, de Mirecki-Garrido M, Guerra B et al. Sex steroids and growth hormone interactions. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(4):171-180. doi: 10.1016/j.endonu.2015.11.004.
- Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy. *Wit JM. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(3):353-366. doi: 10.1016/j.beem.2015.01.003.
- Börjesson AE, Lagerquist MK, Liu C et al. The role of estrogen receptor α in growth plate cartilage for longitudinal bone growth. *J Bone Miner Res.* 2010;25(12):2690-2700. doi: 10.1002/jbmr.156.
- Singh D, Sanyal S, Chattopadhyay N. Singh D. The role of estrogen in bone growth and formation: Changes at puberty. *Cell Health and Cytoskeleton.* 2011;3:1-12. doi: 10.2147/CHC.S8916.
- Rochira V, Kara E, Carani C. The endocrine role of estrogens on human male skeleton. *Rochira V. Inter J Endocr.* 2015;165215. doi: 10.1155/2015/165215.
- Weryha G, Angelousi A, Diehdiou D, Cuny T. Bone and androgens. *Presse Med.* 2014;43(2):180-185.
- Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (зміни та доповнення) від 03.02.09 № 55. Київ:2009.
- Климов ЛЯ, Атанесян РА, Углова ТА и др. Лечение гипопитуитарного нанизма у детей и подростков в Ставропольском крае. *Пробл эндокринолог.* 2016; 62(1):10-15.
- Kim HS. Clinical application of gonadotropin-releasing hormone analogs in children and adolescents. *Kim HS. Korean J Pediatr.* 2010;53(3):294-299.

РЕЗЮМЕ

Особливості статевого дозрівання пацієнтів із синдромом біологічно неактивного гормону росту**Н. А. Спринчук**

Мета роботи — вивчити стан статевого дозрівання дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту (СБНГР) та оцінити його вплив на прогнозований зріст (ПЗ) пацієнтів.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 158 осіб із підтвердженим СБНГР, серед них 111 хлопців та 47 дівчат віком від 3 до 17 років. Оцінка ступеня статевого дозрівання проводилася на підставі вмісту лютеїнізуючого гормону, фолікулоstimулюючого гормону, естрадіолу в дівчат, тестостерону загального у хлопців. Розвиток вторинних статевих ознак оцінювали за параметрами шкали Таннера. Визначали цільовий зріст та ПЗ за формулою Блунка В., а також кістковий вік (КВ) за міжнародними стандартами (WW Greulich, SP Pyle, 1993).

Результати та обговорення. На момент визначення діагнозу у 128 пацієнтів (81 %, 89 хлопців та 39 дівчат) ознаки статевого дозрівання були відсутні, КВ мав відставання на 2—3 роки від паспортного. У 30 дітей (19 %, 22 хворих — хлопці, 8 пацієнтів — дівчата) відзначали початок статевого дозрівання з достовірно підвищеними показниками гонадотропінів та статевих гормонів. Діти молодшого віку (до 6 років, 54 особи) мали найбільше відставання КВ, яке складало $3,8 \pm 0,6$ років. У 74 дітей (віком від 7 до 12 років), у яких не було ознак початку статевого дозрівання, відставання КВ від паспортного становило $2,9 \pm 0,5$ років. У 30 хворих з активним пубертатним розвитком КВ відставав середнім показником $2,3 \pm 0,08$ років. Пацієнти (як хлопці, так і дівчата), у яких уже розпочався статевий розвиток, мають значно гірший ПЗ, ніж хворі, що перебувають у допубертатному стані.

Висновки. Пацієнти із СБНГР мають нормальний статевий розвиток зі схильністю до раннього. Зазначено зворотній зв'язок між віком пацієнтів та затримкою КВ: чим менший вік дітей із СБНГР, тим більшу затримку КВ вони мають. У дітей з активним статевим розвитком визначається достовірно нижчий ПЗ у порівнянні із хворими без ознак пубертації. Гендерна різниця у визначенні ПЗ в залежності від статевого дозрівання не зазначена.

Ключові слова: синдром біологічно неактивного гормону росту, низькорослість, статевий розвиток, прогнозований зріст.

РЕЗЮМЕ

Особенности полового развития пациентов с синдромом биологически неактивного гормона роста**Н. А. Спринчук**

Цель работы — изучить состояние полового развития у детей с синдромом биологически неактивного гормона роста (СБНГР) и оценить его влияние на прогнозируемый рост (ПР) пациентов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 158 человек с подтвержденным СБНГР, среди них 111 мальчиков и 47 девочек в возрасте от 3 до 17 лет. Оценка степени полового созревания проводилась на основании содержания лютеинизирующего гормона, фолликулоstimулирующего гормона, эстрадиола у девочек, тестостерона общего у мальчиков. Развитие вторичных половых признаков оценивали по параметрам шкалы Таннера. Определяли целевой рост (ЦР) и ПР по формуле В. Бланка, а также костный возраст (КВ) по международным стандартам (WW Greulich, SP Pyle, 1993).

Результаты и обсуждение. На момент постановки диагноза у 128 пациентов (81 %, 89 мальчиков и 39 девочек) признаки полового созревания отсутствовали, КВ отставал на 2—3 года от паспортного. У 30 детей (19 %, 22 больных — мальчики, 8 — девочки) отмечали начало полового созревания с достоверно повышенными показателями гонадотропинов и половых гормонов. Дети младшего возраста (до 6 лет, 54 человека) имели наибольшее отставание КВ, которое составляло $3,8 \pm 0,6$ лет. У 74 детей (в возрасте от 7 до 12 лет), у которых не было признаков начала полового созревания, отставание КВ от паспортного составило $2,9 \pm 0,5$ лет. У 30 больных с активным пубертатом КВ отставал в среднем на $2,3 \pm 0,08$ лет. Пациенты (как юноши, так и девушки), у которых уже началось половое развитие, имеют значительно худший ПР, чем больные, которые находятся в допубертатном состоянии.

Выводы. Пациенты с СБНГР имеют нормальное половое развитие со склонностью к раннему. Отмечается обратная связь между возрастом пациентов и задержкой КВ: чем моложе дети с СБНГР, тем большую задержку КВ они имеют. У детей с активным половым развитием определяется ПР достоверно

ниже в сравнении с больными без признаков пубертации. Гендерной разницы в определении ПР в зависимости от полового созревания не отмечено.

Ключевые слова: синдром биологически неактивного гормона роста, низкорослость, половое развитие, прогнозируемый рост.

SUMMARY

Features of puberty in patients with syndrome of biological inactive growth hormone

N. A. Sprinchuk

Objective — to study the state of puberty in children with syndrome of bioinactive growth hormone (SBGH), and to assess its impact on predicted height (PH) of patients.

Materials and methods. 158 children with confirmed SBGH were involved in study, including 111 boys and 47 girls in age from 3 to 17 years. The degree of puberty was estimated based on the concentration of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and estradiol in girls, and total testosterone in boys. The development of secondary sexual characteristics was evaluated according to the Tanner scale parameters. The target growth and PH were determined according to the formula of B. Blunk, as well as the bone age (BA) according to international standards (W. W. Greulich, S. P. Pyle, 1993).

Results and discussion. At the time of diagnosis, 128 patients (81 %, 89 boys and 39 girls) had no evidence of puberty, and the BA had a lag for 2—3 years from the passport. In 30 children (19 %, 22 patients — boys, 8 patients — girls) the beginning of puberty was marked with significantly increased gonadotrophin and sex hormones. Children of the younger age (up to 6 years, 54 persons) had the largest lag of BA, which was 3.8 ± 0.6 years. In 74 children (at age from 7 to 12 years), in which there were no signs of puberty, the BA lag from the passport was 2.9 ± 0.5 years. In 30 patients with active puberty development, BA lagged behind an average of 2.3 ± 0.08 years. Patients, boys and girls, who have begun their sexual development, have significantly worse PH than patients in the prepubertal state.

Conclusions. Patients with SBGH have normal sexual development with a predisposition to the early one. The feedback between patient's age and delayed BA is noted: the younger age of children with SBGH, the greater the delay in BA they have. In children with active sexual development, significantly lower PH is determined in comparison with patients without signs of puberty. The gender difference in the defined PH is not marked depending on puberty.

Key words: syndrome of bioinactive growth hormone, low growth, sexual development, predicted growth.

Дата надходження до редакції 05.02.2019 р.