

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 1.— С. 54—59.

Оптимізація лікування дітей пубертатного періоду із синдромом біологічно неактивного гормону росту

**Н. А. Спринчук**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Мета роботи — вивчити вплив застосування аналогів гонадотропін-рилізінг гормону (аГРГ) в комбінації з рекомбінантним гормоном росту (рГР) на кінцевий зріст дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту (СБНГР) під час статевого дозрівання.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 46 дітей із СБНГР та початком статевого розвитку віком від 10 до 12 років, яких було розподілено на дві групи. 1-шу групу склав 21 хворий, який отримував рГР у комбінації з аГРГ. Групу порівняння (2-га) склали 25 дітей, які приймали тільки препарати рГР. Критерієм для призначення терапії аГРГ був підтверджений швидкий статевий розвиток з незадовільним прогнозом росту. Для гальмування статевого розвитку використовували аналог люліберину — трипторелін.

Результати та обговорення. На початку лікування стандартне відхилення SD у пацієнтів 1-ї групи склало $(-2,6 \pm 0,6)$ SD, а в 2-й групі — $(-2,4 \pm 0,7)$ SD. На тлі лікування в 1-й групі показники SD значно відрізнялися від початкових зі ступенем достовірності відповідно у хлопців та дівчат ($p < 0,01$ та $p < 0,05$), на відміну від показників SD у 2-й групі, які не мали достовірних відмінностей з відповідними значеннями до лікування. Різниця між кінцевим зростом (КЗ) та прогнозованим (ПЗ) серед пацієнтів 1-ї групи у хлопців склала $(15,02 \pm 0,9)$ см, у дівчат — $(14,55 \pm 1,1)$ см, що достовірно більше, ніж у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,01$), де відповідна різниця становила у хлопців $(10,32 \pm 0,9)$ см, а у дівчат — $(8,2 \pm 1,2)$ см. Пацієнти, які отримували рГР у комбінації з аГРГ, мали достовірно кращий КЗ порівняно з ПЗ, на відміну від дітей, що приймали тільки рГР.

Висновки. Застосування аГРГ у комбінації рГР є ефективним і безпечним методом лікування хворих на СБНГР з раннім початком статевого дозрівання, який достовірно покращує КЗ пацієнтів незалежно від статі, порівняно з монотерапією рГР. Після відміни аГРГ відбувається повне відновлення статевої функції.

Ключові слова: синдром біологічно неактивного гормону росту, діти, статевий розвиток, гормон росту, гонадотропін-рилізінг гормон, лікування.

Не викликають сумнівів ефективність та безпечність терапії препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) з метою збільшення швидкості росту (ШР) та кінцевого зросту (КЗ) у дітей, хворих на гіпопітуїтаризм. Але на сьогодні все частіше препарати рГР призначаються за індивідуальними дозами і схемами введення також пацієнтам зі збереженою соматотропною функцією гіпофіза за умов значного відставання у рості (більше -2 стандартних відхилень від фізіологіч-

ної норми) та незадовільного прогнозу КЗ. До таких зараховують дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту (СБНГР) [1, 5, 11, 13].

Основною метою лікування дітей з низькорослістю є досягнення нормального КЗ дорослої людини. За умов прийняття рішення про початок лікування хворого необхідно брати до уваги його паспортний та кістковий вік (КВ). Вважається, що оптимальний для початку лікування вік становить 5 років до активації статевого розвитку [7, 9, 12].

Стаття надійшла до редакції 16 січня 2019 р.

Спринчук Наталя Андріївна, к. мед. н., пров. наук. співр., зав. відділення дитячої ендокринної патології 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69. Тел. (044) 431-03-80.
E-mail: sprinchukn@gmail.com

Як правило, у пацієнтів зі збереженою соматотропною функцією гіпофіза статеве дозрівання не порушено. Завдяки своєчасному, а іноді ранньому й прискореному початку пубертатного розвитку і подальшому швидкому закриттю епіфізарних зон такі хворі не досягають бажаного КЗ. Використання аналогів гонадотропін-рилізінг гормона (аГРГ) у лікуванні передчасного та раннього статевого розвитку надало можливість безпечно гальмувати процес статевого дозрівання та маніпулювати терміном його початку і тривалістю. Аналоги ГРГ пригнічують продукцію гонадотропних та статевих гормонів, що уповільнює дозрівання скелета та закриття «зон росту», і, як результат, це дає змогу збільшити КЗ пацієнтів [6, 7, 10].

Проведено численні дослідження, спрямовані на вивчення безпечності та віддалені результати терапії аГРГ. Після відміни аГРГ статевий розвиток відновлювався у всіх пацієнтів, що не відрізнялося від показників хворих у загальній популяції [6–8].

Таким чином, пролонгуючи тривалість росту до закриття епіфізарних щілин, можна збільшити КЗ дитини. Таке комбіноване лікування рГР та аГРГ часто використовується в клінічній практиці, але на сьогодні є недостатньо обґрунтованим і має отримати подальшу оцінку.

Аналогічні роботи не проводилися серед дітей із СБНГР, що спонукало до проведення цього дослідження та його наукового обґрунтування.

Мета роботи — вивчити вплив застосування аналогів гонадотропін-рилізінг гормона в комбінації з препаратами рекомбінантного гормону росту на кінцевий зріст дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту під час статевого дозрівання.

Матеріали та методи

У відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» були вивчені показання і віддалені результати застосування гонадотропін-супресивної терапії аГРГ у комплексі з препаратами рГР у пацієнтів із СБНГР (1-ша група) порівняно з дітьми, хворими на СБНГР, які отримували тільки препарати рГР (2-га група). Усі діти мали відставання у рості понад -2 SD від фізіологічних показників. Кістковий вік був меншим від хронологічного більш ніж на 2 роки і визначався на підставі порівняння рентгенограм кистей рук хворого і нормативів для відповідного віку та статі за атласом W. W. Greulich, S. P. Pyle (1993).

У 1-й групі було проаналізовано результати лікування 21 хворого — 12 хлопчиків та 9 дівчат віком від 10 до 12 років на момент початку лікування. Показанням для призначення аГРГ у комбінації з препаратами рГР був незадовільний прогнотований зріст (ПЗ) пацієнтів, який мав значні відмінності від цільового зросту (ЦЗ). У групу увійшли хворі на СБНГР зі спонтанним пубертат-

ним розвитком, який починався в ранній період статевого дозрівання або був прискореним. Рентген-вік хворих не перевищував 12 років. Коефіцієнт осифікації, який визначався як відношення паспортного віку до біологічного, в усіх дітей був менше 1 і відповідав значенню $(0,8 \pm 0,2)$, що мало позитивний прогностичний критерій КЗ дітей. Усі діти отримували лікування препаратами рГР, їм була рекомендована терапія аГРГ.

Хворі отримували рГР починаючи з розрахункової дози 0,03 мг/кг на добу, а при незадовільному ростовому ефекті, який оцінювався за індивідуальними ауксологічними показниками пацієнтів, дозовий рівень препаратів рГР поступово був збільшений до 0,05 мг/кг на добу. Термін лікування препаратами рГР до одночасного призначення аГРГ у хворих коливався від кількох місяців до 5 років.

Статевий розвиток оцінювали за шкалою Таннера (1969) за основними параметрами.

Найбільш важливим клінічним критерієм для призначення терапії аГРГ був підтверджений швидкий прогрес статевого розвитку з незадовільним ПЗ. Усім дітям, яким планувалося призначення аГРГ, проводили визначення ЛГ, ФСГ, дівчатам додатково визначали рівень естрадіолу (Е), а хлопцям — рівень тестостерону загального (Т заг.). Пацієнтам, у яких показники гонадотропнів були менше 5 Од/мл, проводилася стимуляційна проба з триптореліном 0,1 мг, разово, для підтвердження початку гонадотропінзалежного статевого дозрівання. Для гальмування статевого розвитку використовували аналог люліберину — трипторелін: 3,75 мг — у вигляді в/м ін'єкцій 1 раз на 28 днів. Для позитивного ростового ефекту, який визначався нами як 5–7 см на рік, препарат призначався терміном не менше 1 року.

Групу порівняння (2-га група) склали 25 дітей пубертатного віку, серед них 18 хлопців та 9 дівчат, які отримували тільки терапію препаратами рГР. Вік появи ознак пубертації складав $(11,6 \pm 1,5)$ року. Коефіцієнт осифікації дорівнював $(0,9 \pm 0,2)$, що було гіршим для прогнозу КЗ (але достовірно не значимим) критерієм на початок пубертатного розвитку порівняно з хворими 1-ї групи, які почали отримувати рГР у комбінації з аГРГ.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel, використовуючи t-критерій Стьюдента та визначення показника достовірності різниці «р». Різниця вважалася достовірною при $p < 0,05$. Лабораторні дослідження проводили в акредитованих лабораторіях інституту. Вимірювання росту, розрахунок прогнотзованого та цільового зросту виконувалися згідно із загальноприйнятими методиками [2, 3, 4].

Результати та обговорення

Як видно з нашого дослідження, за результатами лікування обох груп (рис. 1), незалежно від

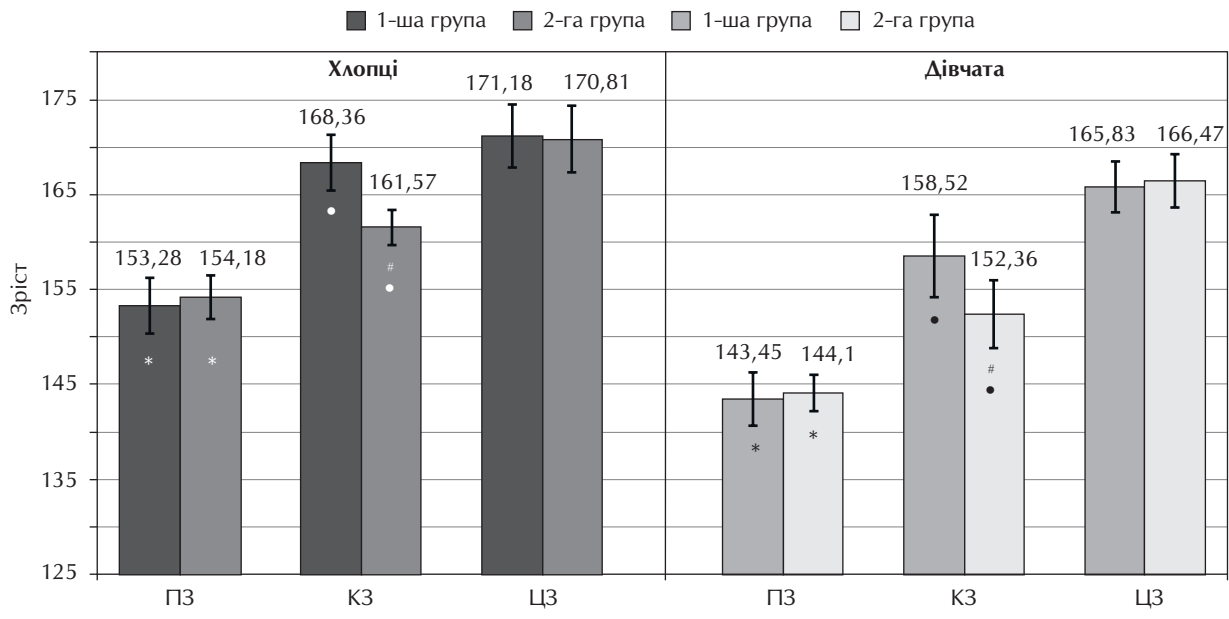


Рис. 1. Прогностичні та кінцеві показники зросту дітей із СБНГР за умов застосування рГР у комбінації з аГРГ (1-ша група) порівняно з монотерапією рГР (2-га група)
Примітка. *Достовірність змін між показниками ПЗ відносно ЦЗ ($p < 0,01$); #достовірність змін між показниками КЗ відносно ЦЗ ($p < 0,05$); •достовірність змін між показниками КЗ відносно ПЗ ($p < 0,05$).

статі, якщо хворим із СБНГР не призначити препарати рГР і вчасно не припинити ранній або прискорений початок статевого дозрівання, то КЗ цих пацієнтів (2-га група) може бути незадовільним за рахунок швидкого прискорення КВ.

Терапія аГРГ призначалася за умов початку пубертатного розвитку та незадовільного ПЗ протягом 1–3 років.

У 1-й групі, серед дітей, які отримували терапію рГР у комбінації з аГРГ, ПЗ у дівчат складав ($143,45 \pm 2,78$) см, у хлопчиків – ($153,28 \pm 2,89$) см, що достовірно відрізнялося від ЦЗ, який був відповідно ($165,83 \pm 2,64$) та ($171,18 \pm 3,28$) см ($p < 0,01$). Аналіз покращення КЗ пацієнтів 1-ї групи на тлі лікування порівняно з ПЗ встановив достовірне його підвищення ($p < 0,05$), з показниками у дівчат ($158,52 \pm 4,37$) см, а у хлопців – ($168,36 \pm 2,91$) см.

Якщо проаналізувати різницю відповідних показників у дітей 2-ї групи, які отримували тільки терапію рГР, необхідно відзначити також достовірну різницю між ПЗ та ЦЗ ($p < 0,01$). Відповідні показники у хлопців становили ($54,18 \pm 2,31$) та ($170,81 \pm 3,51$) см, у дівчат відповідно – ($144,1 \pm 1,93$) та ($166,47 \pm 2,84$) см.

Як видно з результатів дослідження, в обох групах, незалежно від статі, КЗ був достовірно більше ПЗ. І в пацієнтів 1-ї групи, і в пацієнтів 2-ї групи лікування було ефективним і мало позитивні результати. Але різниця між КЗ та ПЗ серед пацієнтів 1-ї групи у хлопчиків складала ($15,02 \pm 0,9$) см, у дівчат – ($14,55 \pm 1,1$) см, що достовірно більше, ніж у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,01$), де відповідна різниця становила у хлопців ($10,32 \pm 0,9$) см, а у дівчат – ($8,2 \pm 1,2$) см.

Аналізуючи різницю між КЗ та ЦЗ в обох групах, необхідно відзначити значно кращий результат серед дітей 1-ї групи, де достовірної різниці між цими показниками не було. Водночас КЗ у дітей 2-ї групи, як у хлопців, так і дівчат був достовірно нижче ЦЗ ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що призначення на додачу до терапії рГР препаратів аГРГ на початку статевого дозрівання достовірно покращує КЗ пацієнтів і наближає його до бажаного. За індивідуальним аналізом рентген-віку пацієнтів, на момент додавання аГРГ до терапії рГР КВ у дівчат не перевищував 11 років, а у хлопців був не більше 12 років.

На початку лікування стандартне відхилення SD у пацієнтів обох груп було однаковим, не мало суттєвої різниці залежно від статі та в 1-й групі складало ($-2,6 \pm 0,6$) SD, а в 2-й групі – ($-2,4 \pm 0,7$) SD. На тлі лікування у всіх пацієнтів обох груп SD значно покращилось і на момент КЗ було менше -2 SD. Але в групі дітей, які отримували лікування рГР у комбінації з аГРГ, стандартне відхилення було значно кращим і становило у хлопців ($-1,12 \pm 0,1$) SD, а у дівчат – ($-0,71 \pm 0,09$) SD. Порівняно з пацієнтами 2-ї групи, які отримували лікування тільки препаратами рГР, стандартне відхилення було відповідно ($-1,77 \pm 0,2$) SD та ($-1,50 \pm 0,07$) SD. У 1-й групі показники SD значно відрізнялися від початкових до лікування зі ступенем достовірності відповідно у хлопців та дівчат ($p < 0,01$ та $p < 0,05$), на відміну від показників SD у 2-й групі, які не мали відмінностей з відповідними значеннями до лікування.

Коли ПЗ пацієнтів у 1-й групі наближався до ЦЗ, застосування аГРГ відмінялося. Терапія препаратами рГР проводилася в подальшому до

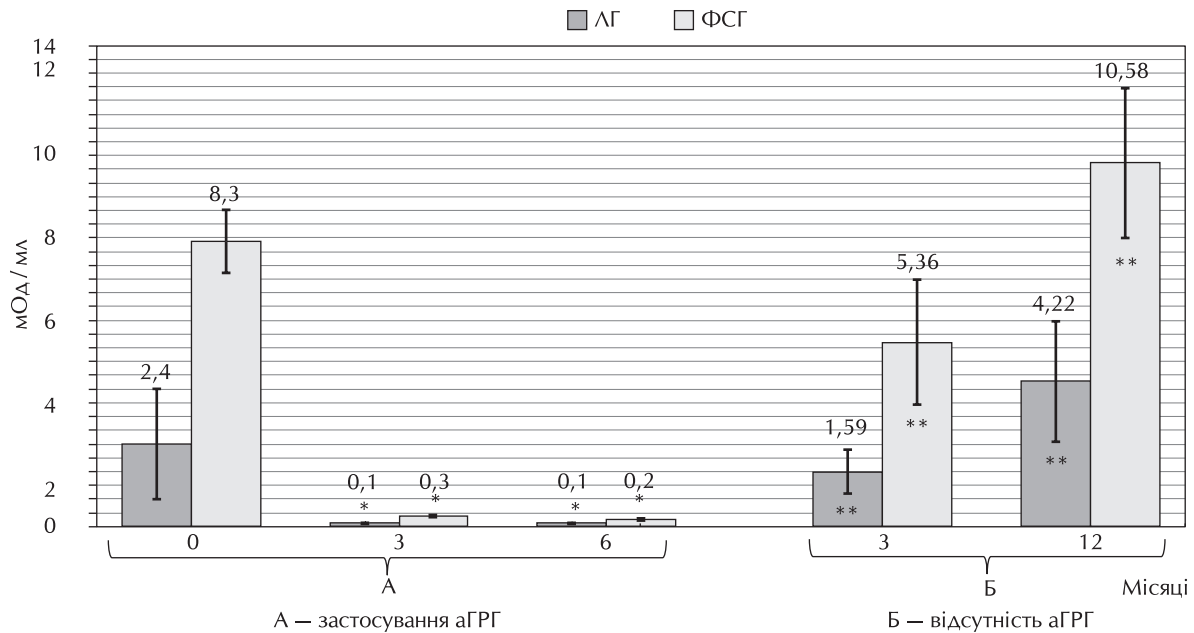


Рис. 2. Динаміка рівня гонадотропнів (ЛГ, ФСГ) під час застосування (А) та після відміни (Б) аГРГ

Примітка. *Достовірність між показниками ЛГ, ФСГ до початку та через 3 і 6 міс застосування аГРГ ($p < 0,001$) (А);

**достовірність між показниками ЛГ, ФСГ під час лікування та після відміни аГРГ ($p < 0,001$) (А, Б).

закриття епіфізарних зон або припинялася за умов досягнення соціально сприятливого зросту.

У пацієнтів 1-ї групи під час застосування препаратів аГРГ статевий розвиток призупинявся вже через 3 місяці. Гонадотропін-супресивний ефект терапії аГРГ підтверджувався показниками гонадотропнів (рис. 2А). Рівень ФСГ знижувався вже наприкінці 1–2-го місяця лікування триптореліном, рівень ЛГ зменшувався, сягаючи допубертатних рівнів лише через 3–5 місяців, достовірної різниці у зміні ФСГ та ЛГ залежно від статі не спостерігалось. Рівні Е у дівчат і Т заг. у хлопців початково відповідали референтним значенням, характерним для активації статевого дозрівання, і дорівнювали відповідно ($45,7 \pm 3,5$) пг/мл та ($1,2 \pm 0,4$) нг/мл. При застосуванні аГРГ рівні Е та Т заг. поступово починали знижуватися після 1-го місяця лікування, сягаючи допубертатних значень через 3 місяці, і в подальшому перебували на тому ж рівні за умов застосування аГРГ.

Після відміни аГРГ нормальний статевий розвиток у всіх пацієнтів починав відновлюватися, за лабораторними і клінічними ознаками, через 3 місяці (рис. 2Б). Через рік після припинення лікування аГРГ рівень ЛГ сягав до ($4,22 \pm 1,7$) мОд/мл, а пік ФСГ — до ($10,58 \pm 2,17$) мОд/мл, що відповідало рівню показників активного статевого розвитку. У дівчат період менархе співпадав з періодом відновлення секреції ЛГ і ФСГ, збільшення об'єму яєчників і довжини матки відбувалося протягом 4–16 місяців після припинення терапії. Середній термін

початку менструальних виділень після відміни терапії аГРГ складав 14 місяців. Регулярний цикл спостерігався у більшості дівчат, що не відрізнялося від показників у загальній популяції [2, 8, 10]. У хлопчиків збільшувалися тестикули та кавернозні тіла, наростало оволосіння протягом 3–7 місяців.

Негативних проявів під час застосування аГРГ не спостерігалось в жодного пацієнта.

Таким чином, за допомогою аГРГ у всіх обстежених осіб досягається ефективна і безпечна супресія гонадотропної функції. Наш досвід показує, що у хворих на СБНГР з раннім або прискореним статевим розвитком, при незадовільному прогнозі росту, комбінована терапія одночасного застосування препаратів рГР та аГРГ є достовірно ефективнішою за результатами кінцевого зросту, ніж монотерапія препаратами рГР.

Висновки

1. Застосування аГРГ є ефективним і безпечним методом лікування хворих на СБНГР з раннім і прискореним початком статевого дозрівання, який достовірно покращує КЗ пацієнтів незалежно від статі.

2. Термін застосування препаратів аГРГ з метою збільшення КЗ пацієнтів повинен становити не менше 1 року. Терапію аГРГ необхідно проводити в комбінації з препаратами рГР.

3. Після відміни аГРГ повне відновлення статевої функції відбувається протягом 8–14 місяців як у хлопців, так і дівчат.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА

1. Башнина Е. Б. Вопросы эффективности и безопасности применения препаратов гормона роста в педиатрической практике / Е. Б. Башнина, О. С. Берсенева // Лечащий врач. — 2017. — № 3. — С. 17–20.
2. Блунк В. Детская эндокринология / В. Блунк; пер. с нем. Р. М. Пархимовича. — М.: Медицина, 1981. — 303 с.
3. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» від 27.04.2006 № 254. — Київ, 2006.
4. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (зміни та доповнення) від 03.02.2009 № 55 — Київ, 2009.
5. Collett-Solberg P. F. Update in growth hormone therapy of children / P. F. Collett-Solberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, № 3. — P. 573–579.
6. 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 / P. Cohen, A.D. Rogol, C.L. Deal et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, N 11. — P. 4210–4217.
7. Deodati A. The rationale for growth hormone therapy in children with short stature / A. Deodati, S. Cianfarani // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. — 2017. — Vol. 9, suppl. 2. — P. 23–32.
8. Expensive therapies in children: benefit versus cost of combined treatment of recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in girls with poor height potential / M. Toumba, V. Kokotsis, S. C. Savva, N. Skordis // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2014. — Vol. 27, N 3–4. — P. 311–316.
9. Growth, development, puberty and adult height before and during treatment in children with congenital isolated growth hormone deficiency / K. Smuel, R. Kauli, P. Lilos, Z. Laron // Growth Horm. IGF Res. — 2015. — Vol. 25, № 4. — P. 182–188.
10. Kim H.-S. Clinical application of gonadotropin-releasing hormone analogs in children and adolescents / H.-S. Kim // Korean J. Pediatr. — 2010. — Vol. 53, N 3. — P. 294–299.
11. Pfaffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I / R. Pfaffle // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2015. — Vol. 29, N 3. — P. 339–352.
12. Richmond E. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age / E. Richmond, A. D. Rogol // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2016. — Vol. 30, № 6. — P. 749–755.
13. Short stature in two siblings heterozygous for a novel bioinactive G.H mutant (GH-P59S) suggesting that the mutant also affects secretion of the wild-type GH / V. Petkovic, M. C. Mileta, A. M. Boot et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2013. — Vol. 168, N 3. — P. 35–43.

Оптимизация лечения детей пубертатного периода с синдромом биологически неактивного гормона роста

Н. А. Спринчук

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

Цель работы — изучить влияние применения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГРГ) в сочетании с рекомбинантным гормоном роста (рГР) на конечный рост детей с синдромом биологически неактивного гормона роста (СБНГР) во время полового созревания.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 46 детей с СБНГР и началом полового развития в возрасте от 10 до 12 лет, которых разделили на две группы. 1-ю группу составил 21 больной, получавший рГР в комбинации с аГРГ. Группу сравнения (2-я) составили 25 детей, которые принимали только препараты рГР. Критерием для назначения терапии аГРГ стало подтверждение быстрого полового развития с неудовлетворительным прогнозом роста. Для торможения полового развития использовали аналог люлиберина — трипторелин.

Результаты и обсуждение. В начале лечения стандартное отклонение SD у пациентов 1-й группы составило $(-2,6 \pm 0,6)$ SD, а во 2-й группе — $(-2,4 \pm 0,7)$ SD. На фоне лечения в 1-й группе показатели SD значительно отличались от первоначальных со степенью достоверности соответственно у мальчиков и девочек ($p < 0,01$ и $p < 0,05$), в отличие от показателей SD во 2-й группе, которые не имели достоверных различий с соответствующими значениями до лечения. Разница между конечным ростом (КР) и прогнозируемым (ПР) среди пациентов 1-й группы у мальчиков составила $(15,02 \pm 0,9)$ см, у девочек — $(14,55 \pm 1,1)$ см, что достоверно больше, чем у пациентов 2-й группы ($p < 0,01$), с соответствующей разницей у мальчиков $(10,32 \pm 0,9)$ см, а у девочек — $(8,2 \pm 1,2)$ см. Пациенты, которые применяли рГР в комбинации с аГРГ, имели достоверно лучший КР по сравнению с ПР, в отличие от детей, принимавших только рГР.

Выводы. Применение аГРГ в комбинации с рГР является эффективным и безопасным методом лечения больных СБНГР с ранним началом полового созревания, который достоверно улучшает КР пациентов независимо от пола, по сравнению с монотерапией рГР. После отмены аГРГ происходит полное восстановление половой функции.

Ключевые слова: синдром биологически неактивного гормона роста, дети, половое развитие, гормон роста, гонадотропин-рилизинг гормон, лечение.

Treatment optimization in pubertal children with syndrome of biologically inactive growth hormone

N. A. Sprinchuk

SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv
P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Objective – to study the effect of analogues of gonadotropin-releasing hormone (aGRH) in combination with recombinant growth hormone (rGH) on the terminal growth of children with the syndrome of bioinactive growth hormone (GH) during puberty.

Materials and methods. The study included 46 children with bioinactive GH and the onset of sexual development at the age from 10 to 12 years, who were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 21 patients who received rGH in combination with aGRH. The comparison group (group 2) consisted of 25 children, which were used only rGH. The criterion for the prescription of aGRH therapy was the confirmation of rapid progress of the sexual development with an unsatisfactory growth prognosis. To inhibit the sexual development, an analogue of luteinizing hormone-releasing hormone – triptoreline was used.

Results and discussion. At the beginning of treatment, the standard deviation (SD) in patients of group 1 was (-2.6 ± 0.6) SD, while in group 2 it was (-2.4 ± 0.7) SD. Against the background of treatment in group 1, SD scores differed significantly from baseline in boys and girls, ($p < 0.01$ and $p < 0.05$ respectively), as opposed to SD in group 2, which had no significant differences with baseline values before treatment. The difference in growth between terminal and expected growth (EG) among patients of group 1 in boys was (15.02 ± 0.9) cm, and in girls – (14.55 ± 1.1) cm, which is significantly higher than in patients of group 2 ($p < 0.01$), where the corresponding difference was (10.32 ± 0.9) cm for boys and (8.2 ± 1.2) cm for girls. Patients who used rGH in combination with aGRH had significantly better terminal growth in comparison with expected growth, in contrast to children taking only rGH.

Conclusions. The use of aGRH in combination with rGH is an effective and safe treatment of patients with the syndrome of bioinactive GH with early onset puberty, which significantly improves the terminal growth of patients regardless of gender, as compared to rGH monotherapy. After withdrawal of aGRH a complete restoration of sexual function occurs.

Key words: syndrome of biologically inactive growth hormone, children, sexual development, growth hormone, gonadotropin-releasing hormone, treatment.