

АНДРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА*М.Ф. Персаева, Е.Б. Башнина, Э.Г. Гаспарян*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

ANDROGENIC ACTIVITY OF THE ADRENAL CORTEX IN PATIENTS WITH SHERESHEVSKY–TURNER SYNDROME*M.F. Persaeva, E.B. Bashnina, E.G. Gasparian*

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

©Коллектив авторов, 2011 г.

В данной работе впервые изучена андрогенная активность коры надпочечников у больных с синдромом Шерешевского–Тернера на фоне лечения препаратами гормона роста. Установлено, что повышение андрогенной активности коры надпочечников у девочек с синдромом Шерешевского–Тернера сопровождается увеличением ростового эффекта соматропина при лечении низкорослости. Исследование влияния андрогенов коры надпочечников на показатели скорости роста при лечении препаратами соматропина показало, что у пациентов с вторичными половыми признаками и высоким уровнем надпочечниковых андрогенов отмечается более высокие показатели скорости роста и костного возраста по сравнению с больными без вторичных половых признаков при лечении гормоном роста.

Ключевые слова: низкорослость, адренархе, андрогенная активность коры надпочечников, препараты гормона роста человека, спонтанный пубертат, скорость роста, прогнозируемый конечный рост.

In this study, we studied the androgenic activity of the adrenal cortex in patients with Shereshevsky-Turner syndrome during treatment with growth hormone. Found that increases in adrenal androgen activity in girls with Shereshevsky-Turner syndrome is accompanied by an increase in the growth effect of growth hormone treatment of short stature. Investigation of the influence of androgens of adrenal cortex on the indices of the growth rate in the treatment of growth hormone therapy showed that patients with secondary sexual characteristics and high levels of adrenal androgens observed higher rates of growth rate and bone age compared with patients without secondary sexual characteristics in the treatment of growth hormone.

Key words: stunting, adrenarache, androgenic activity of the adrenal cortex, human growth hormone, spontaneous puberty, growth rate, projected final height.

Введение

Синдром Шерешевского–Тернера (СШТ) – генетически детерминированное заболевание, развивающееся в результате качественного, либо количественного нарушения одной половой X-хромосомы. По данным разных авторов, частота встречаемости заболевания колеблется от 1:2000 до 1:2500 новорожденных девочек [1].

Больные с СШТ в 100% случаев имеют низкий рост, у 98% диагностируют гипергонадотропный гипогонадизм, обусловленный дисгенезией гонад. Конечный рост девочек с аномальным кариотипом без лечения колеблется в пределах 140–144см [1]. В мировой практике в настоящее время начато широкое применение рекомбинантных препаратов гормона роста у пациентов с СШТ для лечения низкорослости.

Многочисленные исследования показали, что препараты соматропина ускоряют рост у этих детей и могут увеличить их конечное значение до 150–155см. Увеличение конечного роста в результате лечения супрафизиологическими дозами соматропина по отношению к прогнозируемому без лечения росту по данным разных авторов весьма вариабельно и колеблется от 3 до 16 см [2,3].

Влияет на показатель конечного роста больных детей рост родителей пациенток и возможный спонтанный пубертат, определяющий быстрое ускорение костного созревания. У 20% девочек с СШТ может отмечаться спонтанное половое развитие, чаще при мозаичном варианте хромосомного набора [4,5]. У этих девочек спонтанное половое развитие чаще является не-

полным и не приводит к нормальной и длительной овариальной функции. В возрасте 6–7 лет у девочек с СШТ отмечают резкое увеличение продукции надпочечниковых андрогенов: дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), андростендиона. Эта стадия носит название адренархе. Надпочечниковые андрогены принимают участие в развитии вторичного оволосения у девочек [6].

Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные о влиянии надпочечниковых андрогенов на ростовые эффекты препаратов соматропина при лечении низкорослости у девочек с СШТ.

Цель исследования

Изучение ростовых параметров при лечении низкорослости препаратами гормона роста у больных с СШТ в зависимости от показателей андрогенной активности коры надпочечников.

Материал и методы

Группу наблюдения составили 63 девочки с СШТ в возрасте 10–16 лет до начала заместительной гормональной терапии препаратами эстрогенов. Средний возраст больных составил $12 \pm 0,9$ лет. Все пациентки с целью стимуляции роста получали препарат «Хуматроп». Препарат вводился в дозе 0,05 мг/кг массы тела ежедневно подкожно вечером перед сном (20.00–22.00).

Обследование больных с синдромом Шерешевского–Тернера включало антропометрию, оценку степени полового развития по шкале Tanner, кариотипирование, определение костного возраста методом Бухмана с использованием атласа Грелиха. Содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ДГЭА-С, андростендиона, эстрадиола в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием наборов «DRG» (Германия).

Для оценки параметров физического развития использовали коэффициент стандартного отклонения – SDS (standard deviation score). Расчет SDS роста производили по следующей формуле:

$$\text{SDS роста} = (x - X) / \text{SD},$$

где x – рост ребенка; X – средний рост для данного пола и хронологического возраста; SD – стандартное отклонение роста для данного пола и хронологического возраста.

Для определения скорости роста девочек использовалась следующая формула:

скорость роста (см/год) = (рост 2 – рост 1) / (хронологический возраст 2 – хронологический возраст 1), где хронологический возраст определялся по таблице, (Ranke M.B. и соавторы, 1999).

SDS скорости роста рассчитывали по формуле: SDS скорости роста = $(X - \text{ср } X) / \text{SD}$, где X – скорость роста девочки; ср X – средняя скорость роста для данного хронологического возраста и пола; SD – стандартное отклонение для данного хронологического возраста и пола.

Расчет среднего ожидаемого конечного роста ребенка производился в зависимости от «костного» возраста (Блунк В., 1981):

Ожидаемый конечный рост = имеющийся рост $\times 100$ / процент от среднего ожидаемого конечного роста, где процент от среднего ожидаемого конечного роста определялся по таблице согласно «костному» возрасту.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лицензия № AXXR402C29502 3FA) [7,8].

Результаты и их обсуждение

В зависимости от наличия признаков адренархе было выделено две группы пациентов. 1-ю группу составили 33 девочки с СШТ без адренархе, во 2-ю группу были включены 30 пациентов с адренархе. По результатам кариотипирования когорта больных была представлена следующим образом: 33 % больных с чистой 45, X – моносомией, 67% пациентов с мозаичными вариантами хромосомных аномалий и структурными аномалиями X – хромосомы. При этом мозаичный вариант 45XO/46XX отмечался у 37 % пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, 46X, i (Xq) – у 11 %, 45XO/46X, i (Xq) – у 5 %, 45XO/46X, del [Xp] – у 4 %, 45XO/46X, r(X) – у 4 % больных, мозаицизм, связанный с Y – хромосомой отмечался у 2 % детей. У 4 % девочек с синдромом Шерешевского–Тернера были обнаружены редкие формы кариотипа (1 % – 46X, r(X), 2% – 45XO/47XXX, 1 % – 45XO/46XX/47XXX).

В группе обследованных девочек вес и рост при рождении соответствовал средне популяционным показателям ($2985 \pm 312,5$ и $49,9 \pm 2,9$ соответственно), тогда как SDS веса ($-0,91 \pm 1,41$) был на нижней границе нормы, что характерно для синдрома Шерешевского–Тернера.

Вторичные половые признаки у девочек были представлены в виде лобкового и аксиллярного оволосения. При этом у 16% пациентов с СШТ отмечалось лишь лобковое оволосение, аксиллярное оволосение было выявлено у 8% больных, у 38% девочек было установлено как лобковое, так и аксиллярное оволосение.

По данным David D., у больных с СШТ определяется более раннее повышение концентрации

ДГЭА–С в сыворотке крови по сравнению со здоровыми девочками. При этом замечено, что у девочек с гипергонадотропным гипогонадизмом появление адренархе отмечается значительно позже, чем в здоровой популяции [9,10].

Обследование девочек с СШТ показало, что до начала ростстимулирующей терапии средний рост больных без адренархе составил $128,58 \pm 2,35$ см, а скорость роста – $3,94 \pm 1,41$ см/год. В группе пациентов с признаками адренархе показатель среднего роста соответствовал – $130,33 \pm 1,22$ см, скорости роста – $4,03 \pm 1,32$ см/год. Из этого следует, что достоверных различий по изменению роста в обследуемых группах до начала лечения гормоном роста не было выявлено ($p > 0,05$).

Однако результаты, полученные на фоне лечения препаратами гормона роста через 2 года, показали достоверное увеличение роста пациентов с СШТ по сравнению с исходными данными: у девочек без вторичных половых признаков – $136,32 \pm 1,31$ см, а у больных с признаками адренархе – $142,86 \pm 0,85$ см. При этом отмечалось более значительное увеличение параметров роста у пациентов, имеющих адренархе ($p < 0,01$). При анализе ростовых показателей на фоне лечения гормоном роста

отмечалось достоверное увеличение роста и скорости роста в группе больных с вторичными половыми признаками. SDS роста и SDS скорости роста у девочек с признаками спонтанного пубертата составили – $2,31 \pm 0,10$ и $1,08 \pm 0,27$ соответственно, что статистически значимо выше SDS роста и SDS скорости роста пациентов без признаков полового развития ($-2,98 \pm 0,08$; $1,92 \pm 0,20$ соответственно) ($p < 0,05$).

При анализе показателей скорости роста было выявлено, что скорость роста у девочек с признаками адренархе составляла – $6,5 \pm 1,72$ см/год на фоне терапии гормоном роста, что было статистически значимо выше скорости роста больных без признаков полового развития ($5,1 \pm 1,13$) ($p < 0,05$). Был проведен анализ результатов гормонального обследования девочек с аномальным кариотипом, получающих гормон роста, в зависимости от наличия, либо отсутствия вторичных половых признаков. Полученные данные демонстрируют достоверное увеличение концентраций ФСГ и ДГЭА–С в сыворотке крови пациентов СШТ с признаками адренархе по сравнению с больными без признаков спонтанного пубертата, $p < 0,05$ (рис.1).

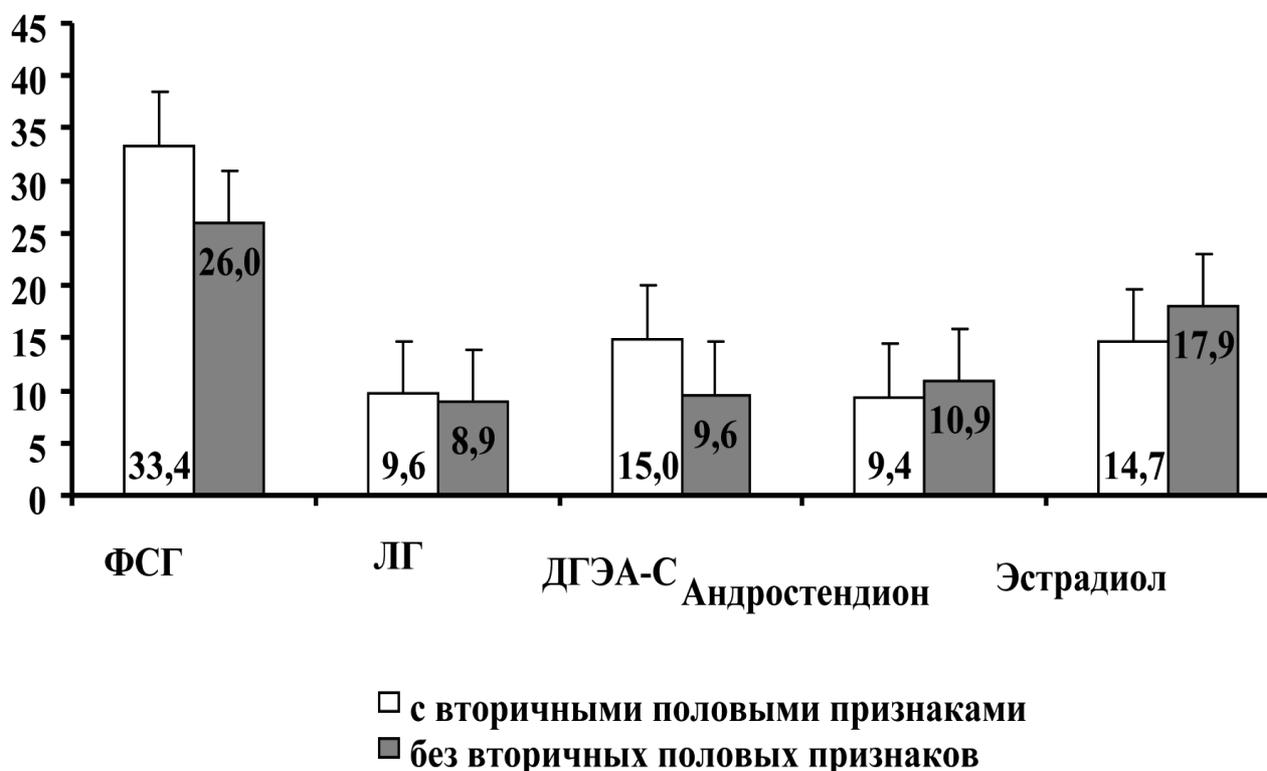


Рис. 1. Концентрации гормонов в сыворотке крови больных с синдромом Шерешевского–Тернера, получающих препараты гормона роста

При этом статистически значимых различий по изменению уровней ЛГ, андростендиона, эстрадиола не было обнаружено ($p \gg 0,05$). Высокая концентрация ДГЭА–С в сыворотке крови девочек с вторичными половыми признаками сопровождалась максимальным увеличением скорости роста на фоне лечения соматропином по сравнению с больными без вторичных половых признаков. Полученные результаты исследования демонстрируют влияние надпочечниковых андрогенов на ростовые эффекты гормона роста. Известно, что продукция ДГЭА повышается при участии адренокортикотропного гормона (АКТГ), а подавляется дексаметазоном. Однако в ряде исследований было показано, что в период полового развития и адrenaрхе концентрация АКТГ не меняется. В настоящее время факторы, стимулирующие адrenaрхе, не установлены. Предполагают, что в формировании адrenaрхе могут принимать участие инсулин, инсулиноподобный фактор роста (ИРФ-1), β -эндорфины или АКТГ-подобные пептиды [10]. Повышение андрогенной активности коры надпочечников у детей с СШТ сопровождается увеличением ростового эффекта соматропина при лечении низкорослости.

Прогнозируемый конечный рост у пациентов с признаками спонтанного пубертата составил $159 \pm 0,62$ см, а у девочек без проявлений адrenaрхе этот показатель соответствовал $158 \pm 0,46$ см. Достоверных различий по изменению прогнозируемого конечного роста в группах обследованных девочек не было обнаружено ($p > 0,05$).

Известно, что в период, предшествующий пубертатному, у здоровых девочек происходит резкое увеличение секреции адrenalовых андрогенов – ДГЭА, ДГЭА–С, несколько позднее – андростендиона. По мере прогрессирования пубертата уровень адrenalовых андрогенов продолжает нарастать [11,12]. Исследования McKena и соавторов показали, что источник стимуляции продукции надпочечниковых андрогенов не имеет интраадrenalового происхождения. Одним из предполагаемых факторов, стимулирующих адrenaрхе, является ИРФ-1. Показано, что уровень ИРФ-1 и ДГЭА пропорционально повышаются в период пубертата [13].

Предполагается, что среди факторов, возможных регуляторов секреции ДГЭА, определенная роль принадлежит гормону роста. Более того, найдены рецепторы в ткани коры надпочечников к гормону роста. По данным некоторых авторов, введение экзогенного СТГ сопровождается усилением продукции ДГЭА [14].

Ожидаемый конечный рост у обследованных больных с СШТ с различной степенью развития вторичных половых признаков существенно не различался, что указывает на отсутствие влияния процессов спонтанного пубертата на увеличение конечного роста. Следовательно, надпочечниковые андрогены способны увеличивать скорость роста и созревание костной ткани, при отсутствии влияния на конечный рост.

Выводы

У девочек с синдромом Шерешевского – Тернера отмечаются задержка роста и снижение скорости роста, прогрессирующие с возрастом вне зависимости от появления вторичных половых признаков (адrenaрхе).

Повышение андрогенной активности коры надпочечников у детей с синдромом Шерешевского–Тернера сопровождается увеличением ростового эффекта соматропина при лечении низкорослости.

У пациентов с вторичными половыми признаками и высоким уровнем надпочечниковых андрогенов отмечается более высокие показатели скорости роста по сравнению с больными без вторичных половых признаков при лечении гормоном роста.

Литература

1. Дедов И.И. Синдром Шерешевского–Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Методические рекомендации / И.И. Дедов, В.А.Петеркова, Н.Н. Волеводз, Т.В. Семичева (сост.). – М., 2002. – 47 с.
2. Carel J.C. Growth hormone therapy for Turner syndrome: evidence for benefit / J.C. Carel, L. Mathivon, C. Gendrel, J.L. Chaussain // *Horm Res.* – 1997. – Vol.48. – P. 31–34.
3. Волеводз Н.Н. Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости: автореф. дис. ... докт. мед. наук. / Н.Н. Волеводз. – М., 2005. – 43 с.
4. Carrascosa A. Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients / A. Carrascosa, M.Gussinye, P. Terradas, D. Yeste, L. Audi, E. Vieens-Calvet // *J. Bone. Miner. Res.* – 2000. – Vol.15. – P. 2005–2010.
5. Pasquino A.M. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome / A.M.Pasquino, F. Passer, J. Pucarelli, M. Segni, G. Municchi // *J Clin Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 1810–1813.

6. Дедов И.И. Половое развитие детей: норма и патология / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова. – М., 2002. – С. 11–64.
7. Реброва О.В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика» / О.В. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – С. 380.
8. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев // Лекции для адъюнктов и аспирантов. – СПб: ВмедА, 2005. – 284 с.
9. Ibanez L. Premature ad renarche normal variant or forerunner of adult disease? / L. Ibanez, N. Dimartino, N. Potau, P. Saenger // *Endocr Rev.* – 2001. – Vol. 21. – P. 671–696.
10. Gravholt CB. Low androgen levels in adult Turner syndrome: influence of female sex hormones and growth hormone status / C.B. Gravholt, B. Svenstrup, P. Bennett, J.S. Christiansen // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 1999. – Vol. 50. – P. 791–800.
11. Piltonen T. Ovarian and adrenal steroid production: regulatory role of LH/HCG / T. Piltonen, R. Koivunen, P. Morin, A. Ruokonen, I.T. Huhtaniemi, J.S. Tapanainen // *Hum Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P. 620–624.
12. Labrie F. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology / F. Labrie, T. Luu, C. Labrie, J. Simard // *Front Neuroendocrinol.* – 2001. – Vol. 22. – P. 185–212.
13. David D. Martin. The Early Dehydroepiandrosterone Sulfate Rise of Adrenarche and the Delay of Pubarche Indicate Primary Ovarian Failure in Turner Syndrome / David D. Martin, Roland Schweizer, C. Philipp Schwarze // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2004. – Vol. 89, № 3. – P. 1164–1168.
14. Lin C.J. Growth hormone receptor messenger ribonucleic acid in normal and pathologic human adrenocortical tissues an analysis by quantitative polymerase chain reaction technique / C.J. Lin, B.B. Mendonca, A.M. Luccon, I.C. Guazzelli, W. Nicolau, S.M. Villares // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 8. – P. 267–276.

Башнина Елена Борисовна
E-mail: bashnina@mail.ru