

EUROPEAN JOURNAL OF
MOLECULAR MEDICINE



European Journal of Molecular medicine

Volume 4, No.6, December 2024

Internet address: <http://ejournals.id/index.php/EJMM/issue/archive>

E-mail: info@ejournals.id

Published by ejournals PVT LTD

DOI prefix: 10.52325

Issued Bimonthly

Potsdamer Straße 170, 10784 Berlin, Germany

Requirements for the authors.

The manuscript authors must provide reliable results of the work done, as well as an objective judgment on the significance of the study. The data underlying the work should be presented accurately, without errors. The work should contain enough details and bibliographic references for possible reproduction. False or knowingly erroneous statements are perceived as unethical behavior and unacceptable.

Authors should make sure that the original work is submitted and, if other authors' works or claims are used, provide appropriate bibliographic references or citations. Plagiarism can exist in many forms - from representing someone else's work as copyright to copying or paraphrasing significant parts of another's work without attribution, as well as claiming one's rights to the results of another's research. Plagiarism in all forms constitutes unethical acts and is unacceptable. Responsibility for plagiarism is entirely on the shoulders of the authors.

Significant errors in published works. If the author detects significant errors or inaccuracies in the publication, the author must inform the editor of the journal or the publisher about this and interact with them in order to remove the publication as soon as possible or correct errors. If the editor or publisher has received information from a third party that the publication contains significant errors, the author must withdraw the work or correct the errors as soon as possible.

OPEN ACCESS

Copyright © 2024 by Thematics Journals of Applied Sciences

CHIEF EDITOR

Serikuly Zhandos PhD,

Associate Professor, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

EDITORIAL BOARD

Bob Anderson

ImmusanT, *USA*

Marco Bruno

Erasmus Medical Center,
The Netherlands

Antoni Castells

Hospital Clinic
Barcelona, Spain

Giacomo Caio

University of Ferrara, *Italy*

Michael Farthing

St George's Hospital Medical
School, *UK*

Carmelo Scarpignato

University of Parma,
Italy

Geriatric Medicine

Ian Cameron

The University of Sydney,
Australia

Sutthichai Jitapunkul

Chulalongkorn University,
Thailand

Juulia Jylhävä

Karolinska Institute, *Sweden*

Kenneth Rockwood

Dalhousie University,
Canada

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ

Г.Н. Рахимова

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников
г.Ташкент, Узбекистан

К.Н. Гилязетдинов

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х.Туракулова,
г.Ташкент, Узбекистан

Аннотация: На сегодня терапия гормоном роста при идиопатической низкорослости (ИН) является предметом дискуссий из-за гетерогенного эндокринного профиля (конституциональная задержка роста и пубертата (КЗРП), семейная низкорослость (СН))

Ключевые слова: рекомбинантный гормон роста, идиопатическая низкорослость, скорость роста

Цель работы: оценить эффективность различных схем ростоestimлирующей терапии при идиопатической низкорослости, протекающей с задержкой пубертата

Материалы, пациенты и методы: Обследуемые юноши узбекской популяции (n=45) с КЗРП в возрасте от 14,8-16,2 лет были разделены на три группы в соответствии с терапией. Основную группу (n=15) составили юноши узбекской популяции с КЗРП, которые получали тестостерона энантат (ТЭ) 50 мг в/м каждый 21 день №3 и рекомбинантный гормон роста (р.ГР) в дозе 0,033 мг/кг/сут подкожно, ежедневно, перед сном. В группу сравнения вошли юноши с КЗРП (n=15), находящиеся на терапии (тестостерона энантат 50 мг в/м каждый 21 день № 3 инъекций). Группу контроля составили юноши с КЗРП (n=15) без терапии. Срок терапии и наблюдения во всех группах составил 3 месяца.

Введение. Идиопатическая низкорослость (ИН) у детей и подростков - это состояние, при котором рост ниже 2 стандартных отклонений (-2SD) от среднего роста соответственно возрасту при отсутствии эндокринных, метаболических и других нарушений [1]. Более строгие критерии применяют при рассмотрении терапии гормоном роста в США: рост ниже -2,25SD от среднего [2]. Исследователи отмечают, что у таких детей нормальная (часто на нижних значениях) скорость роста, отсутствуют биохимические или другие очевидные причины задержки роста, нормальные концентрации в сыворотке крови инсулиноподобного фактора роста-I (ИФР-I), ИФР-связывающего белка-3, нормальный выброс стимулированного соматотропного гормона (СТГ). Роль гормональной терапии при ИН остается до конца не изученной и противоречивой [3]

В соответствии с классификацией Европейского сообщества детских эндокринологов (2008), ИН подразделяют на:

- а) семейную низкорослость
 - с задержкой пубертата
 - без задержки пубертата
- б) несемейную низкорослость
 - с задержкой пубертата (конституциональная задержка роста и пубертата)
 - без задержки пубертата.

Терапия детей и подростков гормоном роста при ИН является предметом

дискуссий. Во-первых, ответ на рекомбинантный гормон роста (р.ГР) вариабелен (вероятно, из-за гетерогенного эндокринного профиля детей с ИН), а те подростки, которые реагируют на терапию, имеют лишь умеренное увеличение линейного роста. Во-вторых, мало доказательств того, что низкорослость представляет собой существенное психосоциальное бремя для самых низкорослых детей [3], хотя имеются работы, в которых, напротив, указывается на снижение самооценки и качества жизни подростков с ИН [4].

В нескольких исследованиях показано, что терапия гормоном роста обычно резко увеличивает скорость роста и может увеличить конечный рост у детей с ИН [5]. Кроме того, терапия гормоном роста для детей и подростков с ИН была одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США в 2003 году [6]. Однако специалисты в Европе не придерживаются указанных рекомендаций [6]. Таким образом, в мировой практике, в т.ч. и в Узбекистане, нет единых стандартов лечения и ведения детей с конституциональной задержкой роста и пубертата, что представляет определенный научный и практический интерес.

Среди узбекских подростков ИН встречается часто. Согласно данным ретроспективного анализа 10246 историй болезни детей и подростков, госпитализированных в клинику Центра Эндокринологии Республики Узбекистан за период 2000-2010 г., выявлена частая встречаемость ИН, которая составила 19,7%, в соотношении 3:1 среди мальчиков и девочек [7]

Тем не менее, молодым людям низкорослость, особенно в сочетании с задержкой пубертата, приносит зачастую выраженные психоэмоциональные страдания [4]. Появление эффективных лекарственных средств, способных увеличить линейную скорость роста и половое созревание, может улучшить качество жизни и повысить самооценку подростков с ИН.

Цель настоящей работы: оценить эффективность различных схем ростостимулирующей терапии при идиопатической низкорослости, протекающей с задержкой пубертата (КЗРП).

Материалы, пациенты и методы

В исследование включено 45 юношей узбекской популяции с КЗРП в возрасте от 14,8-16,2 лет, которые были разделены в соответствии с терапией на три группы. Основную группу (n=15) составили юноши узбекской популяции с ИН, которые получали тестостерона энантат (ТЭ) 50 мг в/м каждый 21 день №3 и р.ГР в дозе 0,033 мг/кг/сут подкожно, ежедневно, перед сном. В группу сравнения вошли юноши с ИН (n=15), находящиеся на терапии (тестостерона энантат 50 мг в/м каждый 21 день № 3 инъекций). Группу контроля составили юноши с ИН (n=15) без терапии. Срок терапии и наблюдения во всех группах составил 3 месяца.

Критерии включения: рост менее -2 SDS, возраст от 14 до 16 лет, препубертатный период, нормальная длина и масса тела при рождении (> -2SD соответственно сроку гестации), отсутствие синдромальной патологии, отсутствие недостаточности питания, отсутствие хронических системных заболеваний и пороков развития, исключение СТГ дефицита (максимальный выброс СТГ на стимуляцию составлял более 10 нг/мл). Задержка пубертата диагностировалась при объеме тестикул менее 4 мл при хронологическом возрасте (ХВ) 14 лет (по Таннеру, 1984) [8]. Костный возраст (КВ) оценивали по рентгенологическому атласу (Greulich & Pyle, 1959) [9]. С целью исключения объемных образований всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) гипоталамо-гипофизарной области на аппарате Signa HDXt 1,5T

Уровни гормонов в крови измеряли с помощью коммерческого набора методом радио-иммунного анализа (РИА): тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (Т4 своб.), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-I), тестостерон, кортизол. Также был проведен СТГ-стимуляционный тест с инсулином в дозе 0,1 Ед/кг с пятикратным забором крови на 0, 30, 60, 90, 120 мин; критерием адекватного выброса СТГ считался его уровень более 10 нг/мл. С целью имитирования секреции СТГ в период пубертата и снижения ложноотрицательных результатов перед СТГ стимуляционным тестом производился "прайминг" половыми стероидами (50 мг Тестостерона энантата внутримышечно за 1 неделю до теста). С целью исключения гипогонадотропного гипогонадизма были определены базальные уровни и стимулированные уровни ЛГ, ФСГ аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) (бусерелином ацетатом), в виде спрея, вводимым интраназально в одну ноздрю в дозе 0,15 мг с трехкратным забором крови (0,1 час, 4 часа). У подростков с КЗРП уровень ответа ЛГ достигал пубертатных значений (>8 Ед/л). Характеристика подростков, вошедших в исследование, представлена в табл.1.

Таблица 1

Клинический и гормональный статус пациентов с КЗРП, включенных в исследование (n=45)

Показатели	M±SD
Хронологический возраст (ХВ), годы	15,3±0,9
Рост, см	148,2±3,9
Индекс массы тела (ИМТ)	20,3±3,6
SD роста	-3,2±0,4
Объем тестикул, мл	2,6±0,8
Костный возраст (КВ), годы	13,1±1,8
Разница ХВ-КВ	2,4±1,3
Тестостерон общ., нмоль/л	4,7±1,7
Кортизол, нмоль/л	360±96
ИФР-I, нг/мл	210±11,2
Пик СТГ, нг/мл	13,2±1,6
Скорость роста, см/год (за 3 месяца)	6,8±1,2

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. У родителей всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ данных проведен с помощью программы Microsoft Excel Statistics, Version 4. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$, где M — выборочное среднее, SD — выборочное стандартное отклонение, для количественных признаков, Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты обследования и их обсуждение

Как показано в табл. 2, у всех пациентов отмечались низкорослость (SD роста в пределах от -2,9 до -3,2) и отставание костного возраста от паспортного на 2,4-3,6 лет. Стадия развития гениталий по Таннеру: G1-G2. При проведении СТГ-стимуляционного теста с инсулином (0,1 Ед /кг) у всех юношей отмечался максимальный выброс СТГ более 10 нг/мл (от 11,6 до 13,3 нг/мл), что, в свою очередь, исключало соматотропную недостаточность.

Результаты обследования пациентов с КЗРП по группам до начала терапии представлены в табл. 2

Таблица 2

Клинико-гормональная характеристика подростков с КЗРП до терапии

Показатели	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)
ХВ, лет	15,8±1,3	14,8±0,5	16,2±0,8
Рост, см	148,2±4,2	150±2,4	147,5±3,6
ИМТ	20±4,2	19,5±2,2	21,3±3,8
SD роста	-3,2±0,6	-2,9±0,3	-3,0±0,25
Объем тестикул, мл	2,6±0,8	2,9±0,5	1,9±1,0
КВ	12,2±1,0	13,3±0,6	13,8±2,3
Тестостерон общ, нмоль/л	5,7±0,8	4,2±1,3	3,8±1,0
Кортизол, нмоль/л	278,4±12	451±13,7	357±11,6
ИФР-1, нг/мл	211±18,6	212±9,6	176±8,9
Пик СТГ, нг/мл	13,9±0,9	14,5±1,0	11,6±2,4
Скорость роста, см/год (за 3 месяца)	5,8±0,6	6,1±0,9	5,7±1,1

После терапии через 3 месяца отмечалось достоверно значимое увеличение скорости роста в основной и в группе сравнения, что составило 10,22 и 8,3 см/год (Табл.3). При сравнении группы подростков находящихся на терапии (тестостерона энантат 50 мг) с группой контроля также отмечалось достоверное различие (8.3 /5.7 см/год), однако менее значимо по сравнению с основной группой. Результаты обследования подростков через 3 месяца терапии представлены в табл.3

Табл. 3. Клинико-гормональная характеристика подростков через 3 месяца терапии

Показатели	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)
ХВ (лет)	16,1±1,3	15,2±0,5	16,6±0,8
Рост (см)	151,2±4,2	152±2,4	148,5±3,6
ИМТ	20±4,2	19,5±2,2	21,3±3,8
SD роста	-2,75±0,6	-2,6±0,3	-2,8±0,25
Объем тестикул	2,6±0,8	2,9±0,5	1,9±1,0
Костный возраст	12,2±1,0	13,3±0,6	13,8±2,3
Тестостерон общ.(нмоль/л)	4,9±0,8	4,2±1,3	5,6±1,0
Кортизол(нмоль/л)	356,4±11	405±10,5	396±8,9
ИФР-I (нг/мл)	271±10,5	240±8,6	184±6,9
Скорость роста (см/год)	10,22±0,8***	8,3±0,4**	5,7±1,1

**P менее 0,05 в сравнении с 1 группой

*** менее 0,01 в сравнении с 3 группой

В основной группе и группе сравнения после 3-х месяцев терапии отмечалось достоверное повышение уровня ИФР-1 (Табл. 4). В группе сравнения, которая получала ТЭ повышение уровня ИФР-I по-видимому было связано со стимулирующим эффектом половых стероидов на секрецию ГР [10].

Табл. 4 Уровень ИФР-I (нг/мл) до и после терапии

До терапии			После терапии		
1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)
211±18,6	212±9,6	176±8,9	271±10,5***	240±8,6**	184±6,9

*** Р менее 0,01

** Р менее 0.05

Во время терапии побочные эффекты отмечались у трех подростков (8%), получавших терапию (ТЭ и рГР), и были связаны с побочными эффектами р.ГР, обусловленными болевым синдромом. У одного подростка (2,7%) болевые ощущения локализовались в месте инъекций, у двух (5,5%) в области суставов верхних и нижних конечностей. Данные симптомы не требовали прекращения терапии, проходили путем временного снижения дозы р.ГР с дальнейшей титрацией до исходной дозы.

Известно, что терапия гормоном роста показана не всем подросткам с КЗРП, а тем у кого . рост ниже $-2,25$ SD от среднего, открытых эпифизарных зонах и прогнозируемом конечном росте (основанном на костном возрасте) ниже нормального диапазона; что соответствует росту взрослого человека менее 63 дюймов (160 см) для мужчин и 59 дюймов (150 см) для женщин [10]. Однако, методы предикции роста не могут точно указать нам будет ли прогнозируемый конечный рост соответствовать целевому росту у подростков с КЗРП [11]. Исследования и рандомизированные контрольные испытания показали, что применение тестостерона при КЗРП не влияет на конечный рост. Большинство врачей, которые рассматривают возможность лечения, ждут, пока хронологический возраст не составит 14 лет, а костный возраст - 12 лет. Было показано, что короткий курс низкодозированного депо тестостерона внутримышечно является хорошо переносимой и эффективной терапией [12]. Целью вышеупомянутых терапевтических вмешательств было вызвать скачок роста без снижения потенциала роста. Всесторонний обзор Soliman et al. подчеркивает важность терапии тестостероном у мальчиков с КЗРП. Авторы утверждают, что хороший процент нелеченных мальчиков с КЗРП в конечном итоге остаются невысокими для населения в целом. Высказывались опасения, что состояние гипогонадизма, хотя и преходящее, может влиять на минеральный состав костной ткани и костную массу взрослого человека, хотя доказательства этого не являются окончательными [13].

Исследование Giri и соавт. показало, что у мальчиков с КЗРП, получавших короткий курс инъекций тестостерона, наблюдается значительное улучшение скорости роста в первый год по сравнению с теми, кто не получал терапии. Это сыграло важное значение для повышения уверенности в себе по сравнению со своими сверстниками, а также играло важную роль в психологическом благополучии пациентов [14].

В нашем исследовании мы провели комбинированную терапию у подростков с КЗРП (ТЭ и рГР), где было отмечено достоверное повышение скорости роста в основной группе. В нашем исследовании была оценена скорость роста за 3 месяца наблюдения, что не позволяет сделать выводы о том, насколько изменится

конечный рост, так как это в свою очередь требует более длительной терапии и, главное, многолетнего наблюдения. Это указывает на важность продолжения аналогичных исследований, особенно в аспекте конечного роста подростков с КЗРП.

Выводы:

1.Терапия р.ГР (соматропином) в дозе 0,033 мг/кг/сут в сочетании с тестостероном энантатом в дозе 50 мг в/м 1 раз в 21 день эффективна, и повышает скорость роста при конституциональной задержке роста и пубертата.

2.Терапия тестостероном энантатом в низкой дозе 50 мг в/м 1 раз в 21 день достоверно повышает скорость роста при КЗРП, по сравнению с группой без лечения, но достоверно менее эффективна по сравнению с основной группой.

Список использованной литературы:

1.Radovick S, Misra M, eds. Pediatric Endocrinology. Switzerland: Springer International Publishing, 2018. 66 p.

2.Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016; 86(6):4-361-397

3.Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Current Opinion in Pediatrics*. 2017; 29(4):466-471.

4.Gonzalez Briceno L G, Viaud M, Beltrand J, Flechtner I, Dassa Y , Samara-Boustani D, Polak M. Improved General and Height-Specific Quality of Life in Children With Short Stature After 1 Year on Growth Hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.2019; 104(6):2103-2111

5.Rahmati S, Pourattar N, Azami M, Depisheh A, Najafi R, Sayehmiri K. The effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature: A systematic review and meta-analyses. *J Endocrinol Metab*. 2017; 7(2):45-54

6.Child C J , Quigley C A, Cutler Jr G B, Moore W V, Wintergerst K A, Ross J L., Blum W F. Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated Children with Idiopathic Short Stature: Experience from a Prospective Observational Study. *Hormone Research in Paediatrics*.2019; 91(4):241-251

7.Исмаилов С И, Ибрагимова Н Ш, Нугманова Л Б. Частота встречаемости вариантов задержки роста у детей и подростков узбекской популяции. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26(4):237-240

8.Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood*. 1970;45(239):13-23

9.Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd ed. Redwood city: Stanford University Press, 1959

10.Krajewska S E, Malecka TE, Krajewski S K. Are Short Boys with Constitutional Delay of Growth and Puberty Candidates for rGH Therapy according to FDA Recommendations? *Hormone Research in Paediatrics*,.2006;65(4): 192-196

11.Food and drug administration. "FDA approves humatrope for short stature,"*Fed Regist*, pp. 68-24003, 2003.

12.Albanese A, Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *The Journal of Pediatrics*. 1995;126(4):545-50

13.Moreira-Andres MN, Canizo FJ, de la Cruz FJ, Gomez-de la Camara A, Hawkins FG. Bone mineral status in prepubertal children with constitutional delay of growth and

puberty. *European Journal of Endocrinology*. 1998;139(3):271-275

14.Giri D, Patil P, Blair J, Dharmaraj P, Ramakrishnan R, Das U Didi M, Senniappan S. Testosterone Therapy Improves the First Year Height Velocity in Adolescent Boys with Constitutional Delay of Growth and Puberty. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*.2017; 15(2):1-4