

Референсные значения гонадотропинов и половых гормонов у здоровых мальчиков 1–3 месяцев

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии

Введение

Созревание гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы происходит в несколько этапов, каждый из которых играет определенную роль в развитии гонад и становлении репродуктивной функции. Одним из таких этапов является мини-пубертат – период физиологической постнатальной активации гипоталамо-гипофизарной системы и половых желез. Мини-пубертат характеризуется повышением гонадотропинов и половых стероидов в сыворотке крови новорожденных мальчиков со второй недели жизни до третьего – шестого месяца постнатального развития, после чего уровень половых гормонов резко снижается и имеет допубертатные значения до наступления полового созревания [Bergad A.L. et al., 2006; Main K.M., Toppari J., Skakkebek N.E., 2006; Ji C. et al., 2008]. При этом внешний вид наружных гениталий не имеет видимых изменений, оценка тестискул при помощи орхиометрии, генитометрии не позволяет выявить значимые изменения объема гонад [Hadziselimovic F., 2005; Main K.M., Toppari J., Skakkebek N.E., 2006]. Гормональное обследование в период мини-пубертата является определяющим в диагностике врожденных нарушений полового развития [Suomi A.M. et al., 2006; Boisen K.A., Chellakooty M., 2006; Lahlou N., 2004]. Однако референсные значения гормонов для мальчиков данной возрастной группы не установлены, не изучены гормональные взаимосвязи постнатального периода, нет четких критериев гипофизарной и гонадной дисфункции.

Материал и методы

Мы провели гормональное обследование 40 здоровых мальчиков в возрасте 1,5 - 3 месяцев. В исследование были включены мальчики, рожденные на 38 - 40 неделе гестации (доношенные новорожденные), имевшие массу при рождении от 2700 до 3800 г и рост не менее 48 см. Группу сравнения составили 80 здоровых мальчиков в возрасте 12 - 16 лет, имевшие II–IV стадии полового развития по Таннеру. Обследование включало в себя клинический осмотр с прицельной оценкой наружных половых органов, орхиометрию, генитометрию. Гормональное обследование выполнено в условиях центральной научно-исследовательской лаборатории НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ, г.Саратов. Согласие родителей на проведение клинического осмотра, забора крови и гормонального обследования получено. Определение концентрации лютеонизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, антимюллерова гормона (АМГ) проводилось методом прямого твердофазного иммуноферментного анализа, основанного на принципе конкурентного связывания. В качестве биологического материала использовали сыворотку крови человека в количестве 100 мкл на одно исследование. Методика определения андрогенов (тестостерона/ андростендиона/ дигидротестостерона) основана на иммуносорбции уникального антигенного участка молекулы тестостерона. Образцы пациентов, содержащие эндогенный тестостерон, инкубируются в лунках с конъюгатом тестостерона, меченного пероксидазой хрена. Интенсивность полученного окрашивания соответствует количеству связавшегося конъюгата и обратно пропорциональна концентрации тестостерона в сыворотке. Методика определения гонадотропинов также основана на иммуносорбции уникального антигенного участка эндогенного гонадотропина и специфической моноклональной антисыворотки. В результате инкубации образуется тройной иммунный комплекс, иммобилизованный на твердой фазе. Интенсивность полученного окрашивания прямо пропорциональна концентрации гонадотропина (ЛГ / ФСГ) в сыворотке. Исследования выполнялись на анализаторе StatFax, США, с использованием наборов реагентов производства ЗАО «ДРГ Техсистемс», Россия, и DSL, США.

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета программ XLStatistics, Version 4. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, $M \pm SD$; медианы и доверительного интервала с уровнем надежности 95%, Me [95% ДИ].

Результаты

При клиническом осмотре все дети имели соответствующие данному возрасту показатели роста, нормотрофию, правильное строение наружных половых органов. Гонады были определены на дне мошонки методом пальпации у всех мальчиков. Средний объем гонад при проведении орхиометрии составил $2,3 \pm 0,5$ мл, средняя длина полового члена – $3,3 \pm 0,4$ см.

Результаты гормонального обследования мальчиков в возрасте 1-3 месяцев мы сопоставили с аналогичными гормональными показателями сыворотки крови здоровых мальчиков 11 - 15 лет, имевших II – IV стадию полового развития по Таннеру. Сравнительная характеристика репродуктивных гормонов здоровых детей в зависимости от возраста и стадии полового развития представлена в табл. 1.

При определении гонадотропных гормонов в сыворотке крови мальчиков первых месяцев жизни концентрация ЛГ составила $3,3$ [$2,7 - 4,1$] мМЕ/мл, ФСГ – $0,9$ [$0,7 - 1,2$] мМЕ/мл, соотношение ЛГ/ФСГ – $3,5:1$. Как видно из таблицы, уровень гонадотропинов в период мини-пубертата практически соответствовал III – IV стадии полового развития.

Медиана концентрации тестостерона в сыворотке крови мальчиков первых месяцев жизни – $1,6$ нг/мл при 95% ДИ [$1,3 - 1,8$]. В группе сравнения у мальчиков со стадией полового развития G_2 по Таннеру определяли тестостерон в диапазоне [$1,6 - 3,4$] нг/мл, со стадией полового развития $G_3 - [4,6 - 8,8]$ нг/мл. Полученные результаты показали, что концентрация тестостерона в сыворотке крови здоровых мальчиков в постнатальный период сопоставима с показателями начала пубертата.

Уровень андрогенов у мальчиков первых месяцев жизни – дегидроэпиандростерона, андростендиона, дигидротестостерона, по данным, представленным в таблице 1, соответствовал показателям препубертатного периода.

При исследовании антимюллерова гормона его уровень у детей первых месяцев жизни составил 129 [$93,2 - 152,4$] пг/мл. Все мальчики пубертатного возраста имели физиологически низкий для данного возрастного периода показатель АМФ: $1,9$ [$0,3 - 2,5$] пг/мл.

Таблица 1. Референсные значения гормонов сыворотки крови у здоровых детей в зависимости от возраста и стадии полового развития

Показатель	Стадии полового развития по Таннеру			
	Здоровые мальчики 1 – 3 месяцев (Мини-пубертат), Медиана ДИ 95% n = 40 (G ₁)	Группа сравнения Здоровые мальчики 11 – 15 лет Медиана ДИ 95%		
		G ₂ n=20	G ₃ n=30	G ₄₋₅ n=30
ЛГ, мМЕ/мл	3,3 [2,7 - 4,1]	1,5 [1,4 – 3,2]	3,4 [2,7 – 5,1]	2,7 [1,1 – 3,5]
ФСГ, мМЕ/мл	0,9 [0,7 - 1,2]	2 [2,3 – 4,3]	1,3 [0,7 – 2,1]	1,3 [0,8 – 2,0]
Тестостерон общий, нг/мл	1,6 [1,3 - 1,8]	1,95 [1,6 – 3,4]	5,2 [4,6 – 8,8]	7,8 [6,3 – 11,8]
ДГА-S, мкг/мл	0,2 [0,1 - 0,3]	1,2 [0,65 – 1,8]	1,7 [1,4 - 2]	
Андростендион, нг/мл	0,15 [0,1 - 0,2]	1,1 [0,7 – 1,7]	1,9 [1,5 – 2,1]	
Дигидротестостерон, пг/мл	284 [210 - 328]	593 [335 - 873]	852 [604 - 984]	
АМФ, пг/мл	129 [104,2 - 153,4]	1,9 [0,3 – 2,5]		

Примечание: G₁, G₂, G₃, G₄ – стадии полового развития по Таннеру.

Таблица 2. Сравнительная таблица референсных значений гонадотропинов, тестостерона и антимюллерова гормона у мальчиков 2 - 3 месяцев жизни (по данным различных авторов)

Показатель	Финляндия	Дания	Франция	Китай
n	300	399	215	79
Тестостерон, нмоль/л	3.26 (0.64–7.90)	3.30 (0.58–7.69)	0.52–4.79	8.53(3.85-19.52)
ЛГ, ед/л	1.75 (0.58–4.04)	1.77 (0.55–4.11)	0.5–7.1	3.5(0.7-6.6)
ФСГ, ед/л	1.30 (0.49–2.92)	1.18 (0.41–3.04)	0.2–4	3.4(0.5-6.3)
ЛГ/ФСГ	1,2 -1,4	1,4 – 1,6	2,5 – 1,75	1,4 – 1,0
ЛГ/тестостерон	0.54 (0.18–2.16)	0.54 (0.16–2.52)		0,4 (0,18 – 0,34)
АМГ, пмоль/л			260–1157	
нг/мл			36.4 – 162	
Литература	[6]	[6]	[7]	[3]

Обсуждение

При сравнении установленных нами показателей репродуктивных гормонов мальчиков в период мини-пубертата с результатами гормонального обследования подростков мы обнаружили, что уровень гонадотропинов практически соответствовал III – IV стадии полового развития. Концентрация тестостерона была сопоставима с показателями начала пубертата.

В литературе представлены референсные значения репродуктивных гормонов в период мини-пубертата для мальчиков Финляндии, Дании, Франции, Китая. В таблице 2 мы приводим их сравнительную характеристику.

Сравнительный анализ референсных значений для различных популяций подтверждает, что уровень репродуктивных гормонов имеет этнические и региональные особенности. Собственные данные мы сопоставили с имеющимися в литературе нормативными показателями гонадотропинов, тестостерона и антимюллерова гормона некоторых Европейских стран. Медианы тестостерона, лютеонизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, полученные в результате нашего исследования, несколько отличались от показателей мальчиков Финляндии и Дании, но соотношения этих гормонов практически соответствовали представленной в литературе выборке. Интервалы референсных значений отличались меньшим диапазоном, но укладывались в пределы от 2,5 до 97,5 центиля для соответствующих показателей Европейских стран. Это подтверждает достоверность полученных нами данных и дает возможность рекомендовать их для практической работы при оценке функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у детей первых месяцев жизни.

Таким образом, методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «ДРГ Техсистемс» установлены референсные значения в сыворотке крови лютеонизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, антимюллерова гормона (АМГ) для здоровых мальчиков 1-3 месяцев жизни, которые можно рекомендовать для применения в клинической практике.

Литература

- Bergada I., Milani C., Bedecarras P., Andreone L., Ropelato M. G., Gottlieb S., Bergada C., Campo S., Rey R. A. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life // J Clin Endocrinol Metab. 2006. Vol. 91. P. 4092-4098.
- Main K. M., Toppari J., Skakkebaek NE Gonadal development and reproductive hormones in infant boys // European Journal of Endocrinology. 2006. Vol. 155. P. 51-57.
- Ji C., Huang X. W., Yang R. W., Wang X. U., Yan Z. Gonadotropins and Sex Hormones in Healthy Chinese Infants // Indian Pediatrics. 2008. Vol. 45. P. 489-492.
- Hadziselimovic F., Zivkovic D., Bica D. T., Emmons L. R. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism // J Urol. 2005. Vol. 174, № 2. P. 1536-1539.

5. Suomi A. M., Main K. M., Kaleva M., Schmidt I. M., Chellakooty M., Virtanen H. E., Boisen K. A., Damgaard I. N., Kai C. M. , Skakkebaek N. E., Toppari J. Hormonal Changes in 3-Month-Old Cryptorchid Boys // *Clinical Endocrinology et Metabolism*. 2006. Vol. 91, № 3. P. 953-958.
6. Boisen K. A., Chellakooty M., Schmidt I. M., Kai C. M. et al. Hypospadias in a Cohort of 1072 Danish Newborn Boys: Prevalence and Relationship to Placental Weight, Anthropometrical Measurements at Birth, and Reproductive Hormone Levels at Three Months of Age // *J of Clinical Endocrinology et Metabolism*. 2005. Vol. 90, № 7. P. 4041-4046.
7. Lahlou N., Fennoy I., Carel J. K., Roger M. Inhibin B and Anti-Müllerian Hormone, But Not Testosterone Levels, Are Normal in Infants with Nonmosaic Klinefelter Syndrome // *J of Clinical Endocrinology et Metabolism*. 2004. Vol. 89, № 4. P. 1864-1868.