

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У ДЕВОЧЕК С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА В ДОПУБЕРТАТНОМ ВОЗРАСТЕ И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ГОРМОНОМ РОСТА

Н. Н. ВОЛЕВОДЗ, М. С. ПАНКРАТОВА, Н. И. САЗОНОВА.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

В настоящей работе изучено состояние минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника (L_2-L_4) у девочек с синдромом Шерешевского—Тернера (СШТ) в допубертатном возрасте, получавших и не получавших лечение рекомбинантным гормоном роста. В исследовании принимали участие 28 пациенток с СШТ в возрасте от 7,8 до 13,1 года. Из них 15 девочек в среднем в течение 1,5 года получали терапию рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут., и 13 девочек не получали ранее ростстимулирующую терапию. При анализе МПК в группе I выявлена остеопения у 40% по паспортному и у 13% по костному возрасту. В группе II обнаружены как остеопения (у 38% по хронологическому и у 42% по костному возрасту), так и остеопороз (у 31% по хронологическому и у 8% по костному возрасту). В группе пациенток с СШТ, не получавших терапии, отмечалось более выраженное снижение МПК (Z -критерий = $-1,44 \pm 1,2$). У пациенток, получавших терапию гормоном роста, снижения МПК выявлено не было (Z -критерий = $-0,79 \pm 0,13$). Статистически значимое увеличение показателей МПК ($p=0,011$), а также Z -критерия для хронологического ($p=0,023$) и костного ($p=0,028$) возраста в группе пациенток, получавших терапию гормоном роста, по сравнению с пациентками, не получавшими лечение, свидетельствует в пользу протективного влияния терапии гормоном роста на состояние костной ткани при СШТ.

Ключевые слова: синдром Шерешевского—Тернера, рекомбинантный гормон роста, минеральная плотность костной ткани.



Синдром Шерешевского—Тернера является генетически детерминированным заболеванием и встречается с частотой 1 случай на 2000—2500 девочек, рожденных живыми [1, 23]. Для данной патологии характерна триада признаков: низкий рост, дисгенезия гонад и врожденные аномалии различных органов (пороки развития левых отделов сердца, пороки развития мочевыводящей системы, костная дисплазия и др.) [2, 10, 11].

Одними из основных клинических признаков СШТ являются низкие темпы роста и низкий конечный рост (средний конечный рост — 142—147 см, что ниже 5-й перцентили роста здоровой популяции девочек). Нарушение роста наблюдается в 98% случаев у пациенток с СШТ [10, 11, 23]. На сегодняшний день лечение низкорослости при СШТ включает применение рекомбинантного гормона роста (рГР), полученного с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Данные многочисленных исследований показывают, что назначение рГР вызывает увеличение скорости роста и значительно улучшает ростовой прогноз при СШТ [6, 7, 9]. При своевременном начале лечения в адекватном режиме дозирования и введения рГР, использовании оптимизированной эстрогенотерапии для индукции полового созревания удается достоверно увеличить конечный рост до достижения 5-й перцентили популяции здоровых женщин [9, 13, 17, 23].

У девочек с СШТ отмечается снижение минеральной плотности кости, манифестирующее в пубертатном возрасте, обусловленное первичной овариальной недостаточностью и приобретающее нарастающий характер [5, 10]. Однако, по данным литературы, остеопения у девочек с СШТ отмечается преимущественно в кортикальном слое еще в допубертатном возрасте [3, 4]. Механизм возникновения этого нарушения не совсем ясен, но правомочно предположение о благоприятном эффекте терапии рГР на состояние МПК при СШТ [18]. Лечение рГР у пациенток с СТГ-дефицитом и доказанным снижением МПК увеличивает массу кости [14], так же как и у детей с идиопатической задержкой роста [15]. Литературные данные относительно эффекта терапии рГР на МПК у девочек и женщин с СШТ ограничены.

Основной целью исследования явилось изучение состояния МПК в поясничном отделе позвоночника (L_2-L_4) у девочек с СШТ в допубертатном возрасте, получавших лечение рекомбинантным гормоном роста, и у девочек в допубертатном возрасте, не получавших лечение

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на основании результатов обследования 28 девочек с СШТ в возрасте от 7,8 до 13,1 года (средний возраст девочек $10,2 \pm 1,5$ года). У всех пациенток диагноз был подтвержден результатами кариотипирования, кариотип 45 XO встречался у 72% больных. Критериями, включающими пациенток в данное поперечное (случай — контроль) исследование, являлись: половое развитие по Таннеру — 1, открытые эпифизарные зоны роста.

Среди обследуемых девочек 15 получали терапию рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут. в среднем в течение 1,5 года, и 13 девочек не получали ранее ростстимулирующую терапию. Рост пациенток измерялся с использованием механического ростометра Харпендера (Harpender stadiometer, Holstan Ltd, Dyfed, UK) с точностью до 0,1 см. Для оценки степени отклонения роста пациентов от среднего роста в популяции рассчитывался коэффициент стандартного отклонения SDS роста по следующей формуле: $SDS = X - X' / SD$, где X — рост пациента, X' — средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD — стандартное отклонение для данного хронологического возраста и пола. При расчете SDS применялись популяционные данные, используемые в базе KIGS — данные Tanner, Whitehouse [21, 22]. Костный возраст пациентов определялся по данным рентгенографии кистей рук с лучезапястными суставами по методике W. Greulich, S. Pyle (второе издание, 1959) [12].

У всех пациенток проводилось денситометрическое исследование (DEXA). Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в прямой проекции осуществлялась на аппарате «Prodigy» фирмы «GE Lunar» (США). Исследование проводилось в поясничном отделе позвоночника (совокупная минеральная плотность кости в регионе (L_2-L_4). С



Рис 1. Состояние минеральной плотности костной ткани у девочек с СШТ, получавших лечение рГР (а — по хронологическому возрасту, б — по костному возрасту)

Клинико-антропометрическая характеристика пациенток с СШТ

Показатель	Группа I (n=15, получавшие рГР)	Группа II (n=13, без лечения)
Хронологический возраст, годы	11,0±1,4 (8,5—12,9)	10,8±1,7 (7,8—13,1)
Рост, см	126,8±5,8 (116,9—135,2)	–3,2±0,9 (–4,5—–1,1)*
Костный возраст, годы	9,1±1,5 (7—11,5)	8,3±1,7 (5—11)
МПК _{12–14} , г/см ²	0,80±0,13 (0,62—1,02)	0,70±0,07 (0,56—0,80)*
Z-критерий _(ХВ)	–0,79±0,13 (–1,7—0,8)	–1,44±1,2 (–2,9—–0,8)*
Z-критерий _(КВ)	–0,13±0,84 (–1,5—1,1)	–0,7±0,80 (–2,4—0,5)*
Возраст постановки диагноза, годы	6,4±3,9 (0,1—11,5)	6,8±3,1 (0,1—11)

* — статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

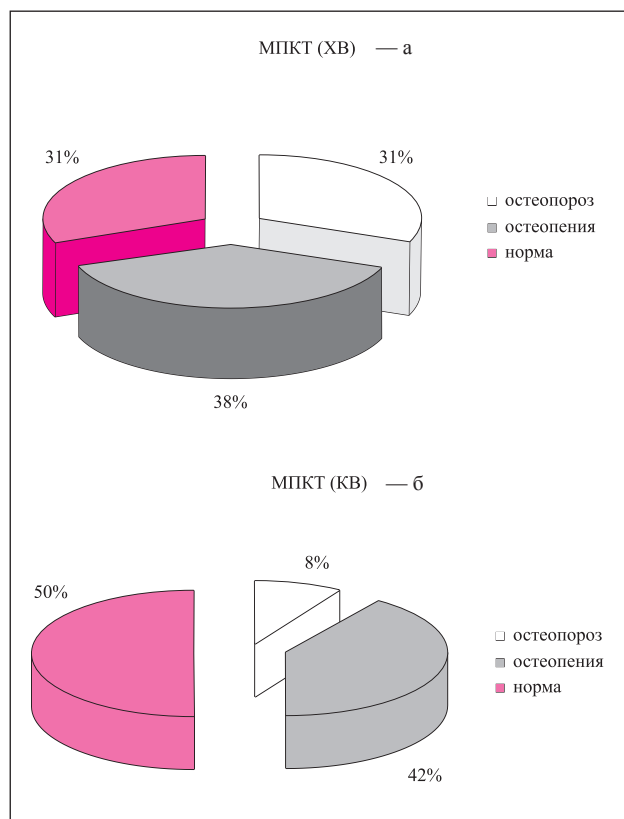


Рис 2. Состояние минеральной плотности костной ткани у девочек с СШТ, не получавших терапию (а — по хронологическому возрасту, б — по костному возрасту)

помощью специального программного обеспечения результаты исследования выражались в абсолютном содержании (в граммах) костной ткани и сравнивались с референсной базой данных, представленной фирмой-производителем. Полученные значения минеральной плотности кости выражались в г/см². Для оценки полученных показателей использовался Z-критерий, отражающий степень отклонения полученных результатов от нормальных для данного хронологического возраста и пола. Показатели денситометрии оценивались и в пересчете на костный возраст пациентки. Значения Z-критерия $< -2,5$ расценивались как остеопороз, а при его снижении от $-1,0$ до $-2,5$ SD — как остеопения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на IBM-совместимом компьютере с использованием программы Statistica for Windows, версия 6.0. Данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ SD min-max»). Для анализа различий данных для несвязанных групп применялся критерий Манна—Уитни. Статистически значимым принимался уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных 28 девочек с СШТ 15 пациенток в возрасте от 8,5 до 12,9 года (средний возраст девочек $11,0 \pm 1,4$ года) получали терапию рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут. в среднем в течение 1,5 года (группа I); 13 девочек в возрасте от 7,8 до 13,1 года (средний возраст девочек $10,8 \pm 1,7$ года) не получали ранее ростстимулирующую терапию (группа II).

Клинико-антропометрическая характеристика пациенток с СШТ групп I и II представлена в таблице.

При сравнительном анализе данных группы I и II сопоставимы по паспортному возрасту ($11,0 \pm 1,4$ и $10,8 \pm 1,7$ года, $p < 0,05$) и костному возрасту ($9,1 \pm 1,5$ и $8,3 \pm 1,7$ года, $p < 0,05$). При этом пациентки в группе I, получавшей терапию рГР были значимо выше, так как отмечались статистически значимые различия показателей SDS роста ($p = 0,017$) в группах, что свидетельствует об эффективности ростстимулирующей терапии.

При оценке состояния МПК в каждой из групп были получены следующие данные: в группе I (получавших лечение рГР) в пересчете на хронологический возраст у 40% пациенток отмечалась остеопения (рис. 1,а), в пересчете на костный возраст — у 13% пациенток (рис. 1,б). В группе II (не получавших терапию) в пересчете на хронологический возраст у 38% пациенток отмечалась остеопения, у 31% — остеопороз (рис. 2,а), в пересчете на костный возраст — у 42% отмечалась остеопения, у 8% остеопороз (рис. 2,б). Таким образом, отмечено наличие остеопороза как по костному, так и по паспортному возрасту в группе девочек, не

получавших терапию рГР, а также выявлена в этой группе большая доля пациенток со снижением МПК. В среднем в группе I снижения МПК выявлено не было (Z -критерий = $-0,79 \pm 0,13$), в то время как в группе II отмечается наличие остеопении (Z -критерий = $-1,44 \pm 1,2$). Между группами I и II выявлены статистически значимые различия показателей МПК для хронологического возраста ($p=0,011$) (рис. 3).

Также выявлены статистически значимые различия между показателями Z -критерия для хронологического возраста ($p=0,023$) в данных группах (рис. 4) и между показателями Z -критерия для костного возраста ($p=0,028$) (рис. 5).

Терапия рГР проводится для увеличения роста у девочек с СШТ. Рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования влияния терапии рГР на МПК не выполнялись, основные исследования представлены как поперечные (случай—контроль). В нашем исследовании статистически значимое увеличение показателей МПК, а также Z -критерия для хронологического и костного возраста в группе пациенток, получавших терапию гормоном роста, по сравнению с пациентками, не получавшими лечение, свидетельствует в пользу протективного влияния терапии гормоном роста на состояние костной ткани при СШТ.

В настоящее время, по данным международных исследований, существуют неоднозначные мнения о влиянии терапии рГР на МПК у девочек с СШТ.

В исследовании [18] у 68 голландских девочек с СШТ, получавших длительную терапию рГР, оценивалась МПК фаланги, исследуемая методом рентгеновской абсорбциометрии. Авторы показали, что перед началом терапии рГР у девочек была нормальная МПК в трубчатых и губчатых костях по сравнению со здоровыми группы контроля (Z -критерий приближался к 0), которая значительно возросла за 7 лет терапии рГР до достижения Z -критерия, близкого к 1,0. Авторы также показали, что при самых высоких дозах рГР (0,09 мг/кг/сут.) отмечен наибольший прирост МПК, что свидетельствует об активном участии гормона роста в костной минерализации. Другие авторы [16] измеряли МПК и объемную МПК у девочек с СШТ с использованием двухэнергетической абсорбциометрии. 16 из этих пациенток получали терапию рГР в среднем 3,2 года. По сравнению со здоровыми девочками сходного возраста в группе с СШТ отмечалась нормальная МПК в поясничном отделе, а по сравнению с группой девочек с СШТ, сходных по стадии пубертата и костному возрасту, отмечалось увеличение МПК и объемной МПК. Авторы сделали вывод, что повышение МПК у девочек с СШТ могло наступить в результате применения рГР.

Существует ряд исследований, где описано отсутствие явного влияния терапии рГР на МПК. В британском исследовании [19] у 18 девочек с СШТ в возрасте от 4 до 17 лет отмечались нормальные показатели МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с контрольной группой здоровых девочек. 12 девочек из указанных 18-ти получали ГР, 6 не получали. В течение 2,5 года исследования авторы не отмечали влияния терапии на МПК поясничного отдела. Малое количество пациентов, как и короткий срок получения данной терапии, устраняет любую интерпретацию этих данных.

В другом исследовании [8] измеряли объемную МПК поясничного отдела с помощью DEXA у 37 подростков и молодых девушек с СШТ. Авторы не обнаружили эффекта терапии рГР на МПК поясничного отдела, независимо от наличия или отсутствия спонтанного пубертата. Другое сооб-

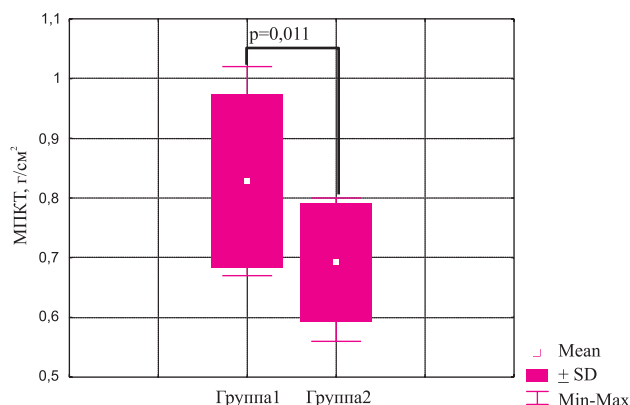


Рис.3. Показатели минеральной плотности костной ткани у девочек с СШТ, получавших лечение (группа 1) и не получавших терапию (группа 2)

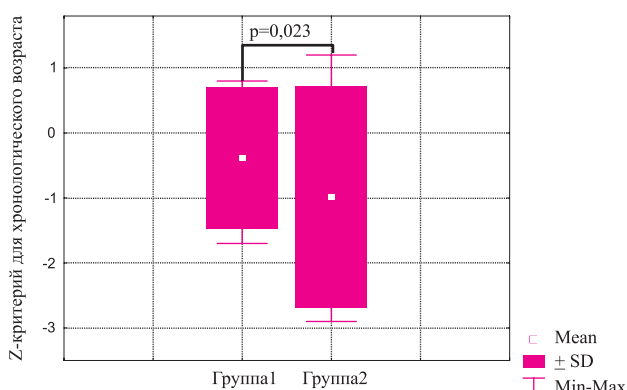


Рис.4. Показатели Z -критерия минеральной плотности костной ткани по хронологическому возрасту у девочек с СШТ, получавших лечение (группа 1) и не получавших терапию (группа 2)

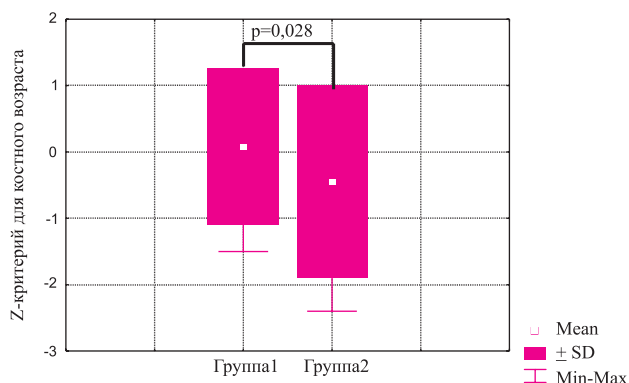


Рис.5. Показатели Z -критерия минеральной плотности костной ткани по костному возрасту у девочек с СШТ, получавших лечение (группа 1) и не получавших терапию (группа 2)

Список сокращений:

СШТ — синдром Шерешевского — Тернера

ХВ — хронологический возраст

КВ — костный возраст

МПК — минеральная плотность костной ткани

рГР — рекомбинантный гормон роста

SD — standart deviation (стандартное отклонение)

SDS — standart deviation score (коэффициент стандартного отклонения)

шение [20] свидетельствовало об отсутствии влияния терапии ГР на МПК поясничного отдела у 16 японских девочек с СШТ (9 из 16 получали ГР). Малое количество пациентов снижает возможность обнаружить статистически значимые различия между группами в приведенных исследованиях.

Таким образом, можно наблюдать, что данные литературы относительно влияния терапии рГР на минерализацию костной ткани у девочек с СШТ весьма противоречивы. Не исключено, что это отчасти обусловлено малым количеством пациентов и отсутствием группы контроля, отчасти предположением, что наиболее длительную терапию рГР получают самые низкорослые дети. Вполне вероятно, что ранняя диагностика СШТ обусловлена более выраженным фенотипом, и у таких пациентов обнаруживают наименьший рост, более низкую МПК перед началом терапии, при этом показатели МПК улучшаются в результате лечения.

Однако в нашем исследовании возраст постановки диагноза не различался между группами I и II, кроме того, пациенты были сопоставимы по хронологическому и костному возрасту. При анализе процентного распределения состояния МПК в группах в группе I выявлена остеопения у 40% по паспортному и у 13% по костному возрасту. В группе II обнаружены как остеопения (у 38% по паспортному и у 42% по костному возрасту), так и остеопороз (у 31% по паспортному и у 8% по костному возрасту). Выявление остеопороза и остеопении у нелеченых детей с СШТ по сравнению с умеренной остеопенией у леченных рГР пациенток свидетельствует в пользу благоприятного влияния терапии рГР на костную массу. В среднем в группе I снижения МПК выявлено не было (Z -критерий = $-0,79 \pm 0,13$), в то время как в группе II отмечено наличие остеопении (Z -критерий = $-1,44 \pm 1,2$), что указывает на благоприятное влияние терапии рГР на массу кости, также как и у пациентов с идиопатической задержкой роста [20]. Так как в группах I и II, сходных по хронологическому возрасту, костному возрасту и возрасту постановки диагноза выявлены статистически значимые различия между показателями МПК ($p = 0,011$), Z -критерия для хронологического возраста ($p = 0,023$) и для костного возраста ($p = 0,028$), то можно сделать вывод о положительном действии терапии рГР в рекомендуемой дозе 0,05 мг/кг/сут. на состояние МПК в поясничном отделе позвоночника у девочек с СШТ, однако данный аспект действия гормона роста при СШТ требует дальнейших исследований.

Таким образом, статистически значимое увеличение показателей МПК в группе пациенток, получавших терапию гормоном роста, по сравнению с пациентками, не получавшими лечение, свидетельствует о благоприятном протективном влиянии терапии гормоном роста на состояние костной ткани при СШТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Дедов И.И., Петеркова В.А., Волеводз Н.Н., Семичева Т.В. Синдром Шерешевского-Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации. — Москва, 2002.
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children—2003 update. *Endocr. Pract.* 2003; 9(1): 64—76.
- Ari M., Bakalov VK, S. Hill, and C. A. Bondy. The Effects of Growth Hormone Treatment on Bone Mineral Density and Body Composition in Girls with Turner Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91(11): 4302—4305.
- Bakalov VK, Axelrod L, Baron J, Hanton L, Nelson LM, Reynolds JC, Hill S, Troendle J, Bondy CA Selective reduction in cortical bone mineral density in Turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:5717—5722.
- Bakalov VK, Van PL, Baron J, Reynolds JC, Bondy CA Growth hormone therapy and bone mineral density in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:4886—4888.
- Betts PR, Butler GE, Donaldson C. A decade of growth hormone treatment in girls with Turner syndrome in the UK. *Arch. Dis. Child.* 1999; 80 (3): 221—225.
- Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, Ducret JP, Chaussain JL. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1462—1466.
- Carrascosa A, Gussinye M, Terradas P, Yeste D, Audi L, Vicens-Calvet E Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2005—2010.
- Chernauek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG. Growth Hormone Therapy of Turner Syndrome: The Impact of Age of Estrogen Replacement on Final Height. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2000; 85 (7): 2439—2445.
- Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, and Wass JA. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocr. Rev.* 2002; 23 (1): 120—140.
- Gravholt C.H. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Europ. J. Endocrinol.* 2004; 151: 657—687.
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd ed. — Stanford: Stanford University Press, 1959.
- Hochberg Z, Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. *Europ. J. Endocrinol.* 1999; 141: 218—224.
- Lanes R, Gunzler P, Esaa S, Weisinger JR. The effect of short- and long-term growth hormone treatment on bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with idiopathic short stature: a 3-year study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:725—730.
- Monson JP, Drake WM, Carroll PV, Weaver JU, Rodriguez-Arnao J, Savage MO. Influence of growth hormone on accretion of bone mass. *Horm Res.* 2002; 58:52—56.
- Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bachrach LK Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76:861—866.
- Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr.* 1998; 132: 319—324.
- Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, van Teunenbroek A, van Leeuwen WJ, Asarfi A, van Rijn RR, Drop SL. Bone mineral density assessed by phalangeal radiographic absorptiometry before and during long-term growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome participating in a randomized dose-response study. *Pediatr Res.* 2001; 50:417—422.
- Shaw NJ, Rehan VK, Husain S, Marshall T, Smith CS Bone mineral density in Turner's syndrome: a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 47:367—370.
- Suganuma N, Furuhashi M, Hirooka T, Moriwaki T, Hasegawa Y, Mori O, Ogawa M Bone mineral density in adult patients with Turner's syndrome: analyses of the effectiveness of GH and ovarian steroid hormone replacement therapies. *Endocr J.* 2003; 50:263—269.
- Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, height velocity and weight velocity: British children, 1965. Part II. *Arch. Dis. Child.* 1966; 41: 613—635.
- Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standard for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arch. Dis. Child.* 1976; 51: 170—171.
- The Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrin Metab.* 2006; (10): 1310—1374.