

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 1.— С. 49—53.

Особливості функціонального стану системи СТГ—ІРФ-1 у хлопців із різним перебігом пубертатного періоду та дифузним нетоксичним зобом

**С. І. Турчина**

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

Мета роботи — визначити характер продукції соматотропного гормону (СТГ) та інсуліноподібного ростового фактора 1 типу (ІРФ-1) у хлопців-підлітків з урахуванням стану тиреоїдної системи та перебігу пубертатного періоду.

Матеріали та методи. У 233 підлітків 14–17 років визначено стан тиреоїдної системи, характер статевого та фізичного розвитку. Виділено такі групи: контрольна група — практично здорові хлопці; підлітки з нормальним об'ємом щитоподібної залози та затримкою статевого розвитку (ЗСР); підлітки з дифузним нетоксичним зобом (ДНЗ) та нормальним статевим розвитком; підлітки із ДНЗ та ЗСР. У сироватці крові радіоімунним методом визначали рівень СТГ, ІРФ-1 та статевих гормонів, методом імуноферментного аналізу — тиротропіну, вільного тироксину та вільного трийодтироніну. Математичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17,0, Excel з визначенням основних статистичних параметрів ряду.

Результати та обговорення. Підлітки із ДНЗ та нормальним статевим розвитком мали рівень СТГ ((3,65; 1,00–8,15) МО/л) та ІРФ-1 ((290,80; 157,00–370,00) нг/мл), який достовірно не відрізнявся від контролю, що зумовлено коливаннями показників у широких межах. У хлопців із ДНЗ та ЗСР частіше, ніж в однолітків із ЗСР, діагностували низькорослість, яка супроводжувалася дефіцитом маси тіла при відсутності достовірних відмінностей у клінічних ознаках гіпогеніталізму. Серед підлітків із ДНЗ, низьким зростом та ЗСР реєстрували найменший рівень базального ІРФ-1, СТГ та зменшення резервних можливостей соматотрофів. Тісний взаємозв'язок між функціональним станом системи СТГ—ІРФ-1, тиреоїдними і статевими гормонами підтверджено під час регресійного аналізу, а характер взаємовідношень між ними залежав від перебігу пубертатного періоду та наявності зоба.

Висновки. У підлітків з дифузним нетоксичним зобом та затримкою статевого розвитку відбувається зниження функціональної активності системи СТГ—ІРФ-1, що призводить до пригнічення темпів зросту та формування дефіциту маси тіла.

Ключові слова: система СТГ—ІРФ-1, дифузний нетоксичний зоб, хлопці-підлітки, фізичний та статевий розвиток.

Характер фізичного розвитку людини на етапах онтогенезу зумовлений взаємодією генетичних, гормональних, метаболічних, системних, тканинних, клітинних та багатьох інших факторів, серед яких ключовими є соматотропний гормон (СТГ) та інсуліноподібні ростові фактори (ІРФ). Сучасні дослідження свідчать про зміни функціонального стану системи СТГ—ІРФ протягом анте-

натального періоду та тісний взаємозв'язок продукції СТГ та ІРФ зі статевим дозріванням [1, 2]. Доведено, що в препубертатний період лінійний ріст дитини зумовлений перш за все дією СТГ, тиреоїдними гормонами та ІРФ. У пубертатний період під впливом комплексної дії системи СТГ—ІРФ зі статевими та тиреоїдними гормонами відбувається прискорення темпів лінійного росту.

Стаття надійшла до редакції 1 березня 2019 р.

Турчина Світлана Ігорівна, д. мед. н., зав. відділу ендокринології
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. Тел. (0572) 62-60-46
E-mail: svetlanaturchina00@gmail.com

Тиреоїдні гормони посилюють синтез ГР—РГ у гіпоталамусі та збільшують кількість рецепторів на соматотрофах, прискорюють експресію гена СТГ та продукцію ІРФ. Саме тому захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), які призводять до посилення або, навпаки, зменшення продукції тиреоїдних гормонів, супроводжуються порушеннями фізичного розвитку дитини [3].

Враховуючи значущість СТГ та інсуліноподібного ростового фактора першого типу (ІРФ-1) у процесах соматостатевого розвитку дитини та їх тісний взаємозв'язок з тиреоїдними гормонами, був проведений аналіз рівнів СТГ та ІРФ-1 у підлітків з урахуванням стану тиреоїдної системи, характеру ФР та перебігу пубертатного періоду.

Мета роботи — визначити характер продукції СТГ та ІРФ-1 у хлопців-підлітків з урахуванням стану тиреоїдної системи та перебігу пубертатного періоду.

Матеріали та методи

В умовах стаціонару ендокринологічного відділення проведено комплексне обстеження 233 хлопців 14—17 років. Стан ЩЗ вивчали відповідно до протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Фізичний розвиток (ФР) оцінювали шляхом порівняння основних антропометричних показників (зросту і маси тіла) з віковими нормативами за допомогою перцентильних таблиць та лінійних діаграм [5, 7]. Рівень статевого розвитку (СР) визначали за індексом маскулінізації (ІМ). Характер статевого дозрівання (СД) оцінювали порівнянням значення ІМ та ступеня розвиненості вторинних статевих ознак у обстежених хлопців з нормативними показниками. Затримку статевого розвитку (ЗСР) діагностували в разі уповільнення темпів СР більш ніж на 2 роки [4, 6].

Залежно від характеру статевого дозрівання та стану тиреоїдної системи підлітків було розподілено на групи:

1) контрольна група — підлітки 14—17 років з нормальним об'ємом ЩЗ, гармонійним фізичним розвитком та фізіологічним перебігом пубертатного періоду, які не мали хронічної соматичної патології у стадії загострення (46 хлопців);

2) група порівняння із ЗСР — підлітки 14—17 років з нормальним об'ємом ЩЗ та затримкою статевого розвитку (82 хлопців);

3) підлітки з дифузним нетоксичним зобом та нормальним статевим розвитком (ДНЗ + НСР) — 37 хлопців;

4) підлітки з ДНЗ та ЗСР (ДНЗ + ЗСР) — 68 хлопців.

Вивчення гормонального статусу передбачало визначення рівня вільних фракцій тиреоїдних гормонів (трийодтироніну — fT_3 та тироксину —

fT_4), тиреотропіну (ТТГ) методом імуноферментного аналізу на фотометрі Humagreader (Німеччина) за допомогою комерційних наборів фірми «Алкор Біо» (Санкт-Петербург). Статевих гормонів (тестостерону — Т, естрадіолу — E_2), СТГ та ІРФ-1 — радіоімунним методом за допомогою стандартних комерційних наборів Immunotech (Чехія).

Результати обстеження підлітків об'єднано в електронний банк даних, математичну обробку яких було проведено за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17,0, Excel з визначенням основних статистичних параметрів ряду. Отримані результати наведено в тексті у вигляді (Me (Lq ; Uq)), де Me — медіана ряду, Lq та Uq — 25-й та 75-й квартиль ряду). Проведено регресійний та кореляційний аналізи. Задля оцінки достовірності розбіжностей між ознаками застосовували критерій Вілкоксона—Манна—Уїтні (критерій U), критерій H (тест Крускала—Уолісса), критерій χ^2 (хі-квадрат).

Результати та обговорення

Отримані результати дали змогу встановити, що у підлітків із ДНЗ та нормальним СР рівень СТГ ((3,65; 1,00—8,15) МО/л) та ІРФ-1 ((290,80; 157,00—370,00) нг/мл) не відрізнявся від контролю, що зумовлено коливанням показників у широких межах. Так, діапазон для СТГ склав від 0,1 до 24,2 МО/л, а для ІРФ-1 — від 20,00 до 717,00 нг/мл.

З метою визначення особливостей формування ЗСР за наявності тиреопатії (а саме ДНЗ) порівняно результати обстеження підлітків 14—17 років із ДНЗ та ЗСР з однолітками, які також мали ЗСР та нормальний об'єм ЩЗ. Підлітки з ДНЗ та ЗСР склали основну групу (ДНЗ + ЗСР), групу порівняння — однолітки із ЗСР та нормальним об'ємом ЩЗ (ЗСР). Контрольну групу склали однолітки з нормальним об'ємом ЩЗ, гармонійним фізичним розвитком та фізіологічним перебігом пубертату.

Клінічне обстеження хлопців із ЗСР основної групи (ДНЗ + ЗСР) і групи порівняння не виявило значущих відмінностей в клінічних ознаках ЗСР. Так, результати геніометрії та значення ІМ у хлопців основної групи та групи порівняння були достовірно меншими, ніж контрольні показники. Середні по групах показники росту та маси тіла також достовірно не відрізнялись у підлітків із ЗСР основної групи і групи порівняння та були достовірно меншими, ніж у контролі. Однак встановлено, що значення ІМТ у хлопців із ДНЗ та ЗСР, незалежно від віку, були достовірно меншими, ніж у групі порівняння. Означене зумовлено тим, що серед підлітків основної групи частіше, ніж у групі порівняння, визначали ДМТ (79,7 % проти 45,8 % у групі порівняння; $p < 0,05$).

Таким чином, у хлопців із ДНЗ та ЗСР частіше, ніж у однолітків із ЗСР діагностують низькорос-

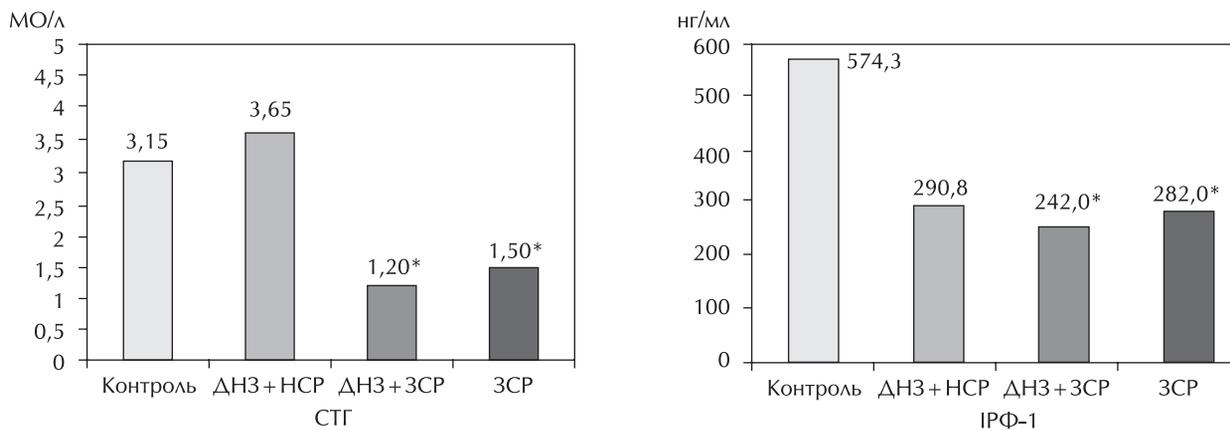


Рис. 1. Стан осі СТГ—ІРФ-1 у хлопців основної групи та групи порівняння з урахуванням характеру статевого дозрівання

Примітка. *Достовірність відмінностей відносно контролю ($p < 0,05$).

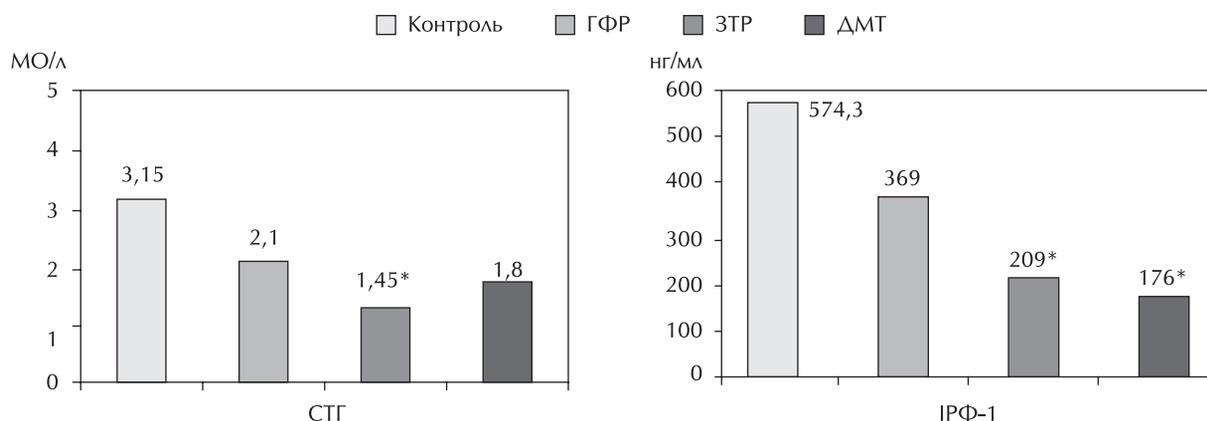


Рис. 2. Стан осі СТГ—ІРФ-1 у хлопців із ДНЗ залежно від характеру фізичного розвитку

Примітка. * Достовірність відмінностей відносно контролю ($p < 0,05$).

ГФР — гармонійний фізичний розвиток; ЗТР — затримка темпів росту; ДМТ — дефіцит маси тіла.

лість, яка супроводжується дефіцитом МТ та призводить до зменшення ІМТ, за відсутності достовірних відмінностей у клінічних ознаках гіпогеніталізму.

Рівень базального СТГ та ІРФ-1 у підлітків із ЗСР основної групи (СТГ: (1,20; 0,70–1,80) МО/л; $p < 0,05$, та ІРФ-1: (242,00; 136,00–448,00) нг/мл; $p < 0,05$) та групи порівняння із ЗСР (СТГ: (1,50; 0,43–2,10) МО/л; $p < 0,1$, та ІРФ-1: (282,00; 117,00–522,00) нг/мл; $p < 0,1$) достовірно не відрізнялися між собою та були достовірно нижче контролю (СТГ: (3,15; 1,55–4,26) МО/л та ІРФ-1: (574,30; 256,00–717,00) нг/мл) (рис. 1).

Відповідно до результатів дослідження, у переважної більшості підлітків із ЗСР реєстрували дисгармонійний фізичний розвиток завдяки ЗТР та дефіциту МТ.

Аналіз показників СТГ та ІРФ-1 у хлопців із ДНЗ з урахуванням характеру ФР дав змогу встановити, що незалежно від перебігу пубертатного періоду ЗТР супроводжувалася достовірним зниженням рівня СТГ ((1,45; 0,70–1,40) МО/л; $p < 0,05$) та ІРФ-1 ((209,00; 148,00–448,00) нг/мл;

$p < 0,05$) проти контролю та показників у хлопців із гармонійним ФР (рис. 2).

У підлітків із ДМТ також зареєстровано зниження рівня ІРФ-1 ((176,0; 98,00–254,00) нг/мл; $p < 0,05$) при нормальних або помірно знижених показниках базального СТГ ((1,80; 0,83–14,30) МО/л).

З метою визначення резервних можливостей соматотрофів було проведено проби з агоністом α_2 -адренорецепторів — клонідином, який стимулює продукцію ГР—РГ. Клонідин (клофелін) вводили *per os* у дозі 0,15 мг/м². Забір крові для визначення СТГ проводили на 60-й та 90-й хвилинах. Достатнім вважали підвищення концентрації СТГ понад 15,0 МО/л.

Проведення індивідуального аналізу результатів стимуляційної проби у хлопців із ДНЗ та ЗТР визначило достовірне збільшення рівня СТГ на 60-й хвилині у 29,6 % обстежених та у 25,7 % — на 90-й хвилині. У 44,7 % обстежених діагностовано соматотропну недостатність.

Проведення покрокової регресійної процедури дало змогу підтвердити вплив тиреоїдних та статевих

вих гормонів на продукцію СТГ, проте характер побудованих моделей залежав від наявності патології ЩЗ та характеру статевого дозрівання. Так, у контролі доведено спільний вплив fT_4 та статевих гормонів на рівень СТГ ($СТГ = 0,8 fT_4 + 0,2 T + 76,6 E_2$; $p = 0,01$). У хлопців із ДНЗ та нормальним СР концентрація СТГ була пов'язана, насамперед, з рівнем E_2 ($СТГ = 31,3 E_2$; $p = 0,05$), при ДНЗ із ЗСР — із тестостероном ($СТГ = 0,2 T$; $p = 0,01$). На відміну від основної групи із ЗСР у підлітків групи порівняння із ЗСР встановлено безпосередній вплив fT_4 на вміст СТГ ($СТГ = 0,4 fT_4$; $p = 0,05$).

Щодо характеру взаємозв'язку між ІРФ-1, тиреоїдними та статевими гормонами, то у хлопців із ДНЗ та нормальним СР рівень ІРФ-1 визначався спільним впливом тиреоїдних гормонів та тестостероном ($ІРФ-1 = 28,7 fT_4 + 60,8 fT_3 + 5,3 T$; $p = 0,01$), а у підлітків із ДНЗ та ЗСР — переважно E_2 ($ІРФ-1 = 1696,3 E_2$; $p = 0,01$). На відміну від хворих із ДНЗ та ЗСР у підлітків із ЗСР групи порівняння визначено вплив переважно fT_3 на продукцію ІРФ-1 ($ІРФ-1 = 78,5 fT_3$; $p = 0,01$).

Таким чином, отримані результати дали змогу встановити, що показники базального рівня СТГ та ІРФ-1 у хлопців із ДНЗ із фізіологічним та патологічним перебігом пубертатного періоду коливаються в широких межах та достовірно не відрізняються від контролю. Доведено, що незалежно від перебігу пубертатного періоду ЗТР у хлопців із ДНЗ супроводжується зменшенням рівня базального СТГ та ІРФ-1 і зниженням резервної активності соматотрофів у 44,7 % обстежених.

Таким чином, характер взаємовідносин між системою СТГ–ІРФ-1, тиреоїдними та статевими гормонами у хлопців визначається як перебігом пубертатного періоду, так і наявністю зоба. За-

значене зумовлено високим ризиком формування гіпотиреозу у підлітків із ДНЗ, що негативно впливає на функціональний стан системи СТГ–ІРФ-1 та соматостатевий розвиток. У свою чергу ЗСР, сформована на тлі ДНЗ, характеризується зменшенням продукції статевих гормонів в умовах зниження функціональної активності тиреоїдної системи, що зумовлює зменшення рівня СТГ та ІРФ-1 та збільшення кількості підлітків із ЗСР, у яких діагностовано дисгармонійний ФР, переважно завдяки низькому зросту.

Наведені дані вказують на необхідність поглибленого обстеження дітей та підлітків із дисгармонійним фізичним розвитком з метою раннього виявлення патології ЩЗ, запобігання формуванню тиреоїдної недостатності та дисгармонійного фізичного розвитку завдяки своєчасному призначенню патогенетичної терапії.

Висновки

Найменші показники базального рівня СТГ та ІРФ-1 визначено у хлопців-підлітків із ЗСР та ДНЗ, що сприяло формуванню дисгармонійного розвитку, зумовленого низьким зростом та дефіцитом маси тіла.

У групі підлітків із ДНЗ, затримкою зросту та статевого розвитку зменшення базального рівня СТГ та ІРФ-1 поєднувалося зі зниженням резервної активності соматотрофів у 45 % обстежених.

Наявність тісного взаємозв'язку між функціональним станом системи СТГ–ІРФ-1, тиреоїдними і статевими гормонами підтверджено результатами регресійного аналізу. При цьому характер побудованих моделей залежав від наявності ДНЗ, перебігу пубертатного періоду та фізичного розвитку обстежених.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА

- Argente J., Barrios V., Pozo J. et al. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age- and sex-related changes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — 77. — P. 1522–1528.
- Blum W. F., Albertsson-Wikland K., Rosberg S., Ranke M. B. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — 76. — P. 1610–1616.
- Болезни щитовидной железы. Пер. с англ. / Под ред. А. И. Бравермана. — М.: Медицина, 2000, 432 с.: с ил.
- Задержка полового развития мальчиков / Е. И. Плехова и др. — М.: Знание-М, 2000. — 112 с.
- Лінійні діаграми для оцінки фізичного розвитку школярів: метод. рек. / ДУ «ОЗДГ АМНУ». — Харків, 2002. — 24 с.
- Плехова О. І. Вікові нормативи у дитячій ендокринології / О. І. Плехова, Г. М. Даніленко // *Сучасні проблеми ендокринологічної допомоги дітям: матеріали наук.-практ. конф.* — Харків, 2003. — С. 98–99.
- Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». — К., 2006. — 94 с.
- Радиоиммунные методы в диагностике гормональных изменений у мальчиков-подростков с задержкой полового развития и диффузным увеличением щитовидной железы / Е. И. Плехова, С. И. Турчина, А. В. Косовцова, С. Х. Череватова // *УРЖ.* — 2007. — № 2. — С. 274–277.

Особенности функционального состояния системы СТГ—ИРФ-1 у мальчиков-подростков с различным течением пубертатного периода и диффузным нетоксическим зобом

С.И. Турчина

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель работы — определить характер продукции соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного ростового фактора 1 типа (ИРФ-1) у мальчиков-подростков с учетом состояния тиреоидной системы и течения пубертатного периода.

Материалы и методы. У 233 подростков 14–17 лет определено состояние тиреоидной системы, характер полового и физического развития. Выделены следующие группы: контрольная группа — практически здоровые подростки; подростки с нормальным объемом щитовидной железы и задержкой полового развития (ЗПР); подростки с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) и нормальным половым развитием; подростки с ДНЗ и ЗПР. В сыворотке крови радиоиммунным методом определяли уровень СТГ, ИРФ-1 и половых гормонов, методом иммуоферментного анализа — тиротропина, свободного тироксина и свободного трийодтиронина. Математическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакетов программ SPSS Statistics 17,0, Excel с определением основных статистических параметров ряда.

Результаты и обсуждение. Подростки с ДНЗ и нормальным половым развитием имели уровень СТГ ((3,65; 1,00–8,15) МЕ/л) и ИРФ-1 ((290,80; 157,00–370,00) нг/мл), который достоверно не отличался от контроля, что обусловлено широким диапазоном показателей. У мальчиков-подростков с ДНЗ и ЗПР чаще, чем у сверстников с ЗПР, диагностировали низкорослость, которая сопровождалась дефицитом массы тела при отсутствии достоверных различий в клинических признаках гипогенитализма. Среди подростков с ДНЗ, низким ростом и ЗПР регистрировали наименьший уровень базального ИРФ-1, СТГ и снижение резервных возможностей соматотрофов. Существование тесной взаимосвязи между функциональным состоянием системы СТГ—ИРФ-1, тиреоидными и половыми гормонами подтверждено в ходе проведения регрессионного анализа, а характер взаимоотношений между ними зависел от течения пубертатного периода и наличия зоба.

Выводы. У подростков с диффузным нетоксическим зобом и задержкой полового развития происходит снижение функциональной активности системы СТГ—ИРФ-1, что приводит к замедлению темпов роста и формированию дефицита массы тела.

Ключевые слова: система СТГ—ИРФ-1, диффузный нетоксический зоб, мальчики-подростки, физическое и половое развитие.

The features of the functional condition of the GH—IGF1 system in adolescent boys with different course of puberty and nontoxic diffuse goiter

S. I. Turchyna

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Objective — to assess the production of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF1) in adolescent boys taking into account the state of the thyroid system and the course of puberty.

Materials and methods. In 233 adolescents 14–17 years old, the state of the thyroid system was studied, the degree of sexual and physical development was assessed. The following groups were identified: the control group — healthy adolescents; adolescents with a normal volume of the thyroid gland and delayed sexual development (DSD); adolescents with nontoxic diffuse goiter (NDG) and normal sexual development; adolescents with NDG and DSD. In the blood serum, the level of GH, IGF1 and sex hormones was determined by the radioimmunoassay; thyrotropin, free thyroxine and free triiodothyronine by enzyme immunoassay. Mathematical processing of the obtained results was carried out using the SPSS Statistics 17.0 and Excel software packages with the description of the main statistical parameters of the series.

Results and discussion. Adolescents with NDG and normal sexual development had a level of GH ((3.65; 1.00–8.15) IU/l) and IGF1 ((290.80; 157.00–370.00) ng/ml), which was not significantly different from the control, due to a wide range of values. In adolescent boys with low growth, delayed sexual development and NDG, the lowest level of basal GH and IGF1 was determined. Among adolescents with NDG, low growth and DSD, the lowest level of basal IGF1, GH and reduced reserve capacity of somatotrophs were recorded. The close relationship between the functional state of the GH—IGF1 system, thyroid and sex hormones was confirmed by regression analysis, and the nature of the relationship between them depended on the course of puberty and the presence of goiter.

Conclusions. In adolescents with delayed sexual development and nontoxic diffuse goiter there is a decrease in the functional activity of the GH—IGF1 system, which leads to a slower growth rate and the formation of a body weight deficit.

Key words: GH—IGF1 system, nontoxic diffuse goiter, adolescent boys, physical and sexual development.