

УДК 616-056.232-053.2-085

DOI: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136420

Рахимова Г.Н.<sup>1</sup>, Гилязетдинов К.Н.<sup>2</sup><sup>1</sup> Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Республика Узбекистан<sup>2</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. академика Я.Х. Туракулова, г. Ташкент, Республика Узбекистан

## Сравнительная эффективность моно- и комбинированной терапии при идиопатической низкорослости с задержкой пубертата

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(3):247-251. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136420

**Резюме. Актуальность.** На сегодня терапия гормоном роста при идиопатической низкорослости является предметом дискуссий из-за гетерогенного эндокринного профиля у детей при данном расстройстве. **Целью** работы стала оценка эффективности моно- (тестостерона энантат) и комбинированной терапии (тестостерона энантат и рекомбинантный гормон роста) у подростков с идиопатической низкорослостью. **Материалы и методы.** Обследуемые юноши узбекской популяции ( $n = 46$ ) с конституциональной задержкой роста и пубертата в возрасте 14,8–16,2 года были разделены на три группы в соответствии с видом лечения. **Результаты.** Было выявлено, что терапия рекомбинантным гормоном роста (соматропин, 0,033 мг/кг/сутки) в комбинации с тестостерона энантатом (50 мг внутримышечно 1 раз в 21 день) эффективна и повышает скорость роста при идиопатической низкорослости с задержкой пубертата. **Выводы.** Монотерапия тестостерона энантатом в низкой дозе (50 мг внутримышечно 1 раз в 21 день) достоверно повышает скорость роста при конституциональной задержке роста и пубертата по сравнению с группой без лечения, но достоверно менее эффективна по сравнению с группой на комбинированной терапии. **Ключевые слова:** идиопатическая низкорослость; рекомбинантный гормон роста; скорость роста

### Введение

Идиопатическая задержка роста (код по МКБ E34.3) — это низкорослость с ростом ниже 3-го перцентиля для пола и возраста (SDS роста менее –2) при отсутствии эндокринных, метаболических или других патологий [1].

У этих детей нормальная (часто на нижних значениях) скорость роста, отсутствуют биохимические или другие очевидные причины замедления роста, нормальные концентрации в сыворотке инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), ИФР-связывающего белка 3 и нормальный выброс гормона роста в ответ на стимуляцию фармакологически препаратами. Роль гормональной терапии при идиопатической низкорослости противоречива [2].

Согласно классификации Европейского общества детских эндокринологов [1] идиопатическая

низкорослость делится на семейную низкорослость (с задержкой пубертата и без задержки пубертата), несемейную низкорослость (с задержкой пубертата — конституциональная задержка роста и пубертата — и без задержки пубертата).

Диагностические и терапевтические подходы в детской эндокринологии часто различаются, когда дело касается низкорослости с задержкой полового развития. Исторически терапевтические варианты включают тестостерон или оксандролон у юношей, а у девушек — препараты эстрогенов. Если врач считает, что прогноз роста является удовлетворительным и психологические последствия при этом незначительны, тогда лечение не назначается [3].

Причины идиопатической низкорослости неизвестны. По данным литературы, идиопатическая низкорослость диагностируется в более чем 80 %

всех случаев низкорослости, и это состояние встречается в несколько раз чаще, чем дефицит соматотропного гормона (СТГ).

Среди возможных причин идиопатической низкорослости обсуждаются молекулярные поломки на различных уровнях системы СТГ-ИФР-1: нарушение синтеза и/или секреции самого гормона роста (нейросекреторная дисфункция), биологически неактивный СТГ (мутации гена GH1), частичная (парциальная) нечувствительность к гормону роста в результате дефекта его рецептора (мутации гена GHR) или нарушения пострецепторных механизмов транскрипции и трансдукции сигнала (нарушения системы JAK2-STAT5b-IGF-1), а также нарушения на уровне транспорта ИФР-1 (дефекты генов IGFBP3, IGFALS), связывания его с рецептором (ген IGF-1-R) или пострецепторной передачи сигнала и нечувствительности эпифизарных пластинок к ИФР-1 и другим ростовым факторам (патология генов FGFR-1, SHOX) [4–7].

Анализ генов, ответственных за идиопатическую низкорослость, является актуальным не только для совершенствования диагностики, но также для прогнозирования конечного роста и выбора адекватной терапии.

К настоящему времени в мире накоплено много данных об эффективности и безопасности применения рекомбинантного гормона роста у детей с идиопатической низкорослостью. В некоторых странах (США) идиопатическая низкорослость является официальным показанием к назначению ростстимулирующей терапии. Международный консенсус по диагностике и лечению идиопатической низкорослости 2008 года также рекомендует проведение лечения при идиопатической низкорослости [1].

Лечение детей и подростков гормоном роста при идиопатической низкорослости является предметом дискуссий. Во-первых, ответ на гормон роста (ГР) сильно варьируется, вероятно, из-за гетерогенного эндокринного профиля у детей с идиопатиче-

ской низкорослостью, и те дети, которые реагируют на терапию гормоном роста, имеют лишь умеренное увеличение линейного роста. Во-вторых, мало доказательств того, что низкорослость представляет собой существенное психосоциальное бремя для самих низкорослых детей [8, 9].

Однако в нескольких исследованиях показано, что терапия гормоном роста обычно резко увеличивает скорость роста и может увеличить конечный рост у детей с идиопатической низкорослостью [10]. Терапия гормоном роста для этих детей была одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2003 году. Однако в Европе не всегда придерживаются данных рекомендаций.

Таким образом, в мировой практике нет единых международных стандартов лечения и ведения детей с конституциональной задержкой роста и пубертата (КЗРП).

**Цель** — оценить эффективность моно- и комбинированной терапии при идиопатической низкорослости.

## Материалы и методы

КЗРП диагностировалась при SDS роста < -2, нормальных длине и весе при рождении, отсутствии диспропорционального телосложения, отсутствии алиментарных факторов, других эндокринопатий и соматических заболеваний. Задержка пубертата диагностировалась при объеме тестикул менее 4 мл при хронологическом возрасте (ХВ) 14 лет (по Таннеру, 1984). Костный возраст (КВ) оценивался в соответствии с рентгенологическим атласом (Greulich & Pyle, 1959).

Всем обследуемым с целью исключения объемных образований гипоталамо-гипофизарной области проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ). Всем обследуемым проводились следующие гормональные обследования: определение тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (свТ<sub>4</sub>), ИФР-1, тестостерона, кортизола. Проводили стимуляционный тест с инсулином в дозе 0,1 Ед/кг с пятикратным забором крови для определения соматотропного гормона (СТГ) на 0, 30, 60, 90, 120-й мин. Критерием адекватного выброса СТГ считался уровень более 10 нг/мл. Целевым уровнем глюкозы в ходе теста считалось снижение до 3,0 ммоль/л.

Данные клинического и гормонального статуса пациентов с КЗРП при включении в исследование приведены в табл. 1.

Обследуемые юноши узбекской популяции (n = 46) с КЗРП в возрасте в среднем 14,8–16,2 года были разделены на три группы в соответствии с терапией. Основную (первую) группу (n = 15) составили юноши с идиопатической низкорослостью, которые получали тестостерона энантат (ТЭ) 50 мг внутримышечно каждый 21 день (всего 3 инъекции) и рекомбинантный гормон роста в дозе 0,033 мг/кг/сут подкожно ежедневно, перед сном. В группу сравнения вошли юноши с идиопатической низкорослостью (n = 21), находящиеся на монотерапии (ТЭ 50 мг внутримышечно каждый

**Таблица 1. Клинический и гормональный статус пациентов с КЗРП при включении в исследование (n = 46)**

Показатель	M ± SD
Хронологический возраст (ХВ)	15,3 ± 0,9
Рост, см	148,2 ± 3,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,3 ± 3,6
SDS роста	-3,2 ± 0,4
Объем тестикул, мл	2,6 ± 0,8
Костный возраст (КВ)	13,1 ± 1,8
ХВ-КВ	2,4 ± 1,3
Тестостерон общий, нмоль/л	4,7 ± 1,7
Кортизол, нмоль/л	360 ± 96
ИФР-1, нг/мл	210 ± 11,2
Пик СТГ, нг/мл	13,2 ± 1,6
Скорость роста, см/год	6,8 ± 1,2

21 день, всего 3 инъекции). Группу контроля составили юноши с идиопатической низкорослостью ( $n = 10$ ) без терапии. Срок терапии и наблюдения во всех группах составил 3 месяца.

У всех обследуемых отмечалась низкорослость (SDS роста  $-2,9...-3,2$ ), отставание костного возраста от паспортного в среднем на  $2,4-3,6$  года. Стадия развития гениталий по Таннеру составляла G1-G2 ( $2-5 \text{ см}^3$ ). При проведении стимуляционного теста с инсулином у всех обследуемых отмечался максимальный выброс СТГ более  $10 \text{ нг/мл}$  (в среднем  $11,6-13,3 \text{ нг/мл}$ ), что, в свою очередь, исключало соматотропную недостаточность (табл. 2).

## Результаты

Через 3 месяца после терапии в основной группе отмечалось достоверно значимое увеличение скорости роста по сравнению с группой контроля (без терапии), что составило  $10,22 \text{ см/год}$  в основной группе и  $6,19 \text{ см/год}$  — в группе контроля (табл. 3). Также в сравнении средней разницы SDS роста ( $\Delta\text{SDS}$ ) до и после терапии в основной группе были выявлены достоверные различия с группой контроля ( $0,45$  и  $0,2$ ).

В сравнении с группой подростков, находящихся на монотерапии ТЭ, достоверных различий не отмечалось, однако для более точных результатов необходим длительный срок терапии и наблюдения.

В процессе терапии побочные эффекты отмечались у 3 подростков первой группы ( $8 \%$ ), которые получали комбинированную терапию и были связаны с общеизвестными побочными эффектами при лечении рекомбинантным гормоном роста. Болевые ощущения в области суставов верхних и нижних конечностей отмечены у двух подростков ( $5,5 \%$ ) и в области инъекций — у одного ( $2,7 \%$ ). Вышеуказанные симптомы не требовали прекращения терапии, исчезали после временного снижения дозы гормона роста с дальнейшей титрацией до исходной дозы.

## Обсуждение

Возраст в начале терапии и ответ на терапию гормоном роста в первый год лечения являются основными факторами, определяющими конечный рост при идиопатической низкорослости. Известно, что дети с хорошим ростовым ответом в первый год лечения гормоном роста при идиопатической

**Таблица 2. Клинико-гормональная характеристика подростков с КЗРП до лечения**

Показатель	Первая группа, $n = 15$ M $\pm$ m	Вторая группа, $n = 21$ M $\pm$ m	Контрольная группа, $n = 10$ M $\pm$ m
ХВ, лет	$15,8 \pm 1,3$	$14,8 \pm 0,5$	$16,2 \pm 0,8$
Рост, см	$148,2 \pm 4,2$	$150,0 \pm 2,4$	$147,5 \pm 3,6$
ИМТ, $\text{кг/м}^2$	$20,0 \pm 4,2$	$19,5 \pm 2,2$	$21,3 \pm 3,8$
SDS роста	$-3,2 \pm 0,6$	$-2,9 \pm 0,3$	$-3,00 \pm 0,25$
Объем тестикул, мл	$2,6 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,5$	$1,9 \pm 1,0$
Костный возраст, лет	$12,2 \pm 1,0$	$13,3 \pm 0,6$	$13,8 \pm 2,3$
Тестостерон общий, нмоль/л	$5,7 \pm 0,8$	$4,2 \pm 1,3$	$3,8 \pm 1,0$
Кортизол, нмоль/л	$278,4 \pm 12,0$	$451,0 \pm 13,7$	$357,0 \pm 11,6$
ИФР-1, нг/мл	$258,0 \pm 18,6$	$198,0 \pm 9,6$	$176,0 \pm 8,9$
Пик СТГ, нг/мл	$13,9 \pm 0,9$	$14,5 \pm 1,0$	$11,6 \pm 2,4$
Скорость роста, см/год	$5,8 \pm 0,6$	$6,1 \pm 0,9$	$5,6 \pm 1,6$

**Таблица 3. Клинико-гормональная характеристика подростков с КЗРП после терапии**

Показатель	Первая группа, $n = 15$ M $\pm$ m	Вторая группа, $n = 21$ M $\pm$ m	Контрольная группа, $n = 10$ M $\pm$ m
ХВ, лет	$16,1 \pm 1,3$	$15,2 \pm 0,5$	$16,6 \pm 0,8$
Рост, см	$151,2 \pm 4,2$	$152,0 \pm 2,4$	$148,5 \pm 3,6$
ИМТ, $\text{кг/м}^2$	$20,0 \pm 4,2$	$19,5 \pm 2,2$	$21,3 \pm 3,8$
SDS роста	$-2,75 \pm 0,60$	$-2,6 \pm 0,3$	$-2,80 \pm 0,25$
Объем тестикул, мл	$2,6 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,5$	$1,9 \pm 1,0$
Костный возраст, лет	$12,2 \pm 1,0$	$13,3 \pm 0,6$	$13,8 \pm 2,3$
Тестостерон общий, нмоль/л	$4,9 \pm 0,8$	$4,2 \pm 1,3$	$5,6 \pm 1,0$
Кортизол, нмоль/л	$356,4 \pm 11,0$	$405,0 \pm 10,5$	$396,0 \pm 8,9$
ИФР-1, нг/мл	$271,0 \pm 10,5$	$202,0 \pm 8,6$	$184,0 \pm 6,9$
Скорость роста, см/год	$10,22 \pm 0,80^*$	$8,61 \pm 0,86$	$6,19 \pm 1,20$
$\Delta\text{SDS}$ роста	$0,45$	$0,3$	$0,2$

**Примечание:** \* — достоверность различий при  $p = 0,01$ .

низкорослости, скорее всего, будут иметь хороший конечный рост при использовании даже низких доз препарата гормона роста [11–13]. Однако индивидуальный эффект терапии остается сложным для предсказания. Учитывая вариабельность антропометрических данных, возраст, показатели роста и костного возраста на момент начала терапии, скорость роста в первый год лечения, проводят многофакторный анализ, сложный для прогнозирования.

Литературные данные о комбинированной терапии (тестостерон и гормон роста) у подростков с КЗРП на настоящий момент отсутствуют. Однако при сравнении скорости роста при комбинированной терапии в нашем исследовании с результатами лечения подростков с КЗРП гормоном роста отмечалось значимое повышение скорости роста — 10,22 см/год по сравнению с исследованиями, где скорость роста составила от 7,3 до 8,0 см/год [14–16].

Следует отметить, что в данной статье была оценена скорость роста, по которой невозможно судить о том, насколько изменится конечный рост, так как это требует более длительной терапии и наблюдения. Это, в свою очередь, указывает на важность аналогичных исследований, особенно в аспекте конечного роста подростков с КЗРП.

## Выводы

1. Терапия рекомбинантным гормоном роста (соматропин) в комбинации с тестостерона энантатом эффективна и повышает скорость роста при идиопатической низкорослости с задержкой пубертата.

2. Монотерапия тестостерона энантатом в низкой дозе (50 мг внутримышечно 1 раз в 21 день) достоверно повышает скорость роста при КЗРП по сравнению с группой без лечения, но достоверно менее эффективна по сравнению с группой на комбинированной терапии.

3. Низкий костный возраст имеет высокий прогностический потенциал для ростового прогноза в первый год терапии.

4. За период терапии побочные эффекты, связанные с применением гормона роста, отмечались у 3 подростков (8 %) и характеризовались болевыми ощущениями в области суставов верхних и нижних конечностей и в местах инъекций.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## References

- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4210-7. doi: 10.1210/jc.2008-0509.
- Cohen LE. Idiopathic short stature: a clinical review. *JAMA.*

2014;311(17):1787-96. doi: 10.1001/jama.2014.3970.

3. Wit JM. Definition and subcategorization of idiopathic short stature: between consensus and controversy. *Horm Res Paediatr.* 2011;76 Suppl 3:3-6. doi: 10.1159/000330134.

4. Maheshwari N, Uli NK, Narasimhan S, Cuttler L. Idiopathic short stature: decision making in growth hormone use. *Indian J Pediatr.* 2012;79(2):238-43. doi: 10.1007/s12098-011-0607-6.

5. Bolshova O, Samson O, Sprynchuk N, Muz V, Tkachova T, Antropova O. Idiopathic short stature: Clinical-diagnostic criteria. *Klinicna endokrinologia ta endokrinna hirurgia.* 2013;(42):52-58. (in Ukrainian).

6. Noeker M. Management of idiopathic short stature: psychological endpoints, assessment strategies and cognitive-behavioral intervention. *Horm Res.* 2009 Jan;71 Suppl 1:75-81. doi: 10.1159/000178044.

7. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Apr;18(2):89-110. doi: 10.1016/j.ghir.2007.11.004.

8. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):245-9. doi: 10.1210/jcem.85.1.6375.

9. Hujeirat Y, Hess O, Shalev S, Tenenbaum-Rakover Y. Growth hormone receptor sequence changes do not play a role in determining height in children with idiopathic short stature. *Horm Res.* 2006;65(4):210-216. doi: 10.1159/000092514.

10. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. *The Growth Hormone Insensitivity Study Group. N Engl J Med.* 1995 Oct 26;333(17):1093-8. doi: 10.1056/NEJM199510263331701.

11. Attie KM, Carlsson LM, Rundle AC, Sherman BM. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. *The National Cooperative Growth Study. J Pediatr.* 1995 Aug;127(2):244-50.

12. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994 Jul;125(1):29-35.

13. Hermanussen M, Cole J. The calculation of target height reconsidered. *Horm Res.* 2003;59(4):180-183. doi: 10.1159/000069321.

14. Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, et al. Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6028-34. doi: 10.1210/jc.2005-0721.

15. Chaplin JE, Kristrom B, Jonsson B, et al. Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(4):291-303. doi: 10.1159/000322937.

16. Visser-van Balen H, Geenen R, Kamp GA, et al. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature. *Acta Paediatr.* 2007 May;96(5):715-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00235.x

Получено 18.03.2018 ■

Рахімова Г.Н.,<sup>1</sup> Гілязетдінов К.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ташкентський інститут удосконалення лікарів, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

<sup>2</sup> Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології імені академіка Я.Х. Туракулова, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

### Порівняльна ефективність моно- та комбінованої терапії при ідіопатичній низькорослості із затримкою пубертату

**Резюме.** *Актуальність.* На сьогодні терапія гормоном росту при ідіопатичній низькорослості є предметом дискусій через гетерогенність ендокринного профілю в дітей при цих розладах. *Метою роботи* стала оцінка ефективності моно- (тестостерону енантат) і комбінованої терапії (тестостерону енантат і рекомбінантний гормон росту) у підлітків з ідіопатичною низькорослістю. *Матеріали та методи.* Обстежені юнаки узбецької популяції (n = 46) з конституційною затримкою росту і пубертату віком 14,8–16,2 року, які були розділені на три групи відповідно до виду лікування. *Результати.* Було виявлено, що терапія рекомбінантним гормоном рос-

ту (соматропін, 0,033 мг/кг/добу) в комбінації з тестостерону енантатом (50 мг внутрішньом'язово 1 раз на 21 день) ефективна і підвищує швидкість росту при ідіопатичній низькорослості із затримкою пубертату. *Висновки.* Монотерапія тестостерону енантатом у низькій дозі (50 мг внутрішньом'язово 1 раз на 21 день) достовірно підвищує швидкість росту при конституційній затримці росту і пубертату порівняно з групою без лікування, але вірогідно менш ефективна порівняно з групою на комбінованій терапії.

**Ключові слова:** ідіопатична низькорослість; рекомбінантний гормон росту; швидкість росту

G.N. Rakhimova<sup>1</sup>, K.N. Gilyazetdinov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Republic of Uzbekistan

<sup>2</sup> Ya.Kh. Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

### Comparative efficacy of mono- and combined therapy for idiopathic short stature with delayed puberty

**Abstract.** *Background.* Growth hormone therapy for idiopathic short stature (ISS) is a subject of debate, because of the heterogeneous endocrine profile in these children. The purpose of this work was to evaluate the effectiveness of mono- (testosterone enanthate) and combined therapy (testosterone enanthate and recombinant growth hormone) in adolescents with idiopathic short stature. *Materials and methods.* The examined youths of Uzbek population (n = 46) with constitutional delay in growth and puberty aged 14.8–16.2 years were divided into three groups in accordance with the type of treatment. *Results.* It was found that recombinant

growth hormone (somatropin) therapy (0.033 mg/kg/day) in combination with testosterone enanthate (50 mg once every 21 days) is effective and increases the rate of growth in idiopathic short stature with delayed puberty. *Conclusions.* Monotherapy with testosterone enanthate at a low dose significantly increases the rate of growth in boys with constitutional delay in growth and puberty, compared with the group without treatment, but is significantly less effective than in the group of combined therapy.

**Keywords:** idiopathic short stature; recombinant growth hormone; growth velocity