

темпы роста детей больных СКДЛ часто оцениваются в сравнении с темпами роста здоровых детей, что приводит к ошибкам диагностики.

В отсутствии генотипирования диагноз СКДЛ определяется рядом клинических критериев, таких как нарушения строения лицевого черепа и минимум один критерий, относящийся к развитию, поведению или росту. Причиной низкорослости, ассоциированной с СКДЛ, часто является дефицит ГР или резистентность периферических тканей к гормону. Вместе с тем лишь в нескольких исследованиях предоставлены данные о терапевтическом эффекте применения ГР у детей, больных СКДЛ.

В нашей работе представлен случай заболевания СКДЛ девочки 4 лет 11 мес, направленной на обследование к эндокринологу по причине отставания в росте. Из анамнеза известно, что у девочки наблюдаются отставание в речевом развитии и регургитация легочного клапана. На момент осмотра дефицит роста составлял  $-2,32\text{SDS}$ , скорость роста  $-3\text{SDS}$  за предыдущий год, отставание костного возраста на 2,5 года от хронологического, масса тела и окружность головы определялись менее 5-й перцентили для соответствующего возраста. Также определялись: синозифризм, дистрофия ротовой полости, микрогнатия и тонкая верхняя губа, опущенные уголки рта, гипертрихоз, систолический шум в проекции легочного клапана, частичное переразгибание в локтевом суставе.

Нарушения развития лицевого черепа и наличие двух основных критериев служили подтверждением диагноза СКДЛ. Эндокринологическое обследование выявило низкорослость, сопровождающуюся дефицитом гормона роста (ГР) по данным двух стимуляционных проб с уровнем ГР ниже 10 нг/мл. Пациентке было назначено лечение соматотропином в дозе 0,04 мг/кг/сут, в результате которого отмечалась прибавка роста на 3,5 см за первые 6 мес терапии (скорость роста  $-2,7\text{SDS}$ ).

Данный клинический случай предполагает, что дети со своевременным обследованием и выявлением СКДЛ, сопровождающимся дефицитом роста, являются подходящими кандидатами для терапии препаратами соматотропина с целью улучшения конечного роста.

#### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Синдром Корнелия де Ланге, дефицит гормона роста.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662522-23

### EFFECT OF SUPPRESSION OF PUBERTY AND CROSS-SEX HORMONE THERAPY ON BONE TURNOVER MARKERS AND BMAD IN TRANSGENDER ADOLESCENTS

M.C. Vlot, D.T. Klink, M. den Heijer, M.A. Blankenstein, J. Rotteveel, A.C. Heijboer

VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

**Background.** Puberty is highly important for the accumulation of bone mass. Bone turnover and bone mineral density can be affected in transgender adolescents when puberty is suppressed by gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa), followed by treatment with cross-sex hormone therapy (CSHT).

**Objective.** To investigate the effect of GnRHa and CSHT on bone turnover markers (BTMs) and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents.

**Material and methods.** Thirty four female-to-males (FtMs) and 22 male-to-females (MtFs) were divided into a young and old pubertal group, based on the bone age of 14 years in the FtMs and 15 years in the MtFs. All patients received GnRHa triptorelin. CSHT was prescribed in incremental doses from the age of 16 years. FtMs received testosterone ester mixture and MtFs were treated with 17- $\beta$  estradiol. BTMs P1NP, osteocalcin and ICTP and the BMD of lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) were measured at three time points. Furthermore, BMAD and Z-scores were calculated.

**Results.** P1NP and ICTP decreased during GnRHa treatment, indicating decreased bone turnover. Osteocalcin showed an aberrant pattern. A low BMAD Z-score of both FN and LS was observed in the MtFs at start of GnRHa treatment. The decrease in bone turnover upon GnRHa treatment was accompanied by an unchanged BMAD of both FN and LS, however BMAD Z-scores of predominantly the LS decreased. Twenty-four months after CSHT the BTMs P1NP and ICTP were even more decreased. During CSHT BMAD Z-scores increased and returned towards normal, especially of the LS.

**Conclusion.** Suppressing puberty by GnRHa leads to a decrease of BTMs in transgender adolescents. The increase of BMAD and BMAD Z-scores predominantly in the LS as a result of treatment with CSHT is accompanied by decreasing BTM concentrations after 24 months of CSHT. Therefore, the added value of evaluating BTMs seems to be limited and DEXA-scans remain important in follow-up of transgender adolescents.

#### KEYWORDS

Bone turnover, BMAD, transgender, adolescence, GnRHa, cross-sex hormones.

### ВЛИЯНИЕ ПОДАВЛЕНИЯ ПУБЕРТАТА И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА МАРКЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ И BMAD У ТРАНСГЕНДЕРНЫХ ПОДРОСТКОВ

M.C. Vlot, D.T. Klink, M. den Heijer, M.A. Blankenstein, J. Rotteveel, A.C. Heijboer

Университетский медицинский центр Амстердама, Амстердам, Нидерланды

**Введение.** Пубертат является очень важным периодом в процессе формирования костной массы. Процессы ремоделирования и формирования минеральной плотности костной ткани у трансгендерных подростков могут быть изменены на фоне проводимой терапии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRHa), а также на фоне заместительной гормональной терапии (CSHT).

**Цель исследования** — изучить влияние терапии GnRHa и CSHT на маркеры ремоделирования (BTMs) и формирования минеральной плотности костной ткани (BMAD) у трансгендерных подростков.

**Материал и методы.** 34 женщины-мужчина (FtMs) и 22 мужчины-женщина (MtFs) были разделены на группы раннего и позднего пубертатного периода, согласно костному возрасту, в 14 лет у FtMs и 15 лет у MtFs. Все пациенты получали терапию трипторелин GnRHa. CSHT была назначена в возрастающей дозе от настоящего возраста до

16 лет. FtMs получали смесь сложных эфиров тестостерона и MtFs получали 17- $\beta$ -эстрадиол. Было проведено трехкратное определение BTMs P1NP, остеокальцина, ICTP и BMD поясничного отдела позвоночника (LS) и шейки бедра (FN). Также были определены BMAD и Z-критерий.

**Результаты.** P1NP и ICTP снизились во время проведения терапии GnRHа, замедлились процессы формирования костной ткани. Также заметно изменились показатели Остеокальцина. По данным BMAD на момент старта терапии GnRHа в группе MtFs выявлено снижение Z-критерия во всех исследуемых отделах (FN, LS). На фоне терапии GnRHа отмечено замедление процессов ремоделирования костной ткани, тогда как по данным BMAD изменений в FN и LS не выявлено. Однако в LS наблюдалось снижение Z-критерия. При динамическом осмотре через 24 мес после старта CSHT было выявлено

более выраженное снижение BTMs, P1NP и ICTP. Во время проведения CSHT по данным BMAD выявлено повышение Z-критерия, а в некоторых случаях, даже возвращение в норму, наиболее выраженные изменения наблюдались в LS.

**Выводы.** Задержка пубертатного периода на фоне терапии GnRHа приводит к снижению BTM у трансгендерных подростков. Увеличение BMAD и BMAD Z-критерия, особенно в LS отделе, рассматривался как результат Терапии CSHT, при этом сопровождается снижением BTM через 24 мес. Проведение денситометрии и BTMS является весьма важным диагностическим методом эффективности терапии у трансгендерных подростков.

#### **КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА**

Ремоделирование костной ткани; минеральная плотность костной ткани, транссексуализм, подростковый возраст, GnRHа; заместительная гормональная терапия.