

Е. Ритцен

РОСТ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ ДЕЙСТВИЯ И СЕКРЕЦИИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ¹

Отделение детской эндокринологии больницы Университета Каролинска, Стокгольм, Швеция

Классические методы в экспериментальной эндокринологии включают удаление эндокринных органов у животных, вслед за чем производят их замену предположительно активными элементами с тем, чтобы продемонстрировать специфические эффекты. Подобное экспериментирование не считается этическим при обследовании человека; вместо него для расширения нашего понимания отклонений в росте и развитии могут использоваться детальные исследования редких генетических нарушений, которые вызывают усиление специфических дефектов гормонального действия или секреции. Эти знания могут быть использованы в поиске правильного лечения нарушений, которые могут оказаться гораздо более частыми, чем обсуждаемые ниже редкие состояния. Будут описаны некоторые «эксперименты природы», способные дать подобную информацию о влиянии половых гормонов на рост в пубертатном периоде.

Синдром нечувствительности к андрогенам

Синдром нечувствительности к андрогенам наиболее корректно демонстрирует влияние недостаточности андрогенов на развитие человека. Несмотря на то что изменение фенотипического пола индивидуумов с набором хромосом XY является наиболее явным эффектом нечувствительности к андрогенным гормонам, этот синдром

также может использоваться для иллюстрации влияния андрогенов на рост. Было показано, что у большинства обследуемых больных либо имелся функционально поврежденный рецептор к андрогенам, либо он отсутствовал вследствие мутации гена рецептора к андрогенам. Поскольку все влияния андрогенных гормонов передаются через рецептор к андрогенам [1], можно полагать, что все факторы роста, которые не зависят от андрогенных гормонов, у этих больных функционируют нормально. Этот синдром также служит моделью для изучения влияния эстрогенов, которым не противостоят андрогены, на рост в пубертатном периоде.

Подобное исследование, проведенное в группе из 9 девочек с полной нечувствительностью к андрогенам, было опубликовано М. Zachtapp и соавт. [2]. У 8 из этих девочек, у которых до наступления пубертатного периода не проводилась эктомия гонад, отмечалось спонтанное развитие молочных желез, вторичное по отношению к малым количествам эстрогенов, секретируемых их яичками, и периферическому трансформированию андрогенов в эстрогены. У всех них в пубертатном периоде отмечалось внезапное ускорение роста (рис. 1) нормального темпа для девочек (пиковая скорость роста 7,4 см/год по сравнению с 7,3 см/год у здоровых девочек), но меньшего, чем у мальчиков (9,3 см/год). Время наступления ростового скачка было в пределах нормы для девочек (12,7 года против 12,4 года), но отмечалось раньше обычного для мальчиков (13,9 года). Конечный рост, достигнутый 5 пациентами,

¹ Сообщено на XIII Международном симпозиуме по проблемам роста, проводимом фирмой «Каби Фармация» (Гаага, Нидерланды, апрель 1992 г.).

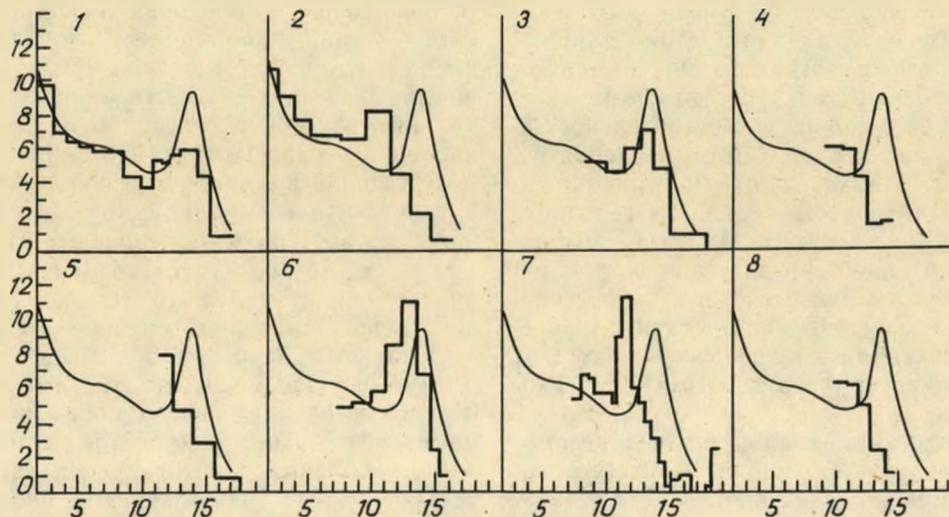


Рис. 1. Диаграммы скорости роста у 8 девочек (набор хромосом XY) с полной нечувствительностью к андрогену до проведения какого-либо лечения.

Все диаграммы демонстрируют спонтанное развитие молочных желез, сопровождаемое признаками ускорения роста. Воспроизводится с разрешения М. Zachtapp и соавт. [2]. Здесь и на рис. 2-4 по оси ординат — скорость роста (в см/год); по оси абсцисс — возраст (в годах).

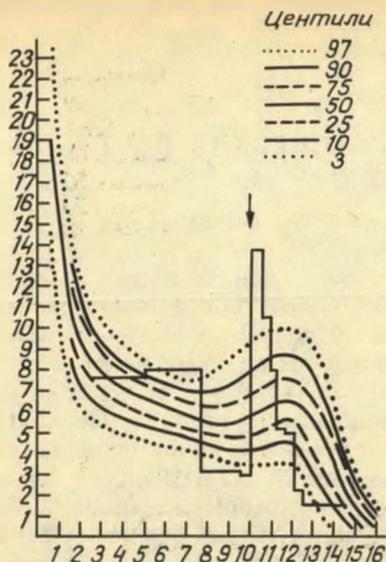


Рис. 2. Диаграмма скорости роста девочки с полной нечувствительностью к андрогену, у которой яички были удалены в возрасте 3,5 лет.

В возрасте 10 лет 4 мес была начата терапия эстрогеном (стрелка), приведшая к немедленному ускорению пубертатного роста.

у которых его можно было оценить, составил $172,4 \pm 4,1$ см, что соответствовало $+1,4$ SDS (коэффициент стандартного отклонения) для здоровых женщин и $-0,6$ SDS для здоровых мужчин.

Еще один случай представляет особый интерес: девочка с полной нечувствительностью к андрогенам, эктомия гонад произведена в возрасте 3 лет, замещение эстрогенами — в возрасте 10 лет. Скорость роста у нее увеличилась незамедлительно вслед за началом замещения эстрогенами (рис. 2). В ретроспективном исследовании влияние назначения эстрогена на секрецию гормона роста (ГР) не изучалось.

Исследование М. Zachmann и соавт. [2] демонстрирует несколько аспектов воздействия половых гормонов на рост в пубертатном периоде. Во-первых, у индивидуумов с набором хромосом XY андрогены не требуются для достижения пубертатного ростового скачка (как у здоровых женщин). Во-вторых, даже при отсутствии влияния каких-либо андрогенов эстрогены могут вызвать внезапное ускорение роста в пубертатном периоде. Поскольку синдром с полной нечувствительностью к эстрогенам пока что не был (и, вероятно, никогда не будет) описан, это наблюдение о влиянии эстрогенов при нечувствительности к андрогенам является лучшим из имеющихся доказательств стимулирующего воздействия эстрогенов на рост при отсутствии воздействия андрогенов. В-третьих, при отсутствии воздействия андрогенов время наступления ростового скачка находится между величинами, характерными для девочек и мальчиков.

Когда для изучения влияния половых гормонов на рост используется модель нечувствительности к андрогенам, следует учитывать возможное воздействие генов Y-хромосомы, способствующих росту другими средствами, помимо половых гормонов. Весьма важны длительные катанестические исследования, выполненные S. Ratcliffe и соавт. [3] на неотобранной груп-

пе детей, родившихся с абберациями половых хромосом. Эти исследования ясно показывают, что дополнительная Y-хромосома (47,XY) приводит к повышенной скорости роста как до, так и во время периода полового созревания. Авторы обнаружили нормальный уровень тестостерона в слюне у мальчиков с набором хромосом XY, это указывало на то, что у них ускоренный рост был вызван другими факторами, нежели андрогенами. Наоборот, этими же авторами обнаружено, что у мальчиков с синдромом Клайнфелтера отмечался более высокий уровень тестостерона в слюне, чем в контрольной группе. Эта неожиданная находка указывает на то, что усиленный рост у мальчиков с набором хромосом XX может вызываться слегка повышенным уровнем андрогенов в крови в периодах препубертата и раннего пубертата. У тех же мальчиков (XX) выявлен нормальный суточный уровень лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона. Авторы обсуждают возможность того, что повышенные уровни тестостерона зависят от меньшей чувствительности к андрогенам на уровне гипофиза или гипоталамуса. Девочки с добавочной X-хромосомой (47,XXX) не были более высокими, чем обычные девочки, а ускорение роста в период пубертата было сходно с таковым у здоровых девочек [3]. Это является указанием на то, что «неэндокринные» гены дополнительной X-хромосомы не ответственны за высокий рост у индивидуумов с синдромом Клайнфелтера.

Гены и продукты генов Y-хромосомы (помимо детерминирующего яичко гена SRY), ответственные за усиленный рост у индивидуумов с набором хромосом XY, до сих пор неизвестны.

Генетические нарушения с избыточной секрецией андрогенов

Недостаточность ферментов, вызывающая избыточную секрецию андрогенов надпочечниками, составляет наиболее распространенную группу генетических нарушений, приводящих к (псевдо-) преждевременному половому созреванию у детей. В дополнение к проявлениям «кожного пубертата» (угри, жирная кожа, лобковое оволосение, волосы в подмышечных областях и апокринный запах пота), существенная избыточная продукция андрогенов регулярно вызывает преждевременное ускорение роста в периоде пубертата. Естественная история роста больных с нелеченым аденогенитальным синдромом не слишком хорошо известна. При недостаточности 21-гидроксилазы у некоторых «несольтеряющих» пациентов диагноз не ставился до тех пор, пока у них не завершался период сниженного роста. У таких больных непременно отмечался усиленный рост в периоде препубертата, чтобы достигнуть остановки окончательного роста в раннем возрасте [4]. Это также было продемонстрировано у больных с 11 β -гидроксилазной недостаточностью [5]. Таким образом, нелеченый аденогенитальный синдром может служить в качестве моделей хронического избытка андрогенов в детстве (рис. 3). Однако обычно невозможно определить ретроспективно выраженность избыточной секреции андрогенов; следовательно, нель-

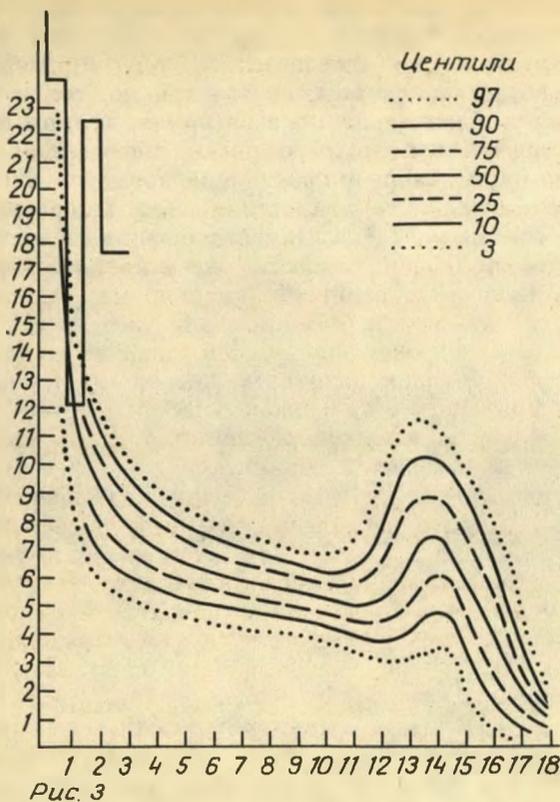


Рис. 3

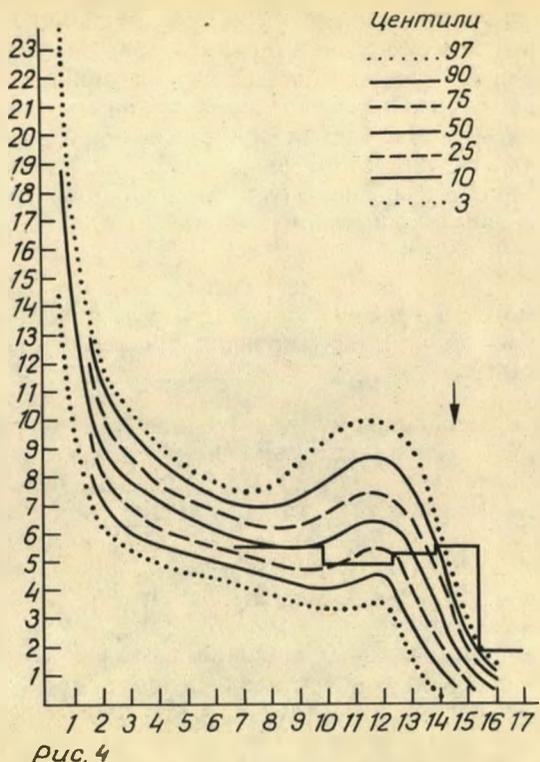


Рис. 4

Рис. 3. Диаграмма скорости роста мальчика с недостаточностью 21-гидроксилазы, не получавшего лечения до 4 лет.

Рис. 4. Диаграмма скорости роста девочки с чистой XY-дисгенезией гонад.

Начало заместительной терапии эстрогеном указано стрелкой. Признаков ускорения пубертатного роста нет.

зю сделать выводов относительно критических уровней (если таковые существуют) циркулирующих андрогенов, которые могут стимулировать рост без несвоевременного ускорения костного возраста. Пациенты с адреногенитальным синдромом, у которых диагноз был установлен до наступления полового развития, получают терапию глюкокортикоидами, что еще более усложняет анализ картины их роста с момента начала лечения и в дальнейшем.

Генетические нарушения с андрогенной недостаточностью

Считается, что синдром Каллманна (Kallmann) является следствием генетического дефекта, который вызывает нарушение развития нейронов, ответственных за обонятельную функцию и за секрецию гонадотропинвысвобождающего гормона [6]. По-видимому, он мог бы служить хорошей моделью естественного пубертатного роста мужчин без тестостерона [7]. Однако данная модель несовершенна, поскольку у многих больных с синдромом Каллманна наблюдается лишь частичный дефект и у них отмечается различной выраженности влияние андрогенов надпочечников на рост. Изолированные формы гипогонадотропного гипогонадизма, будь они постоянные или переходящие (что означает — отсроченное наступление полового созревания), характеризуются медленно снижающейся скоростью роста без каких-либо признаков наступления пубертатного ускорения роста, однако уменьшения конечного роста не происходит [8].

Генетические нарушения с эстрогенной недостаточностью

Несколько генетических нарушений сочетаются с гипогонадизмом и последующей эстрогенной недостаточностью, при этом синдром Тернера наиболее распространен. Однако физические признаки синдрома Тернера указывают на то, что потеря генетического материала одной из X-хромосом вовлекает другие важные для роста гены, помимо таковых, контролирующих развитие гонад. Кроме того, информация, собранная в ходе продолжающихся клинических испытаний способствующей росту терапии при синдроме Тернера, свидетельствует, что лечение эстрогенами, изолированно или в комбинации с ГР может первоначально поддержать рост, но конечный рост не меняется, если не снижается, даже при использовании низких доз эстрогенов [9, 10].

Такие условия, как при чистых XX- и XY-дисгенезиях гонад, могут оказаться лучшими моделями для состояния изолированной эстрогенной недостаточности у девочек. Из-за того, что у больных редко отмечаются эти состояния, по-видимому, не существует никакой документальной информации об их росте в период пубертата; однако впечатление автора таково, что спонтанное ускорение роста в периоде полового созревания у них отсутствует (рис. 4).

При отсутствии синдрома нечувствительности к эстрогену синдром нечувствительности к андрогену обеспечивает превосходную модель воздействия эстрогенов на рост в периоде пубертата. Таким образом, можно заключить, что недостаточность

гонад в период полового развития приводит у девочек к отсутствию нормального пубертатного роста. Однако ускорение роста может индуцироваться заместительной терапией малыми дозами эстрогенов. Продолжительное лечение может снизить окончательный рост, судя по опыту, полученному при проведении поддерживающего роста лечения при синдроме Тернера [11]; однако половое развитие девочек следует инициировать в соответствующем социальном возрасте вне зависимости от их роста.

Необходим ли гормон роста для индуцированного половыми гормонами ускорения роста в периоде пубертата?

При изолированной недостаточности ГР ускорение пубертатного роста снижено, но все же идентифицируется у большинства больных. Однако можно спорить о том, что небольшие количества ГР все же вырабатываются. Следовательно, пациенты с нечувствительностью к ГР представляют информативную модель. Z. Laron и A. Pertzalan [12] сообщили о том, что у всех 3 мальчиков, за ростом которых в периоде полового созревания велось постоянное наблюдение, отмечалось явное ускорение пубертатного роста, в то время как аналогичное явление отмечалось лишь у 2 из 6 девочек с этим синдромом. Таким образом, даже при полной нечувствительности к ГР в большинстве случаев половые гормоны могут вызывать ускорение роста в периоде пубертата.

Выводы

Описанные выше эксперименты природы дают достаточно примеров глубокого влияния половых

гормонов на рост в периоде пубертата — при отсутствии половых гормонов ускорения пубертатного роста не отмечается. С другой стороны, не только андрогены, но и эстрогены могут вызывать близкое по показателям к нормальному ускорение пубертатного роста. Вероятно, большая часть ускорения роста в пубертатный период, индуцированного андрогенами или эстрогенами, опосредована ГР. Следовательно, для быстрого роста в период полового развития необходима нормальная секреция ГР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Griffin J. E. // *New Engl. J. Med.*— 1992.— Vol. 326.— P. 611—618.
2. Zachmann M., Prader A., Sobel E. H. et al. // *J. Pediat.*— 1986.— Vol. 108.— P. 694—697.
3. Ratcliffe S. G., Butler G. E., Jones M. // *Birth Defects.*— 1990.— Vol. 26.— P. 1—44.
4. Hunziker U., Largo R., Zachmann M., Prader A. // *Europ. J. Pediat.*— 1986.— Vol. 144.— P. 550—553.
5. Hochberg Z., Schechter J., Benderly A. et al. // *Amer. J. Dis. Child.*— 1985.— Vol. 139.— P. 771—776.
6. Wray S. // *Control of the Onset of Puberty III* / Eds H. A. Delemarre-van de Waal et al.— Amsterdam, 1989.— P. 23—35.
7. Van Dop C., Burstein S., Conte F. A., Grumbach M. M. // *J. Pediat.*— 1987.— Vol. 111.— P. 684—692.
8. Bourguignon J. P. // *Endocr. Rev.*— 1988.— Vol. 9.— P. 467—488.
9. Kastrup K. W. // *Acta paediat. scand.*— 1988.— Suppl. 343.— P. 43—46.
10. Nilsson K. O., Wattsgård C., Albertsson-Wikland K. et al. // *Turner Syndrome and Growth Promoting Therapies* / Eds M. B. Ranke, R. G., Rosenfeld.— Amsterdam, 1991.— P. 215—219.
11. *Turner Syndrome and Growth Promoting Therapies* / Eds M. B. Ranke, R. G., Rosenfeld.— Amsterdam, 1991.
12. Laron Z., Pertzalan A. // *Induction of Puberty in Hypopituitarism* / Eds H. Frisch, Z. Laron.— Rome, 1988.— P. 39—48.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616-055.3-02:616-055.5/.7:575.224.23]-085.357:577.175.322

Р. Розенфелд и участники Всеамериканского коллаборативного исследования

ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОМ РОСТА ПРИ СИНДРОМЕ ТЕРНЕРА: АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ НА КОНЕЧНЫЙ РОСТ¹

Аннотация

Всеамериканское коллаборативное исследование эффективности лечения гормоном роста (ГР) при синдроме Тернера было начато в 1983 г. 70 девочек с синдромом Тернера были разделены на группы: без лечения, лечение только ГР, лечение только оксандролоном, комбинированная терапия ГР и оксандролоном. Срок лечения составлял 12—24 мес. После завершения данной стадии больные, которые получали лечение только ГР, остались на прежней терапии, тогда как все другие пациенты были переведены на лечение ГР в сочетании с оксандролоном. В настоящее время имеются данные о 62 девочках, которые находились на терапии минимум в течение 3—6 лет. При сопоставлении со скоростью роста, обычно наблюдаемой у нелеченных больных с синдромом Тернера, оказалось, что при лечении как только ГР, так и комбинацией ГР и оксандролона имело место увеличение скорости роста, которое было максимально выражено в течение первых 2 лет исследования и сохранялось на протяжении 6 лет. Хотя лечение ГР в настоящее время у половины

больных еще не закончено, у 14 (82 %) из 17 девочек, получающих только ГР, и у 42 (93 %) из 45 пациенток, получающих сочетанную терапию, рост уже превысил их прогнозируемые показатели во взрослом возрасте. У 30 больных, которые закончили лечение, средний рост в настоящее время равен 151,9 см, тогда как их прогнозируемый конечный рост составлял первоначально 143,8 см. Эти результаты свидетельствуют о том, что терапия ГР может привести к кратковременному (3—6 лет) ускорению темпов роста, а также улучшению конечных показателей роста.

Использование технологии рекомбинантных ДНК для производства человеческого гормона роста (ГР) дало возможность опробовать эффективность этого препарата при синдроме Тернера — заболевании, которое более чем в 95 % случаев проявляется низкорослостью [1, 2]. Ряд исследований, проведенных в США [3—5], странах Европы [6, 7] и в Японии [8], четко показал, что лечение ГР, применяемое как единственный метод терапии или в сочетании с анаболическими стероидами, может привести к кратковременному

¹ Сообщено на XIII Международном симпозиуме по проблемам роста, проводимом фирмой «Каби Фармация» (Гаага, Нидерланды, апрель 1992 г.).