



УДК 616-053.6-055.9:615.357

Н. А. Спринчук

Застосування аналогів гонадотропін-релізінг-гормону у дівчат зі спонтанним статевим розвитком, хворих на синдром Шерешевського–Тернера

(Представлено членом-кореспондентом НАН України М. Д. Троньком)

Обстежено 70 дітей, хворих на синдром Шерешевського–Тернера. 38 дівчаток мали класичний варіант каріотипу – 45, XO, а 32 дитини – мозаїчні форми, у 8 з них статевий розвиток починався без медикаментозної стимуляції. Доведено, що застосування аналогів гонадотропін-релізінг-гормону в комбінації з препаратами гормону росту вірогідно покращує кінцевий зріст пацієнтів з самостійною активацією яєчників.

Синдром Шерешевського–Тернера (СШТ) зустрічається з частотою близько 1 : 2500 новонароджених дівчаток. Основними клінічними характеристиками цього синдрому є низькорослість, первинна оваріальна недостатність, ряд уроджених аномалій розвитку органів і систем та метаболічних порушень [1–4]. Низький зріст спостерігається в 95–100% випадків СШТ. Середня величина кінцевого зросту (КЗ) у таких хворих варіює від 140 до 147 см, що на 20 см нижче середнього зросту здорових жінок у популяції. Низькорослість при СШТ зумовлена внутрішньоутробною затримкою росту в поєднанні з скелетними дисплазіями, зниженою ростовою відповіддю на дію ростових факторів і множинними вадами розвитку [2, 3, 5, 6]. Первинна оваріальна недостатність спостерігається у 95–98% пацієнток. Спонтанний пубертат зустрічається у 12–23% дівчаток з СШТ, переважно з мозаїчним варіантом каріотипу, проте, в більшості випадків він не є повним і не призводить до нормального і тривалого функціонування яєчників, але при тому сприяє швидкому закриттю зон росту [1, 2, 4].

Крім корекції вад розвитку, одними з основних завдань лікування хворих з СШТ в дитячому та підлітковому віці є збільшення кінцевого зросту і формування вторинних статевих ознак з наступним встановленням регулярного менструального циклу [1, 2, 7, 8]. Замісна терапія статевими стероїдами при СШТ використовується для максимально точного імітування статевого розвитку здорової дівчинки [7, 9, 10].

© Н. А. Спринчук, 2014

На жаль, в деяких джерелах літератури досі зустрічаються рекомендації щодо стимуляції росту анаболічними стероїдами та іншими анаболічними препаратами. Але, за даними ретроспективного аналізу, наш досвід показав, що пацієнти, які отримували препарати даної групи, не мали вірогідно більшої прибавки зросту (різниця між кінцевим і прогнозованим зростом) на тлі лікування порівняно з тими, які не отримували анаболічні стероїди.

У відділі дитячої ендокринної патології проаналізовано результати лікування 70 дівчат, хворих на синдром Шерешевського–Тернера, віком від 5 до 16 років. Діагноз остаточно встановлювався на підставі дослідження каріотипу. Хромосомні аномалії при даному синдромі проявляються у вигляді відсутності однієї з двох X-хромосом, делеції частини однієї X-хромосоми або транслокації в межах однієї X-хромосоми. Можливі різні мозаїчні варіанти (45, X/46, XX; 45, X/47, XXX), коли хромосомний набір частково збережений [5]. У деяких пацієнток можлива повна або часткова наявність Y-хромосоми, яка є чинником ризику щодо розвитку гонадобластоми [11], у такому випадку обов'язкове видалення гонад якомога швидше. Всі пацієнти поділялися на дві групи залежно від каріотипу і ознак статевих органів. В групу 1 увійшло 38 (54%) дівчат з класичним варіантом каріотипу 45, XO, характерним для СШТ, з них було 6 пацієнток з каріотипом 45, XO/46, XY. Останній варіант каріотипу також характерний для змішаного гонадального дизгенезу (ЗГД), але відмінність полягає у вигляді зовнішності статевих органів: при СШТ вони ізосексуальні, а при ЗГД — гетеросексуальні. Окремо групу хворих з каріотипом 45, XO/46, XY не виділяли, тому що всі аналізовані показники — як антропометричні, так і гормональні, не мали вірогідних відхилень від таких у пацієнток з каріотипом 45, XO. Інші 32 (46%) дівчинки, які мали мозаїчний варіант каріотипу 45, XO/46, XX або 46, XX з різним точковим поліморфізмом статевих хромосом, увійшли до групи 2, яку було поділено на підгрупи: 2а — 24 дівчинки без ознак істинного гормонального дозрівання та 2б — 8 пацієнток з активізацією гіпоталамо-гіпофізарної системи і гормональною активністю яєчників.

Всіх хворих повноцінно обстежили для виявлення різноманітних вад розвитку органів і систем, всім дівчатам проведено гормональне і біохімічне дослідження.

Лабораторні дослідження проводилися в акредитованих лабораторіях Інституту. Вимірювання виконувалися згідно з методиками, що викладені у науково-медичній літературі, наказах МОЗ України. Статевий розвиток дівчат оцінювали за Таннером за основними параметрами — розвиток грудних залоз, аксиллярне і лобкове оволодіння. Вплив лікування на динаміку росту і диференціювання кісток скелету оцінювався з використанням стандартних показників: SD (стандартне нормоване відхилення) — відношення дефіциту росту до середнього квадратичного відхилення для відповідної середньої величини М; КО — коефіцієнт осифікації (відношення рентгенологічного віку до хронологічного). Рентгенологічний вік (РВ) визначався за атласом W. W. Greulich and S. P. Pyle (1993). Хронологічний вік (ХВ) оцінювали відносно дати народження пацієнта. Прогнозований зріст (ПЗ) вираховували за таблицями В. Блунка (1981).

Статистичний аналіз отриманих даних проводився із застосуванням методів варіаційної статистики з обчисленням *t*-критерію Стьюдента. Різницю між середніми значеннями вважали вірогідною при $p < 0,05$, а при $0,05 < p < 0,1$ спостерігалася тенденція до вірогідності відмінностей.

У більшості хворих в анамнезі відзначено лімфатичний набряк кистей і стоп, що виникає в результаті внутрішньоутробного лімфостазу. З віком найчастіше лімфатичні набряки зникають, однак можуть періодично з'являтися при навантаженнях [1, 3, 12]. При клінічному огляді всі пацієнтки мали ті чи інші “факультативні” дизгенетичні прояви СШТ, такі як

антимонголоїдний розріз очей, крилоподібний вигляд шиї у прямій проекції, або відмічався шкірний тяж з протилежного боку шиї при нахилі голови в бік, густий і низький ріст волосся на чолі, скронях та потилиці, бочкоподібна грудна клітка, різноманітні кісткові дисплазії та інше. У двох хворих виявлено патологію сечовивідної системи: підковоподібна нирка і деформація чашечко-мискової системи нирок без порушення їх функції, у трьох дівчат — вади розвитку серцево-судинної системи у компенсованому стані, також троє дівчат мали туговухість. Інтелект у більшості хворих з синдромом Тернера збережений, однак частота олігофренії в даній популяції вище, ніж у загальній. У психічному статусі хворих головну роль відіграє своєрідний психічний інфантилізм з ейфорією.

У пацієток з класичним варіантом СШТ діагностовано первинний гіпогонадизм на тлі дизгенезії гонад. У дівчаток з мозаїчним варіантом каріотипу, де був збережений певний відсоток клону 46, XX, яєчники функціонували з різним ступенем активності, у таких пацієток мав місце самостійний початок статевого розвитку, але він не завжди доходив до свого логічного завершення, тобто, до менархе. У вищеописаній категорії хворих, за рахунок впливу естрогенів на епіфізавні зони, останні швидко закривалися і КЗ таких дівчат прогнозувався значно нижче від тих, в кого не було самостійного статевого дозрівання. Таким пацієнтам показано призначення препаратів аналогів гонадотропін-релізінг-гормону (аЛГ-РГ) в комбінації з препаратами рГР.

Обстежені пацієнти мали затримку у рості від 2,5 до 3,97 SD. Всі дівчата, хворі на СШТ (обох груп), у віці від 5 до 8 років почали початково отримувати препарати рГР з розрахунку 0,05 мг/кг на добу постійно, довготривало. Перед призначення рГР всім пацієнтам проводилося дослідження соматотропної функції із застосуванням стимуляційних фармакологічних тестів (клонідін, інсулін). Препарат рГР вводився підшкірно щодня, перед сном. Термін лікування препаратами рГР у хворих становив від одного року і більше. За один рік лікування діти двох груп виростили на $(5,36 \pm 0,9)$ і $(6,4 \pm 0,5)$ см відповідно, а без терапії рГР динаміка росту пацієнтів груп 1 та 2 становила лише $(3,2 + 1,0)$ і $(3,4 + 0,4)$ см на рік відповідно. Чим триваліше лікування, тим більше КЗ. Терапію гормоном росту припиняють, коли РВ становить 15 років, а швидкість росту сягає 2 і менше сантиметрів на рік [2, 8].

Хворим групи 2б додатково призначався аЛГ-РГ з того моменту, коли починався самостійний статевий розвиток з активацією яєчників. Для зупинки статевого розвитку використовували препарати аЛГ-РГ-трипторелін, який є найсучаснішим засобом гальмування гонадотропінзалежного статевого розвитку: 3,75 мг — у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій 1 раз на 28 днів або пролонгованої дії у дозі 11,25 мг — 1 раз на 90 днів. Найбільш важливим клінічним критерієм для призначення терапії аЛГ-РГ був задокументований швидкий прогрес статевого розвитку відповідно II-III стадії за Танером з незадовільним прогнозом росту і пов'язаними з цим психосоціальними проблемами. Перед призначенням препаратів гонадотропін-релізінг-гормону дівчаткам із спонтанним пубертатом проводили аналізи на статеві гормони, особливу увагу приділяли рівню естрогенів, клінічним проявам початку статевого дозрівання та ультразвуковому дослідженню яєчників з наявністю в них фолікулів.

При аналізі показників ростових факторів хворих (табл. 1) встановлено вірогідне збільшення рівня ІФР-1 і викиду гормону росту на тлі функціональних проб у пацієнтів групи 2б, що пов'язано з активацією статевого розвитку. Показники нічного піку і фону СТГ істотно не відрізнялися від таких в інших групах. У хворих групи 2б також відмічено значно вищий показник рівня естрадіолу (табл. 2), що призводить до швидкого закриття епіфізарних зон та низького КЗ. Діти групи 1 мали значно підвищені показники ЛГ і ФСГ, характерні для первинного гіпогонадизму на тлі дизгенезії гонад.

Стосовно функції щитоподібної залози можна відзначити серед хворих групи 1 схильність до мінімальної тиреоїдної недостатності, коли ТТГ мав тенденцію до збільшення, а Т4 вільний наближався до нижньої межі норми. Цей факт став приводом для призначення даній категорії пацієнтів препаратів тироксину. У пацієнтів групи 2 тиреоїдні показники вірогідно відрізнялися від таких групи 1 і відповідали стабільному еутиреоїдному стану. За аналізом функції наднирників, а саме кортизолу, можемо відмітити вірогідну різницю між рівнем останнього показника у пацієнтів груп 1 і 2, але рівень кортизолу у всіх групах пацієнтів був у межах референтних значень, що не потребує відповідної замісної терапії.

Аналізуючи показники антропометричних даних пацієнтів, хворих на СШТ до лікування та після двох років терапії (табл. 3), необхідно відзначити, що пацієнти з класичним каріотипом мали тенденцію до зменшення Н-SDS майже без покращення КО, при цьому показник ПЗ збільшився, але не був вірогідно значущим. У групі дітей з мозаїчними варіантами каріотипу без ознак статевого дозрівання Н-SDS на тлі лікування рГР зменшився, але не мав статистично вірогідного підтвердження, КО дещо підвищився. При цьому ПЗ мав значне покращення і збільшився з $138,5 \pm 1,6$ до $147,6 \pm 2,5$ см.

Таблиця 1. Показники ростових факторів у хворих на синдром Шерешевського–Тернера до початку застосування препаратів рГР ($M \pm m$)

Група обстежених	N	СТГ, нг/мл			ІФР-1
		Нічний пік	Фон	Проба	
1	38	$5,8 \pm 0,54$	$0,88 \pm 0,11$	$9,6 \pm 0,67$	$142,5 \pm 8,96$
2а	24	$5,6 \pm 1,4$	$0,9 \pm 0,16$	$12,45 \pm 0,83^*$	$137,92 \pm 11,21$
2б	8	$5,8 \pm 0,45$	$0,79 \pm 0,35$	$14,9 \pm 0,24^*$	$294,3 \pm 19,18^*$

Примітка. Вірогідність між групами 1 і 2а та 1 і 2б; * $p < 0,05$ — показник вірогідно змінений; ** $0,05 < p < 0,1$ — тенденція до зміння.

Таблиця 2. Гормональні показники у хворих на синдром Шерешевського–Тернера до початку застосування препаратів рГР і аЛГ-РГ ($M \pm m$)

Група обстежених	N	ЛГ	ФСГ	Естрадіол	ТТГ	Т4віль.	Кортизол
1	38	$23,6 \pm 1,61$	$95,7 \pm 7,57$	$25,5 \pm 1,45$	$3,04 \pm 0,17$	$13,3 \pm 0,41$	$385,0 \pm 4,59$
2а	24	$0,205 \pm 0,01^*$	$5,5 \pm 0,27^*$	$48,3 \pm 5,62^*$	$2,27 \pm 0,09^*$	$16,8 \pm 0,62^*$	$341,7 \pm 7,58^*$
2б	8	$1,38 \pm 0,16^*$	$6,2 \pm 0,23^*$	$69,9 \pm 1,61^*$	$2,19 \pm 0,18^*$	$15,3 \pm 0,68^{**}$	$292,9 \pm 6,51^*$

Примітка. Вірогідність між групами 1 і 2а та 1 і 2б; * $p < 0,05$ — показник вірогідно змінений; ** $0,05 < p < 0,1$ — тенденція до зміння.

Таблиця 3. Характеристика фізичного розвитку дівчат, хворих на синдром Шерешевського–Тернера, до та після терапії рГР і аЛГ-РГ самостійно або в поєднанні ($M \pm m$)

Група обстежених	N	Період	Н-SDS	КО	ПР, см	ІМТ, кг/м ²	Терапія
1	38	До терапії	$-3,4 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,028$	$141,7 \pm 1,5$	$23,1 \pm 0,58$	рГР
		Після терапії	$-2,1 \pm 0,8^{**}$	$0,73 \pm 0,11$	$146,2 \pm 4,1$	$21,6 \pm 0,67^{**}$	
2а	24	До терапії	$-3,85 \pm 0,29$	$0,86 \pm 0,02$	$138,5 \pm 1,6$	$19,4 \pm 0,2$	рГР
		Після терапії	$-2,8 \pm 0,65$	$0,91 \pm 0,06$	$147,6 \pm 2,5^*$	$17,4 \pm 0,31^*$	
2б	8	До терапії	$-3,12 \pm 0,15$	$1,1 \pm 0,06$	$134 \pm 0,98$	$18,9 \pm 0,6$	рГР + аЛГ-РГ
		Після терапії	$-2,21 \pm 0,17^*$	$0,73 \pm 0,08^*$	$154, \pm 1,8^*$	$17,1 \pm 0,72^{**}$	

Примітка. Вірогідність між групами до терапії і після; * $p < 0,05$ — показник вірогідно змінений; ** $0,05 < p < 0,1$ — тенденція до зміння.

Але найкращі результати лікування спостерігалися у групі 2б, до якої увійшли дівчата з початком статевого дозрівання і які отримували комбіноване лікування рГР і аЛГ-РГ. Всі три показники — Н-SDS, КО, ПЗ — мали вірогідне покращення. Особливо необхідно звернути увагу на КО, який зменшився з $1,1 \pm 0,06$ до $0,73 \pm 0,08$ саме за рахунок додавання до гормону росту препаратів аЛГ-РГ і, тим самим, виключення дії естрогенів на епіфізарні зони. Таким чином, значно зріс ПЗ з $134 \pm 0,98$ до $154 \pm 1,8$ см. Якщо пацієнтам даної групи не призначати препарати аЛГ-РГ під час статевого дозрівання, то прогнозований КЗ в них виявиться найгіршим серед усіх груп.

Характерним для хворих на СШТ було порушення порядку осифікації: на тлі синостозування в кінцевих і середніх фалангах зони росту в 1-му п'ясно-фаланговому суглобі залишалися відкритими. Патологічного прискорення КВ у дітей, які отримували терапію препаратами рГР, не спостерігалося.

Стосовно індексу маси тіла (ІМТ) слід відзначити, що цей показник при лікуванні препаратами рГР вірогідно покращився у всіх групах хворих.

В цілому, під час застосування препаратів аЛГ-РГ регрес зовнішніх статевих ознак у обстежених хворих був помітним вже через 3 місяці. У дівчат об'єм і пружність молочних залоз зменшувалися протягом перших перших місяців і переходили від 2–3 стадії за Таннером до 1–2. Менструації, якщо вони були на час початку терапії, зникали після першої ін'єкції препаратів аЛГ-РГ, припинявся ріст оволосіння на лобку.

Гонадотропін-супресивний ефект терапії аЛГ-РГ підтверджувався гормональними дослідженнями. Так, рівень ФСГ знижувався вже на кінці першого — другого місяця лікування триптореліном, рівень ЛГ зменшувався, досягаючи допубертатних рівнів лише через 2–5 місяців. Рівень естрадіолу починав знижуватися після першого місяця лікування аЛГ-РГ. На тлі лікування в жодного з пацієнтів не було відмічено негативних проявів, пов'язаних із застосуванням триптореліну.

Нормальний статевий розвиток у всіх пацієнтів починав відновлюватися за лабораторними і клінічними показниками через 3 місяці після закінчення дії препаратів аЛГ-РГ. Після припинення лікування через рік рівень ЛГ піднявся до $(14,22 \pm 5,7)$, а пік ФСГ — до $(10,58 \pm 2,17)$ мОд/л. У дівчаток час менархе збігався з 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.

Таким чином, показано, що ефективна супресія гонадотропної функції аЛГ-РГ досягалась у всіх обстежених. Ростовий потенціал зберігався краще при застосуванні терапії аЛГ-РГ у пацієнтів молодшого віку. Наш досвід показує, що комбінована терапія (рГР і аЛГ-РГ) набагато ефективніша, ніж монотерапія препаратами рГР при незадовільному прогнозі росту у пацієнок зі спонтанним пубертатом. Довготривале призначення препаратів рГР не тільки значно покращує прибавку зросту, але й значно зменшує ІМТ у дівчат, хворих на СШТ.

Застосування рГР у комбінації з аЛГ-РГ є більш ефективним, ніж їх монотерапія. Така комбінація препаратів дозволяє подовжити період пубертації і, як наслідок, покращити прогнозований зріст. У дітей, хворих на синдром Шерешевського–Тернера з незадовільним кінцевим зростом, препарати аЛГ-РГ бажано призначати якомога раніше за умов початку статевого розвитку, але не пізніше 11–12 років за кістковим віком. Термін застосування препаратів аЛГ-РГ з метою збільшення кінцевого зросту пацієнтів повинен становити не менше одного року. Своєчасне призначення патогенетичної і симптоматичної терапії значно покращує соціальну адаптацію і якість життя пацієнтів, хворих на СШТ.

1. Дедов И. И., Петеркова В. А., Волеводз Н. Н. Синдром Шерешевского–Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Метод. рекомендации. – Москва: ГУЭНЦ РАМН, 2009.
2. Bondy C. A. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Consensus Study Group // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2006. – **10**. – P. 1310–1374.
3. Saenger P. Turner's syndrome // N. Engl. J. Med. – 1996. – **335**. – P. 1749–1754.
4. Sybert V. P., McCauley E. Turner's syndrome // Ibid. – 2004. – **351**. – P. 1227–1238.
5. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. – Москва: Колор Ит Студия, 2002. – С. 160–165.
6. Ranke M. B. et al. Spontaneous growth in Turner's syndrome // Acta Paediatr. Scand. – 1988. – **343**. – P. 22–30.
7. Donaldson M. D. C. et al. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer // Arch. Dis. Child. – 2006. – **91**. – P. 513–520.
8. Sas T. C., de Muinck Keizer-Schrama S. M. Dutch Advisory Group on Growth Hormone. Turner's syndrome: a paediatric perspective // Horm. Res. – 2001. – **56**, No 1. – P. 38–43.
9. Gravholt C. H. Aspects of the treatment of Turner syndrome // Expert. Opin. Pharmacother. – 2001. – **10**, No 2. – P. 1633–1647.
10. Hanton L. et al. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome // J. Womens Health. – 2003. – **12**. – P. 971–977.
11. Tsuchiya K. et al. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y-chromosome // Am. J. Hum. Genet. – 1995. – **57**. – P. 1400–1407.
12. Gravholt C. H. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome // Europ. J. Endocrinol. – 2004. – **151**. – P. 657–687.

ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України”, Київ

Надійшло до редакції 20.05.2014

Н. А. Спринчук

Применение аналогов гонадотропин-релизинг-гормона у девочек на фоне спонтанного полового развития, больных синдромом Шерешевского–Тернера

Обследовано 70 детей, больных синдромом Шерешевского–Тернера. 38 девочек имели классический вариант кариотипа — 45, XO, а 32 ребенка — мозаичные формы, у 8 из них половое развитие начиналось без медикаментозной стимуляции. Доказано, что применение аналогов гонадотропин-релизинг-гормона в комбинации с гормоном роста достоверно улучшает конечный рост у пациентов с самостоятельной активацией яичников.

N. A. Sprynchuk

Application of analogs of gonadotropin-releasing hormone to girls with spontaneous sexual development, who suffer from the patients with Shereshevskii–Turner syndrome

This article presents the results of research on the assessment and the treatment of 70 children with Turner's syndrome. 38 girls had classic version karyotype — 45, XO and 32 children — mosaic forms. At 8 children from them, sexual development began without medicinal intervention. It is proved that the use of analogues of gonadotropin-releasing hormone in combination with growth hormone significantly improves the ultimate height of patients with independent activation of ovaries.