

В. А. Петеркова, Н. П. Гончаров, Т. В. Семичева, А. Н. Тюльпаков, С. С. Панкова,  
Е. Б. Коледова

## СОМАТОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ ГИПОФИЗА У ДЕВОЧЕК С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО—ТЕРНЕРА

Детское отделение (зав. — проф. В. А. Петеркова) Эндокринологического научного центра  
(дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Низкорослость является самым характерным признаком синдрома Шерешевского—Тернера (СШТ). Прогрессивное снижение темпов роста у детей с СШТ вызывает логичный вопрос о возможных нарушениях соматотропной функции гипофиза. Сведения о секреции гормона роста (ГР) при СШТ достаточно противоречивы. Анализ данных современной литературы свидетельствует о том, что нарушение секреции ГР при СШТ не является абсолютно доказанным [8]. Вместе с тем определение подобного дефекта в группе независимых исследований не позволяет исключить нарушение секреции ГР при СШТ [2, 15]. Исследование соматотропной функции гипофиза при СШТ, являющимся природной моделью первичного гипогонадизма у девочек, открывает дополнительные возможности для изучения влияния эстрогенов на секрецию ГР. Целью настоящей работы явилось изучение состояния соматотропной функции гипофиза у детей с СШТ в различные возрастные периоды.

### Материалы и методы

Работа основана на результатах обследования группы детей с СШТ ( $n = 25$ ). Диагноз СШТ ставили при исследовании кариотипа в периферических лимфоцитах. Для оценки соматотропной функции гипофиза проводили исследования базальных уровней ГР, определяемых в 8, 16, 23 и 3 ч в течение суток, и стимулированных уровней при стандартных тестах с клофелином, L-ДОФА, рилизинг-гормоном гормона роста (1—29) — ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> (гролиберин, "Каби Витрум", Швеция). ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> вводили внутривенно струйно из расчета 1 мкг на 1 кг массы тела. Кровь брали за 15 мин до и через 15, 30, 45, 60 и 90 мин после введения препарата. Иссле-

дования проводили с интервалами в 4—5 дней для каждого больного.

Концентрацию ГР в сыворотке крови измеряли радиоиммунным методом с помощью тест-системы, разработанной в лаборатории белковых гормонов Эндокринологического научного центра РАМН [1]. Для интегрированной оценки стимулированной секреции ГР рассчитывали площадь под кривой (ППК) и средневзвешенную концентрацию (ППК/продолжительность пробы). Дополнительно исследовали базальные уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. Первичное гормональное обследование проводили у детей, ранее не получавших стимулирующего роста лечения. 3 пациента, имеющих Y-материал в кариотипе, обследованы после профилактической гонадактомии. Соматотропную функцию гипофиза у больных с гипотиреозом исследовали на фоне адекватной заместительной терапии. Основные показатели, характеризующие рост, определяли с помощью стадиометра фирмы "Holstain Ltd, Crumych, Dyfed" с точностью до 0,5 см. Полученные данные трансформировали в показатели SDS роста, который определяли по формуле

$$SDS = (x - x')/SD,$$

где  $x$  — результаты измерения у данного больного;  $x'$  — средний нормативный показатель для данного возраста;  $SD$  — стандартное отклонение для данного возраста с использованием нормативов роста для здоровых девочек [14].

Ожидаемый рост для девочек вычисляли как среднюю сумму показателей роста матери и отца (в см) минус постоянная величина, равная 6,5. Для оценки массы тела использовали SDS индекса массы тела — ИМТ (масса тела/длина тела<sup>2</sup>), рассчитываемый по формуле

$$SDS\ ИМТ = (x - x')/SD,$$

где  $x$  — lg (масса тела/длина тела<sup>2</sup>) у данного больного;  $x'$  — средний нормативный показатель lg (масса тела/длина тела<sup>2</sup>) для девочек данного возраста;  $SD$  — стандартное отклонение lg (масса тела/длина тела<sup>2</sup>) для девочек данного возраста [1].

Отсутствие модулирующего действия пубертата на секрецию ГР вызвало необходимость деления всех больных на 2 группы: 1-я — больные в препубертатном возрасте, 2-я — в пубертатном. Возрастной ценз был определен с учетом физиологических сроков начала пубертата у здоровых девочек, а также собственных данных, подтверждавших патологическое повышение уровней гонадотропинов в крови и прогрессирующее снижение темпов роста у девочек с СШТ в возрасте старше 9 лет. В 1-ю группу вошли больные с хронологическим возрастом (ХВ) < 9 лет, во 2-ю — с ХВ > 9 лет, не получающие заместительной терапии эстрогенами. Изучение влияния заместительной терапии эстрогенами на соматотропную функцию гипофиза проведено во 2-й группе непосредственно перед началом заместительной терапии дигидростильбэстролом (синэстрол; Минмедбиопром Российской Федерации) в стандартной дозе 1 мг/сут перорально и через 6 мес после ее окончания. Заместительную терапию эстрогенами назначали при отсутствии признаков спонтанного пубертата и костном возрасте (КВ), превышающем 11 лет. Тест с ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> в 1-й и 2-й группах проводили вместе со стандартными фармакологическими тестами, а во 2-й группе — до начала и через 6 мес заместительной терапии дигидростильбэстролом.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью параметрических и непараметрических методов статистического анализа — парного критерия Стьюдента, парного критерия Вилкоксона, критерия Манна—Уитни, корреляционного анализа (метод Спирмена) на IBM-совместимом компьютере с использованием программы Systat for Windows 5.0. Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка метода (SEM).

ХВ обследованных варьировал от 5 до 17 лет (в среднем 11,87 ± 0,35 года). Необходимо отметить отсутствие отягощен-

Таблица 1

Показатели физического развития и концентрация ЛГ и ФСГ в группах детей с СШТ (среднее ± SEM)

| Показатель             | 1-я группа ( $n = 9$ )        | 2-я группа ( $n = 16$ )       |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| ХВ, годы               | 7,91 ± 0,35<br>(6,53—9,13)    | 13,27 ± 0,28<br>(11,02—15,91) |
| КВ, годы               | 6,56 ± 0,53<br>(4,0—8,0)      | 11,22 ± 0,23<br>(9,00—12,00)  |
| SDS роста              | −2,46 ± 0,19<br>(−3,59—1,72)  | −3,36 ± 0,20<br>(−4,98—2,13)  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 16,22 ± 0,56<br>(14,33—18,97) | 18,56 ± 0,52<br>(14,38—23,80) |
| SDS ИМТ                | 0,31 ± 0,32<br>(−0,85—2,03)   | 0,11 ± 0,25<br>(−2,06—1,77)   |
| ЛГ, МЕ/л               | 0,70 ± 0,45<br>(0,5—1,5)      | 29,91 ± 5,54<br>(0,4—85,0)    |
| ФСГ, МЕ/л              | 1,12 ± 0,95<br>(0,1—2,8)      | 64,71 ± 8,24<br>(5,8—115,0)   |

Примечание. Здесь и в табл. 2—5 в скобках — пределы колебаний.

Таблица 2

Концентрация ГР (в нг/мл) в крови детей с СШТ (среднее  $\pm$  SEM)

| Время определения уровня ГР в крови, ч | ХВ < 9 лет                     | ХВ > 9 лет                   |
|----------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 3                                      | 7,14 $\pm$ 2,99<br>(0,2—19,8)  | 2,52 $\pm$ 1,07<br>(0,2—6,3) |
| 8                                      | 3,24 $\pm$ 0,80<br>(0,2—5,7)   | 0,33 $\pm$ 0,12<br>(0,2—0,9) |
| 16                                     | 0,63 $\pm$ 0,21<br>(0,2—1,7)   | 1,05 $\pm$ 0,46<br>(0,2—3,2) |
| 23                                     | 15,41 $\pm$ 8,31<br>(0,2—57,2) | 2,34 $\pm$ 0,94<br>(0,2—4,8) |

ной наследственности по низкорослости: показатели ожидаемого роста и роста родителей всех детей соответствовали нормативам роста для здоровых людей в российской популяции. Основные клинико-гормональные характеристики обследованных обеих групп приведены в табл. 1.

### Результаты и их обсуждение

У девочек с СШТ в возрасте старше 9 лет не отмечалось характерного для здоровых детей повышения средних уровней ГР. Тем не менее средняя концентрация ГР, определяемая в течение суток в группе детей с СШТ в возрасте младше 9 лет, была несколько выше (недостаточно) аналогичных показателей в более старшей возрастной группе (табл. 2).

Длительность интервалов между исследованиями, превышающая периодичность импульсной секреции ГР более чем в 2 раза, может оказывать определенное негативное влияние на достоверность результатов. Косвенным подтверждением некоторого снижения спонтанных уровней ГР у детей старше 9 лет является работа J. Ross [12], в которой выявлено снижение среднего уровня и пиков спонтанной секреции ГР у девочек с СШТ в этом возрасте. С другой стороны, отсутствие достоверных различий между базальными концентрациями ГР в течение суток в обеих группах не исключает возможности первичного дефекта секреции ГР, не зависящего от ХВ и уровня половых гормонов. В связи с этим необходимо отметить работы, в которых доказано наличие первичной гипоталамической (нейросекреторной) дисфункции секреции ГР у детей с СШТ [2, 10, 15].

Уровень ГР в 23 ч достоверно коррелировал с SDS ИМТ ( $r = -0,571$ ;  $p < 0,05$ ). Выявлена четкая тенденция к отрицательной корреляции между уровнем ГР в 8 ч ( $r = -0,40$ ), ППК при тесте с L-ДОФА ( $r = -0,48$ ) и SDS ИМТ. Эта закономерность может быть следствием снижения секреции и повышения клиренса ГР, наблюдаемого при увеличении массы тела у здоровых людей и в случае СШТ [15]. В обеих группах "ночные" уровни ГР достоверно преобладали над "дневными" ( $p < 0,05$ ), что позволяет предположить отсутствие повреждений центральных механизмов, регулирующих суточный ритм секреции ГР при СШТ. Несмотря на достаточно большие интервалы между измерениями, полученные результаты согласуются с данными других авторов, определявших концентрацию ГР в крови каждые 20—30 мин в течение суток или во время ночного сна [5, 12].

Таблица 3

Секреция ГР при тесте с клофелином у девочек с СШТ (среднее  $\pm$  SEM)

| Уровень ГР, нг/мл | ХВ < 9 лет                     | ХВ > 9 лет                    |
|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Тест с клофелином |                                |                               |
| 0, минимальный    | 4,36 $\pm$ 1,46<br>(0,2—13,6)  | 0,36 $\pm$ 0,07<br>(0,2—1,0)  |
| максимальный      | 10,76 $\pm$ 1,32<br>(7,5—18,7) | 6,62 $\pm$ 1,45<br>(0,5—17,8) |

Стандартный тест с клофелином выявил снижение максимальной стимулированной концентрации ГР по отношению к ХВ ( $p < 0,01$ ; рис. 1). В 1-й группе не выявлено недостаточного выброса ГР по данным теста с клофелином. Во 2-й группе отмечено достоверное снижение базального и максимального уровня ГР при тесте с клофелином ( $p = 0,007$  и  $0,034$  соответственно) по сравнению с 1-й группой. Недостаточность ГР (максимальный уровень при тесте с клофелином  $< 7$  нг/мл) во 2-й группе определялась в 67% случаев. Основные данные, характеризующие секрецию ГР при тесте с клофелином в обеих группах девочек с СШТ, приведены в табл. 3.

Мы не получили достоверной корреляции между максимальным уровнем ГР при тесте стимуляции с клофелином и SDS роста, рассчитанным по нормативам для здоровых девочек и для больных с СШТ ( $p = 0,09$  и  $p = -0,23$  соответственно). Заместительная терапия дигидростильбэстролом вызывала достоверное ( $p = 0,043$ ) повышение базальных уровней ГР, определяемых в 3, 8 и 23 ч (рис. 2), и достоверное повышение базальной и максимальной концентрации ГР, стимулированной клофелином ( $p = 0,005$  и  $0,003$  соответственно).

Таким образом, влияние соматотропной функции на рост при СШТ отличается от такового в случае истинной недостаточности ГР: нарушение роста у детей с СШТ зависит не только от возможных нарушений соматотропной функции гипофиза. Раннее начало задержки роста у девочек с СШТ в группе младше 9 лет при отсутствии при-

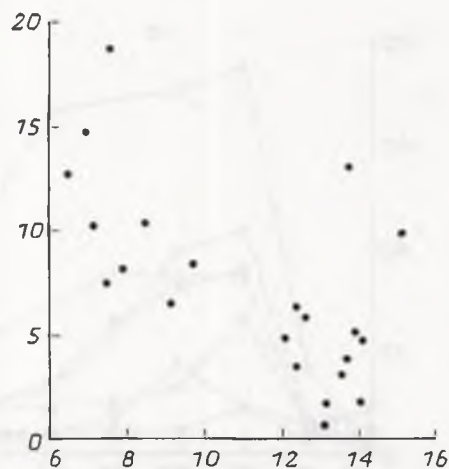


Рис. 1. Максимальные концентрации ГР в крови при стандартном тесте с клофелином у детей с СШТ в зависимости от ХВ ( $r = 0,521$ ;  $p < 0,01$ ).

По оси ординат — уровень ГР (в нг/мл); по оси абсцисс — ХВ (в годах).

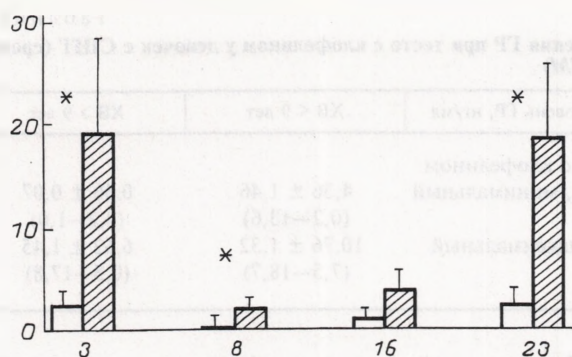


Рис. 2. Влияние заместительной терапии эстрогенами на базальные уровни ГР, определяемые в крови в течение суток у девочек с СШТ (среднее  $\pm$  SEM).

Светлые столбики — без лечения; столбики с косой штриховкой — лечение эстрогенами. \* —  $p < 0,05$ . По оси ординат — уровень ГР (в нг/мл); по оси абсцисс — время (в ч).

знаков недостаточности ГР (по данным стандартных фармакологических тестов) может быть обусловлено костной дисплазией, проявляющейся частичной резистентностью костной ткани к действию ростовых факторов [3, 8].

Анализ ППК в тесте с L-ДОФА также подтвердил достоверность ( $p = 0,028$ ) стимулирующего влияния заместительной терапии эстрогенами на секрецию ГР у детей с СШТ (рис. 3, а). Распределение ППК в тесте с L-ДОФА до начала и на фоне заместительной терапии приведено на рис. 3, б в виде диаграммы: положение вертикальных граней прямоугольника соответствует 25-й и 75-й перцентилям, положение "насечек" — 3-й и 9-й перцентилям; вертикальная линия, разделяющая прямоугольник на 2 части, отражает величину медианы.

Таким образом, заместительная терапия эстрогенами не оказывала влияния на суточный ритм секреции ГР, однако способствовала достоверному повышению базальных и стимулированных (при стандартных фармакологических тестах) уровней ГР. Полученные данные подробно обоснованы в работе J. Kerrigan и соавт. [9], показавших, что назначение терапии эстрогенами у де-

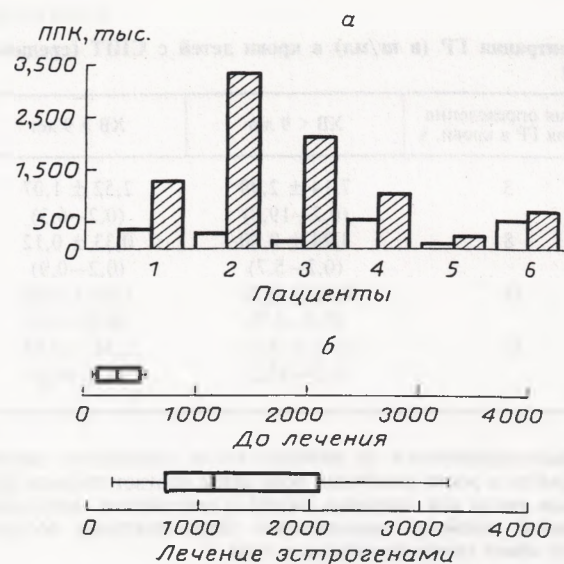


Рис. 3. Изменение показателя ППК — абсолютных значений (а) и характера распределения (б) — в тесте с L-ДОФА у девочек с СШТ под влиянием заместительной терапии эстрогенами.

а: светлые столбики — до лечения; столбики с косой штриховкой — лечение эстрогенами ( $p < 0,05$ ).

тей с СШТ не изменяет количества, но достоверно увеличивает амплитуду импульсов секреции ГР.

Оценка соматотропной функции гипофиза в предыдущей части исследования проводилась во взаимосвязи с гипоталамическим уровнем регуляции секреции ГР. Этот подход не позволяет достаточно точно определить функциональную активность соматотрофов *per se*, так как зависит от реактивности многочисленных гипоталамических центров, оказывающих опосредованное (с помощью нейромедиаторов) и непосредственное (с помощью эндогенных ГР-РГ и соматостатина) влияние на гипофиз. Синтез рекомбинантного ГР-РГ позволил проводить специфическую оценку гипофизарного резерва ГР. Сравнительный анализ результатов тестов с ГР-РГ(1-29)NH<sub>2</sub> и стандарт-

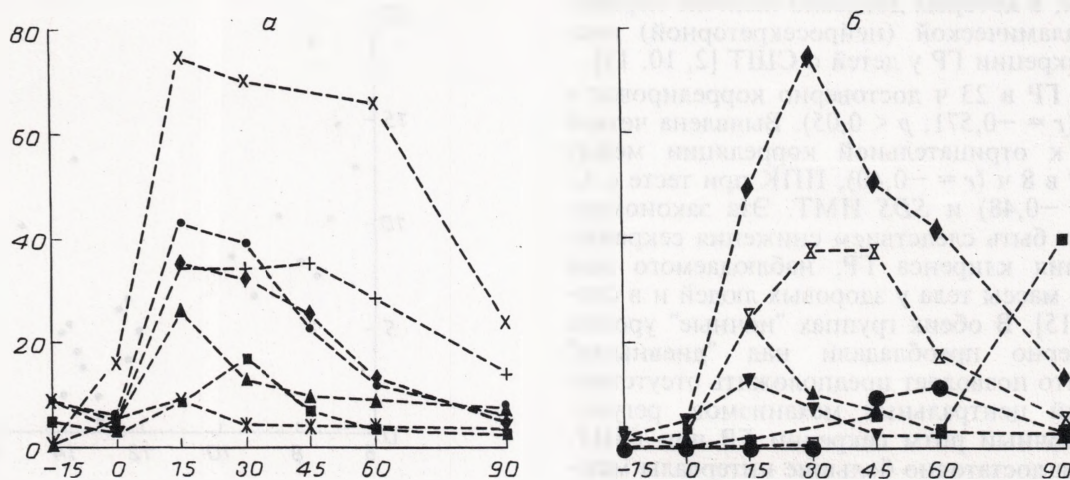


Рис. 4. Данные теста с ГР-РГ(1-29)NH<sub>2</sub> в группах детей с СШТ.

а — ХВ < 9 лет; б — ХВ > 9 лет (без лечения). Здесь и на рис. 5: по осям ординат — уровень ГР (в нг/мл); по осям абсцисс — время (в мин).

Таблица 4

Результаты теста с ГР-РГ (1—29) NH<sub>2</sub> у девочек с СШТ (среднее  $\pm$  SEM)

| Уровень ГР, нг/мл | ХВ < 9 лет                     | ХВ > 9 лет                      |
|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| —15 мин           | 4,71 $\pm$ 1,56<br>(0,25—9,3)  | 1,47 $\pm$ 0,39<br>(0,24—3,0)   |
| 0 мин             | 6,07 $\pm$ 1,75<br>(2,6—16,2)  | 2,23 $\pm$ 0,75<br>(0,2—5,0)    |
| Максимальный      | 34,19 $\pm$ 8,04<br>(8,8—74,4) | 33,03 $\pm$ 9,66<br>(10,5—74,6) |

ных тестов, проведенный в настоящем исследовании, показал, что ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> является более активным стимулятором секреции ГР у детей с СШТ по сравнению с клофелином и L-ДОФА. Полученные результаты соответствуют данным других авторов, применяющих тест с ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> у здоровых детей и при различных видах низкорослости [4, 7]. Данные теста с ГР-РГ (1—29)NH<sub>2</sub> в 2 группах детей приведены на рис. 4. Необходимо отметить значительную вариабельность ответной реакции соматотрофов на специфическую стимуляцию ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> у девочек с СШТ во все возрастные периоды (табл. 4). Секреция ГР при введении ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> не различалась у детей обеих групп ( $p = 1,0$  для максимального уровня и  $p = 0,3$  для ППК). Стимуляция соматотрофов с помощью ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub>, проведенная в различные возрастные периоды, не подтвердила снижения гипофизарного резерва ГР: максимальный уровень ГР после введения ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> во всех случаях превышал 10 нг/мл. Этот показатель не отличался от данных у здоровых девочек того же возраста [7].

Результаты теста с ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> перед началом лечения и на фоне заместительной терапии дигидростильбэстролом приведены в табл. 5. Заместительная терапия дигидростильбэстролом также не оказывала влияния на секрецию ГР при

Таблица 5

Влияние заместительной терапии дигидростильбэстролом на уровень ГР в крови при тесте с ГР-РГ (1—29) NH<sub>2</sub> у девочек с СШТ (среднее  $\pm$  SEM)

| Уровень ГР, нг/мл | До лечения                      | На фоне лечения                 |
|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| —15 мин           | 1,47 $\pm$ 0,39<br>(0,24—3,0)   | 8,88 $\pm$ 7,24<br>(0,5—45,0)   |
| 0 мин             | 2,23 $\pm$ 0,75<br>(0,2—5,0)    | 6,0 $\pm$ 3,86<br>(0,15—24,8)   |
| Максимальный      | 33,03 $\pm$ 9,66<br>(10,5—74,6) | 32,32 $\pm$ 6,07<br>(16,7—46,8) |

стимуляции ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> ( $p = 0,9$  для максимального уровня и  $p = 0,6$  для ППК) (рис. 5).

Относительная стабильность реакции соматотрофов на введение ГР-РГ в препубертатном и пубертатном периодах была отмечена у здоровых детей обоего пола по данным M. Gelato. Наши результаты отличаются от данных M. Sappa [4] и D. Spadoni [13], определявших снижение гипофизарного резерва ГР по данным теста с ГР-РГ у девочек с СШТ при сравнении с 2 контрольными группами (здоровыми детьми и детьми с идиопатической низкорослостью). Нормальное повышение уровня ГР в ответ на стимуляцию ГР-РГ у девочек с СШТ, полученное в настоящей работе, предполагает, что при СШТ отсутствует рефрактерность к ГР-РГ.

Таким образом, отсутствие нарушений секреции ГР при стимуляции ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> сочеталось с нормальной соматотропной функцией в препубертатном периоде и наличием недостаточности ГР по данным стандартных фармакологических тестов, действующих на гипоталамическом уровне, в пубертатном возрасте. Подобная диссоциация может быть проявлением гипоталамической (нейросекреторной) недостаточности ГР, обусловленной, по-видимому, первичной овариальной недостаточностью. По данным последних публикаций, эстрогены способствуют увеличению секреции эндогенного ГР-РГ и/или повыше-

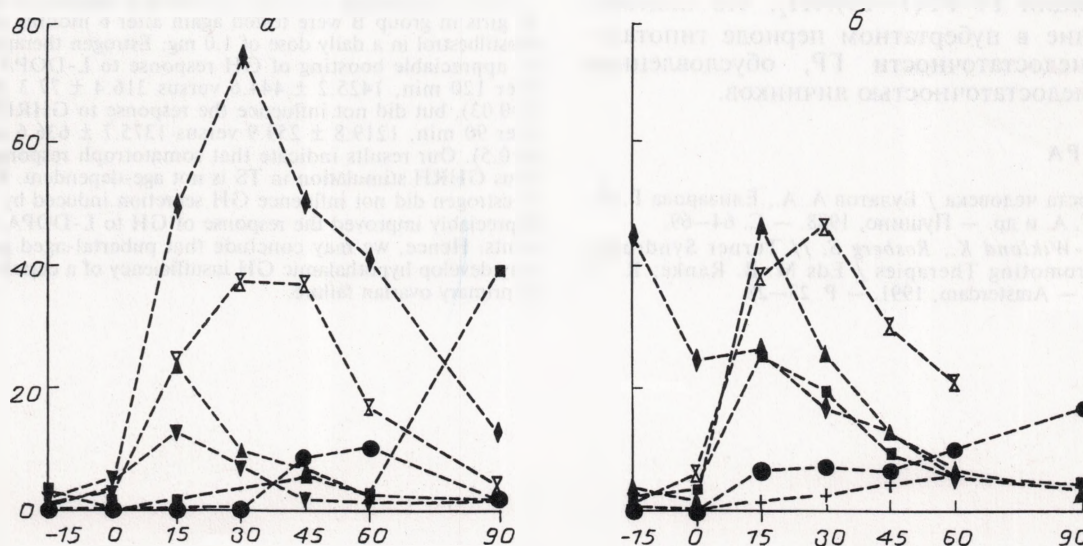


Рис. 5. Влияние заместительной терапии эстрогенами на секрецию ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> у детей с СШТ.

а — до лечения; б — через 6 мес заместительной терапии эстрогенами.

нию чувствительности соматотрофов к эндогенному ГР-РГ [9]. Это подтверждалось увеличением базальных и стимулированных уровней ГР у девочек с СШТ на фоне заместительной терапии ди-гидростильбэстролом. С другой стороны, заместительная терапия ди-гидростильбэстролом не оказывала влияния на результаты теста с ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub>. Этот факт может объясняться тем, что тест с экзогенным ГР-РГ, по-видимому, не способен отразить минимальные изменения чувствительности гипофиза, так как используемая доза (1 мкг на 1 кг массы тела) значительно превышает пороговую дозу для взрослых (0,2—0,4 мкг/кг) [6].

## Выводы

1. Преобладание ночной секреции ГР отмечается у девочек с СШТ во всех возрастных периодах. Заместительная терапия эстрогенами не оказывает влияния на суточный ритм секреции ГР, однако способствует достоверному повышению базальной и стимулированной при стандартных фармакологических тестах концентрации ГР у детей с СШТ.

2. Нарушение соматотропной функции гипофиза не выявляется у девочек с СШТ в препубертатном периоде; в пубертатном возрасте недостаточность соматотропной функции гипофиза (по данным стандартных фармакологических тестов) определяется в 67 % случаев.

3. У детей с СШТ определяется отрицательная связь между массой тела и базальными уровнями ГР.

4. Стимуляция ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub> не выявляет снижения гипофизарного резерва ГР у девочек с СШТ во все возрастные периоды. Заместительная терапия эстрогенами не оказывает существенного влияния на секрецию ГР при стимуляции ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub>.

5. Нормальная соматотропная функция гипофиза у детей с СШТ в препубертатном периоде и наличие недостаточности ГР по данным стандартных фармакологических тестов в пубертатном возрасте сочетается с нормальной секрецией ГР при стимуляции ГР-РГ(1—29)NH<sub>2</sub>, что подтверждает наличие в пубертатном периоде гипоталамической недостаточности ГР, обусловленной первичной недостаточностью яичников.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гормон роста человека / Булатов А. А., Елизарова Г. П., Осина Т. А. и др. — Пушино, 1988. — С. 64—69.
2. Albertsson-Wikland K., Rosberg S. // Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies / Eds M. B. Ranke, R. G. Rosenfield. — Amsterdam, 1991. — P. 23—28.

3. Brook C. G. D. // Arch. Dis. Child. — 1974. — Vol. 49, N 10. — P. 789—795.
4. Cappa M., Loche S., Berrelli P. et al. // Horm. Res. — 1987. — Vol. 27. — P. 1—6.
5. Frisch R., Hausler G., Blumel P. et al. // Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies / Eds M. B. Ranke, R. G. Rosenfield. — Amsterdam, 1991. — P. 35—40.
6. Gelato M. C., Pescovitz O. H., Cassorla F. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 59, N 2. — P. 197—201.
7. Gelato M. C., Malozowski S., Caruso-Nikoletti M. et al. // Ibid. — 1986. — Vol. 63. — P. 174—179.
8. Grumbach M. M., Conte F. A. // Williams Textbook of Endocrinology / Eds J. D. Wilson, D. W. Foster. 8-th Ed. — Philadelphia, — P. 423—514.
9. Kerrigan J. R., Rogol A. D. // Endocrinol. Rev. — 1992. — Vol. 13. — P. 281—297.
10. Martinez A., Heinrich J. J., Domene H. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 5. — P. 253—258.
11. Rolland-Cachera M. F., Sempe M., Guillaud-Bataille M. // J. clin. Nutr. — 1982. — Vol. 36. — P. 178—184.
12. Ross J. L., Long L. M., Loriaux D. L. et al. // J. Pediatr. — 1985. — Vol. 106. — P. 202—206.
13. Spadoni D. A., Bernandini S., Cianfarani S. et al. // Acta paediatr. scand. — 1989. — Suppl. 356. — P. 157.
14. Tannet J. M., Whitehouse R. H., Takaishi M. // Arch. Dis. Child. — 1996. — Vol. 41. — P. 454—471.
15. Veldhuis J. D., Sotos J. F., Sherman B. M. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 75. — P. 1075—1080.

Поступила 17.11.95

V.A. Peterkova, N.P. Goncharov, T.V. Semicheva, A.N. Tyulpakov, S.S. Pankova, E.B. Koledova — PITUITARY SOMATOTROPIC FUNCTION IN GIRLS WITH THE SHERESHEVSKY-TURNER SYNDROME

**Summary.** In order to assess how lack of estrogens may influence the regulation of growth hormone (GH) secretion, we studied GH response to intravenous GHRH(1-29)NH<sub>2</sub> in a dose of 1 mg/kg and standard oral clonidine and L-DOPA stimulation in 25 girls with Turner's syndrome (TS) aged 4 to 14. None of the patients had signs of spontaneous puberty or were administered any growth-promoting treatment before testing. Since gonadotrophin elevation is commonly observed in girls with TS at the age of 9 years, the patients were divided into 2 groups: those aged 4 to 9 (n=9, group A) and 9 to 14 (n=16, group B). Maximum GH level following clonidine stimulation was appreciably decreased in older girls (p<0.01). GHD (max level after standard provocation test no more than 7 ng/ml) was confirmed only in group B (67%). The peak GH responses to L-DOPA and GHRH did not vary much within groups A and B (mean  $\pm$  SEM 12.9  $\pm$  4.7 versus 8.5  $\pm$  2.3 and 34.2  $\pm$  8.0 versus 33.0  $\pm$  9.7 ng/ml, respectively). In both groups, the weighed average for GH levels (AUC divided by time) after GHRH stimulation was higher than after L-DOPA, although the difference was less significant in group A (18.8  $\pm$  2.6 versus 6.4  $\pm$  2.6 ng/ml, p=0.17) than in group B (13.1  $\pm$  5.1 versus 2.5  $\pm$  0.6 ng/ml, p<0.05). To evaluate the effect of estrogen therapy on the GH axis, all girls in group B were tested again after 6 months of oral dihydrostilbestrol in a daily dose of 1.0 mg. Estrogen therapy resulted in an appreciable boosting of GH response to L-DOPA (GH AUC over 120 min, 1425.2  $\pm$  444.6 versus 316.4  $\pm$  77.3 ng/ml  $\cdot$  min, p=0.03), but did not influence the response to GHRH (GH AUC over 90 min, 1219.8  $\pm$  259.9 versus 1375.7  $\pm$  636.6 ng/ml  $\cdot$  min, p=0.5). Our results indicate that somatotroph response to exogenous GHRH stimulation in TS is not age-dependent. Replacement of estrogen did not influence GH secretion induced by GHRH but appreciably improved the response of GH to L-DOPA in older patients. Hence, we may conclude that pubertal-aged girls with TS may develop hypothalamic GH insufficiency of a certain degree due to primary ovarian failure.