

Диференційна діагностика деяких форм низькорослості: ізольованого дефіциту гормону росту, синдрому біологічно неактивного гормону росту, рецепторної нечутливості до гормону росту (клініко-діагностичні та молекулярно-генетичні особливості)

Н.А. Спринчук

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Представлено сучасні методи лабораторної та молекулярно-генетичної діагностики низькорослості в дітей, пов'язаної з абсолютною або відносною недостатністю гормону росту. Наведено підходи до їх диференційної діагностики. Описано фенотип хворого із синдромом біологічно неактивного гормону росту. Надано рекомендації з лікування низькорослості в дітей залежно від її форми.

Ключові слова: соматотропна недостатність, синдром біологічно неактивного гормону росту, синдром Ларона, діти, гормон росту.

Фізичний розвиток людини регулюється взаємодією генетичних, гормональних, метаболічних, клітинних і багатьох інших складних процесів в ор-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pasteur@bigmir.net

ганізмі. У широкому спектрі гормонів, за участю яких відбувається ріст людини, життєдіяльність і функціонування органів, ключовими є соматотропний гормон та інсуліноподібні чинники росту.

Останнім часом з активним розвитком медико-молекулярної генетики та відкриттям нових соматотропін-регулюючих біологічних чинників

Клінічна лекція

(таких як епідермальний чинник росту, чинник росту фібробластів, трансформуючі чинники росту α і β , інсуліноподібні чинники росту та зв'язуючі їх білки, інтерлейкін-1, грелін тощо) погляд на етіопатогенез, діагностику та лікування соматотропної недостатності починає змінюватись. Діагноз гіпофізарного нанізму сьогодні набуває ширшого значення.

Відомо, що причини дефіциту гормону росту (ГР) є різноманітними: ушкодження гіпоталамічних або гіпофізарних структур, порушення периферичної чутливості до дії гормону внаслідок патології рецепторного апарату на периферії, синтез біологічно неактивного ГР тощо. Накопичено досить багато даних про те, яким чином гормон росту бере участь у тих або інших біологічних процесах і які додаткові чинники забезпечують його роботу.

Перші наукові публікації щодо «гіпофізарного чинника з ростовою активністю» належали Н. Cushing і з'явилися 1912 року як результат спостереження клінічного ефекту оперативного лікування хворого з акромегалією, проведеного 1909 року. Тривалий час фізіологічна роль гіпофізарних структур, на відміну від їх анатомічного опису, залишалася невідомою. Лише майже піввіку потому 1956 року С. Лі та Н. Паркoff уперше виділили гормон росту з тканини гіпофіза, а ще значно пізніше було розшифровано амінокислотну послідовність соматотропного гормону.

Наразі відомо, що ген гормону росту локалізується на довгому плечі 17-ї хромосоми (q22-24). У геномі людини є кластер із п'яти генів — *GH-N*, *CS-L*, *CS-A*, *GH-V* і *CS-B* — із висококонсервативними послідовностями. Усі п'ять генів у кластері містять по п'ять екзонів і чотири інтрони, в кожному з яких можуть відбуватися один або більше альтернативних сплайсингів, що створює умови для різних клінічних можливостей ГР. Ген *GH-N*, або *GH-1*, експресується в соматотропних клітинах передньої частки гіпофіза. Він кодує пептид, що складається з 217 амінокислотних залишків, 26 з яких відщеплюються, внаслідок чого утворюється білок із молекулярною масою 22 кД, що містить 191 амінокислотний залишок. Ця ізоформа превалює в організмі, її частка складає понад 85%. Інші 10-15% молекул гормону росту представлено іншою ізоформою, молекулярна маса якої 20 кД. Ця ізоформа експресується головним чином у плаценті й не має інсуліноподібної активності. Гени *CS-A* і *CS-B* кодують плацентарний лактоген (HPL), якому належить головна роль у регуляції материнського метаболізму. Ген *GH-V* кодує пептид, який експресується на пізніх стадіях вагітності. *CS-L* є псевдогеном.

Роль гормону росту не обмежується лише регуляцією росту. Показано, що ГР викликає безліч біологічних ефектів, серед яких, крім соматогенезу, описано його участь у лактації, активації макрофагів, інсуліноподібний і діабетогенний ефекти тощо. Отже, гормон росту проявляє принаймні три типи біологічної активності, а саме: соматогенну, лактогенну та метаболічну. Водночас уточнення фізіології системи гіпоталамус-соматотрофи-периферичні чинники росту та її функціонування за умов патології триває дотепер. Однією з головних задач обстеження пацієнтів із затримкою росту є дослідження гормонального статусу дитини та проведення диференційної діагностики різних форм нанізму з метою визначення точного генезу низькорослості, прогнозу захворювання та вибору методів терапії.

Діагностику нанізму пов'язано з труднощами, обумовленими різноманітними формами низькорослості, й тим, що гормональні методи дослідження соматотропної недостатності є відносно складними, деякі з них мають серйозні побічні ефекти та інколи тяжко переносяться дітьми, надто молодшого віку. Це диктує необхідність створення певних алгоритмів для дослідження соматотропної функції в дітей, що включає насамперед визначення ключових симптомів кожного варіанта низькорослості, розробку та проведення нових діагностичних тестів із залученням медико-генетичних досліджень, які полегшують диференційну діагностику різних форм нанізму.

Синтез і секреція ГР здійснюється високоспеціалізованими клітинами гіпофіза — соматотрофами. Регулюється секреція СТГ гіпоталамічними структурами через релізинг-гормони, які справляють стимулюючий (соматоліберин) або пригнічуючий (соматостатин) ефекти. Кілька років тому було відкрито фізіологічну систему, яка контролює пульсову секрецію ГР — релізинг-пептиди (ГРРП). Наразі синтезовано цілий спектр релізинг-пептидів, здатних підсилювати виділення гормону росту, одним з яких є грелін. Секреція гіпоталамічних гормонів, у свою чергу, контролюється декількома нейротрансмітерними системами (катехоламінергічною, серотонінергічною, дофамінергічною), що справляють стимулюючий або інгібуєчий ефекти.

Основним ефектом СТГ є активація анаболічних процесів, які реалізуються в ростовий ефект, збільшення м'язової маси та посилення фізичної активності. Проте відомо, що соматотропін активно впливає й на інші процеси, які, безумовно, сприяють реалізації ростового ефекту. Так, соматотропний гормон підвищує абсорбцію кальцію

й тим самим поліпшує мінералізацію кісткової тканини, активує процеси глікогенолізу, ліполізу й транспорт глюкози в тканини, підсилюючи таким чином енергетичний обмін. Ліполітичний ефект СТГ сприяє також зниженню маси тіла за рахунок зменшення кількості підшкірного та вісцеларного жиру. Гіпохолестеринемічний ефект гормону разом із безпосереднім його впливом на скоротливість міокарда має істотне значення для стану серцево-судинної системи. За рахунок гормону росту посилюється інтелектуальна активність, поліпшуються пам'ять і настрій.

Соматотропну низькорослість у людини не завжди пов'язано з дефіцитом ГР, це доведено молекулярно-біологічними та генетичними дослідженнями останніх 10-15 років. Адже, крім гормону росту, є низка чинників, з якими він взаємодіє, аби проявився ростовий ефект, а за умов порушення цієї взаємодії спостерігається порушення росту.

Але ГР залишається головним гормональним регулятором експресії гена інсуліноподібного чинника росту (ІЧР-I) як у циркуляції, так і в периферичних тканинах (печінка, серце, легені та підшлункова залоза). Ефекти ГР проявляються на рівні транскрипції ІЧР-I, тому рівень останнього знижено за умов недостатності гормону росту. Інсуліноподібні чинники росту є головними медіаторами пре- та постнатального росту. У розвитку плода особливу роль відіграє ІЧР-II. У постнатальний період більшого значення набуває ІЧР-I, який має певні вікові коливання. У сироватці новонародженого рівень ІЧР-I складає приблизно 30-50% від рівня в дорослої людини. Із раннього дитинства рівень ІЧР-I поступово підвищується, досягаючи максимальних значень у пубертатний період, коли перевищує рівень у дорослих у 2-3 рази. Починаючи з 20-30-річного віку концентрація ІЧР-I поступово знижується.

ІЧР-I та ІЧР-II є близькоспорідненими пептидними гормонами з молекулярною масою приблизно 7 кД. Вперше їх було ідентифіковано 1956 року під назвою «соматомедіни». Вони належать до сімейства пептидних гормонів, що включає релаксин та інсулін, і за структурою є дуже близькими до проінсуліну. Як і проінсулін, вони містять А, В, С і D домени, утворюючи зрілий пептид ІЧР. Обидва чинники синтезуються з додатковим пептидом Е, але внаслідок посттрансляційного процесингу пептид Е відщеплюється. У деяких випадках ІЧР (зокрема, ІЧР-II) секретується разом із пептидом Е, і внаслідок глікування утворюються молекули від 10 до 20 кД.

Ген ІЧР-I розташовано на довгому плечі хромосоми 12 (q25aq26). Він включає шість екзонів, два з яких альтернативно використовуються під час утворення попередників (ІЧР-IA та ІЧР-IB). Головними регуляторами ІЧР-I є гормон росту та режим харчування.

Введення адекватної дози соматотропіну пацієнтам із дефіцитом ГР приводить до значного та швидкого підвищення рівня ІЧР-I у крові внаслідок стимулювання синтезу ІЧР-I у печінці, з максимальним рівнем через 12-24 годин. Крім того, експресія ІЧР-I стимулюється в різних тканинах, у тому числі в епіфізарному хрящі, що сприяє росту кісток у довжину. Існує негативний зворотний зв'язок щодо секреції ГР, який індуковано як на гіпофізарному, так і на гіпоталамічному рівнях: за умов недостатнього харчування та патології рецепторів до ГР рівень ІЧР-I залишається низьким, а рівень ГР підвищується.

Відомо, що в плазмі крові та інших біологічних рідинах ІЧР комплексується з ІЧР-зв'язуючими білками (ІЧРЗБ), які є провідними модуляторами локального та системного ефектів ІЧР. На молекулярному рівні вивчено шість класів ІЧР-зв'язуючих білків. ІЧРЗБ-3 є єдиним серед усіх зв'язуючих білків, що слугує резервуаром для ІЧР і запобігає значним коливанням концентрацій вільних ІЧР у крові. Утворення потрібного комплексу в процесі зв'язування з кислотно-лабільною субодиницею (ALS) є важливим етапом, оскільки цей великий комплекс (молекулярна маса сягає 125-150 кД) не піддається клубочковій фільтрації та не проходить у позасудинний простір.

Кількість ІЧР-I й ІЧР-II, а також ІЧРЗБ-3 різко знижується за дефіциту гормону росту. У відповідь на терапію ГР у пацієнтів збільшується кількість ІЧР-I та ІЧРЗБ-3. Харчування відіграє мінорну роль у регуляції кількості сироваткового ІЧРЗБ-3, а рівень ІЧР на тлі голодування або тяжких форм захворювань, які супроводжуються порушенням функції печінки та інших органів, знижується.

Оцінка соматотропної функції. Отже, причини дефіциту ГР є різноманітними. Аби розібратися в причинах низького зросту пацієнтів, першочергово необхідно провести дослідження антропометричних показників і соматотропної функції.

Зріст має оцінюватись за даними перцентильних таблиць стандартів зросту та ваги, окремо для хлопчиків і дівчаток відповідної популяції.

Крім абсолютних показників зросту, вкрай важливим показником є швидкість росту. Пер-

Клінічна лекція

центильні таблиці швидкості росту розроблено J.M. Tanner, P. S.W. Davies. У дітей із дефіцитом СТГ швидкість росту не перевищує 4 см на рік, найчастіше вона складає 1-2 см на рік.

За вродженого дефіциту гормону росту кістковий вік відстає від паспортного більше ніж на 2 роки. Для визначення кісткового віку переважно використовують два методи: Гроліха-Пайла або Таннера-Уайтхауса.

Дослідження СТГ-функції необхідно проводити в стаціонарних умовах із застосуванням стимуляційних тестів з інсуліном, клонідином, рідше — з аргініном та іншими. Необхідною умовою проведення фармакологічних проб є евтиреоїдний стан, у випадку гіпотиреозу необхідно провести попередній курс лікування тиреоїдними препаратами впродовж щонайменше 1 місяця, також вимагає компенсації адренокортикотропна недостатність. Якщо пацієнти підліткового віку мають вторинний гіпогонадизм, перед дослідженням СТГ-функції їм необхідно призначити терапію периферичними статевими гормонами.

Секреція гормону росту схильна до добових коливань і має пульсуючий характер. Максимально високі піки СТГ спостерігаються вночі: до 70% добової кількості гормону. Крім того, СТГ бере активну участь в адаптаційних реакціях організму, і, отже, його рівень протягом доби може змінюватись і з цієї причини. Так, підвищення вмісту гормону спостерігається після гіпоглікемії та фізичного навантаження. Амінокислоти, глюкагон, вазопресин, тиреоїдні та статеві гормони теж активно впливають на синтез і виділення СТГ, що необхідно враховувати.

Надзвичайно актуальним є питання диференційної діагностики варіантів нанізму в дітей і підлітків із метою виявлення серед них пацієнтів із соматотропною недостатністю. Іноді першим кроком діагностики низькорослості є дослідження ІЧР-1 у крові, що може бути скринінговим тестом, який дозволяє запідозрити соматотропну недостатність. Зниження рівня соматомедіну свідчить про зниження секреції СТГ або про його неактивну дію на периферії. Вміст ІЧР-1 та його основного зв'язуючого білка (ІЧР-1-зв'язуючий білок 3-го типу) характеризує не лише абсолютний рівень СТГ у крові, а і його біологічну активність. Визначення цих показників є надто важливим за наявності таких порушень, як синдром резистентності до СТГ, або станів, за яких секретується біологічно неактивний ГР (БНГР). ІЧР-1 та ІЧР-1-зв'язуючий білок 3 є СТГ-залежними.

Сьогодні визначення рівня ІЧР-1 у сироватці крові є одним із досить простих і доступних ме-

тодів диференційної діагностики різних форм нанізму. У дітей і підлітків із конституційними формами низькорослості показник ІЧР-1, як правило, знаходиться в межах нормальних величин. Цей факт дозволяє не проводити подальше дослідження соматотропної функції. За відсутності нормальних величин соматомедіну С або за показника, що наближається до нижньої межі, крім клінічної картини, для підтвердження діагнозу необхідно як визначення базального рівня СТГ у сироватці крові, так і вивчення його секреції у відповідь на різні стимулятори.

Базальне й одноразове визначення СТГ є малоінформативним, тому для підтвердження діагнозу необхідно проведення фармакологічних проб, спрямованих на стимуляцію секреції гормону росту. Відомо, що багато фізіологічних (сон, фізичне навантаження, специфічні компоненти їжі — білки) та фармакологічних (інсулін, клонідин, L-Дофа тощо) чинників стимулюють вивільнення СТГ із гіпофіза. Механізми цієї стимуляції різняться. Багато речовин справляють свій вплив через взаємодію з рецепторами нейротрансмітерів на рівні гіпоталамуса з подальшим залученням соматостатину або соматоліберину.

Для діагностики недостатності секреції СТГ, як правило, застосовується не менше від 2 стимулюючих тестів (**табл.**). Крім цього, бажано визначення ритму секреції СТГ, надто в період сну. У 3-4-у стадію сну (зазвичай через 90 хвилин після засинання) вміст гормону росту в си-

Таблиця. Стимуляційні тести для оцінки СТГ-функції

Характер секреції ГР	Препарат: доза, метод введення	Час забору проб крові (хв)	Побічні дії
Спонтанна секреція	-	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, після засинання	-
Стимульована секреція	інсулін 0,1 МО/кг, в/в клонідин 0,15 мг/м ² , <i>per os</i> L-Дофа • 125 мг — (вага <15 кг) • 250 мг — (вага 15-30 кг) • 500 мг — (вага >30 кг)	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 0, 30, 60, 90, 120, 150 0, 45, 60, 90, 120, 150	гіпоглікемія зниження АТ, сонливість нудота, блювота, головний біль
Диф. діагностика гіпофізарних і гіпоталамічних форм	соматоліберин 1 мкг/кг в/в	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	-

роватці крові значно підвищується, а у хворих із недостатністю секреції ГР підвищення відсутнє. У практично здорових осіб рівень СТГ у сироватці крові після стимуляційних проб підвищується до 10 нг/мл і більше, що виключає наявність недостатності секреції СТГ. Підвищення концентрації ГР у відповідь на стимуляцію до 7 нг/мл свідчить про тотальну, а від 7 нг/мл до 10 нг/мл — про часткову недостатність СТГ.

Пробу із соматоліберином проводять для диференційної діагностики гіпоталамічної та гіпофізарної недостатності СТГ. Соматоліберин у дозі 100 мкг (для дітей із розрахунку 1-1,5 мкг/кг маси) вводять внутрішньовенно та беруть проби крові через кожні 30 хвилин упродовж 2 годин. Пік підвищення СТГ спостерігається на 30-60-й хвилині. Підвищення рівня ГР у відповідь на введення соматоліберину свідчить про гіпоталамічний рівень патології, відсутність реакції — про ураження гіпофіза.

За умов виявлення у хворого із затримкою росту симптомів гіпотиреозу, гіпокортицизму або гіпогонадизму дослідження рівня СТГ слід проводити на тлі насичення відповідними гормонами впродовж щонайменше 1 місяця. Диференціювання варіантів соматотропної недостатності (пангіпогітаризм або ізольований дефіцит СТГ) проводять на підставі клінічних і лабораторних даних, враховуючи показники тропних і периферичних гормонів.

Аналогічно, в діагностиці соматотропного дефіциту в дітей високоінформативним показником є рівень в плазмі крові високомолекулярного ІЧРЗБ-3, який залежить від секреції гормону росту та знижений за умов недостатності ГР.

За наявності пухлини або інших аномалій гіпоталамо-гіпофізарної системи поруч з ендокринною симптоматикою виявляються ознаки органічного ураження нервової системи, такі як звуження полів зору, застійні явища на очному дні тощо.

Але для того, щоб розібратися у формах низькорослості, іноді бракує визначення лише соматотропної функції. У сучасних дослідженнях, присвячених розшифруванню структури й уточненню механізмів експресії генів, вивчається роль дефектів на всіх рівнях, відповідальних за процеси росту й розвитку генів, включаючи ген ГР, ген рецептора ГР, ген рилізінг-гормону ГР, а також порушення проведення гормонального сигналу на рецепторному й пострецепторному рівнях.

Синдром біологічно неактивного гормону росту. Завдяки проведенню медико-генетичних досліджень наприкінці минулого сторіччя в гені гормону росту описано два типи мутацій, один з

яких веде до патології під назвою «синдром Коварски», або «синдром біологічно неактивного гормону росту» (БНГР), інший — до патології, що характеризується ізольованим дефіцитом гормону росту (ІДГР).

Пацієнтів із синдромом біологічно неактивного гормону росту вперше було описано 1978 року, але молекулярне підґрунтя цього захворювання було розшифровано ґ. Takahashi лише 1996 року. Із 1999 року патологію БНГР віднесено до дефіциту гормону росту певного походження вродженої форми (KIGS Aetiology Classification List, Ranke MB, 1999).

ґ. Takahashi було описано два різних випадки синдрому БНГР. У першому випадку імунферментний аналіз виявляв високий рівень ГР, але низьку концентрацію ІЧР-І, який індукується взаємодією гормону росту зі своїм рецептором. Кількість цього чинника значно збільшувалася після призначення пацієнтові гормону росту, причому спостерігалось і посилення соматичного росту. Ці дані є дуже важливими для диференціювання «синдрому Коварски» від синдрому рецепторної нечутливості до гормону росту.

Того ж року описано новий тип нечутливості до гормону росту внаслідок дії ендогенного антагоніста ГР, яким є мутантний гормон росту. Гетерозиготна *R77C*-мутація призводить до конформаційних змін молекули ГР і знижує його біологічну активність. Цей мутантний гормон росту проявляв у 6 разів більшу спорідненість до рецепторного білка, що зв'язується з ГР, порівняно з нормальним гормоном росту. Також він блокував фосфорилування тирозину в 10 разів активніше, ніж нормальний ГР, унаслідок чого кількість ІЧР-І та ІЧРЗБ-3 була зниженою. Отже, цей мутантний гормон справляв антагоністичну або домінуючу негативну дію, причому застосування терапії гормоном росту не підвищувало рівня ІЧР-І і не справляло терапевтичної дії. Але даний приклад не є типовим для «синдрому Коварски», хоча в обох цих випадках описано мутантні форми гормону росту. З метою визначення форми синдрому БНГР і призначення адекватної дози гормону росту у відділенні дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України застосовується чотириденна проба з введенням ГР і подальшим дослідженням ІЧР-І. Цей тест полягає у введенні генно-інженерного СТГ (0,033 мг/кг на добу, підшкірно, протягом 4 днів) і визначенні рівнів ІЧР-І перед першою ін'єкцією СТГ і наступного дня по закінченні проби.

Діагностика багатьох рідкісних змішаних синдромів первинного порушення росту й хромосомної патології ґрунтується головним чином на типовому фенотипі. За даними проведених у відділенні дитячої ендокринної патології Інституту досліджень, діти, які мають синдром біологічно неактивного гормону росту, за фенотипом не відрізняються від таких з ізольованою соматотропною недостатністю, а також від дітей, які мають низькорослість внаслідок рецепторної нечутливості до гормону росту. На тлі різкого відставання в рості, затримки швидкості росту й кісткового дозрівання в дітей зберігаються нормальні пропорції тіла.

Ізольована недостатність гормону росту

Друга група мутацій у гені гормону росту призводить до ізольованої соматотропної недостатності. Дану патологію поділяють на чотири групи IGHD (Isolated Growth Hormone Deficiency): IGHD IA, IGHD IB, IGHD II та IGHD III.

IGHD IA – це найтяжча форма захворювання, яка має автономно-рецесивну спадковість. Продукція ендогенного гормону росту практично відсутня. Хворі цієї групи, як правило, народжуються з внутрішньоутробною затримкою росту, недорозвиненими статевими органами, пролонгованою гіпербілірубінемією та гіпоглікемією в перші роки життя. На терапію гормоном росту ці пацієнти відповідають добрими анаболічними і ростовими ефектами, але часто спостерігається поява антитіл до гормону росту, які блокують ростовий ефект. Делеції та точкові мутації трапляються в усіх генах кластера гормону росту, але більші делеції (від 6,7 до 7,6 тпн) виявлено в гені *N*, який робить найбільший внесок у розвиток патології IGHD IA.

Група патологій IGHD IB також має автономно-рецесивну спадковість. Дефіцит гормону росту не настільки високий, як у групі IGHD IA, тому і зріст таких хворих вищий, ніж у групі IGHD IA. Хворі групи IGHD IB, як правило, позитивно реагують на терапію гормоном росту й проявляють імунну толерантність.

У групі IGHD II захворювання успадковується за автосомно-домінантною схемою. Рівень гормону росту дуже низький, і хворі добре реагують на терапію гормоном росту. У цій групі описано мікроделецію в інтроні 3 і сім нуклеотидних замін у гені *GH-N*.

Група IGHD III має X-зчеплену схему успадкування, але молекулярний механізм цього захворювання не вивчено. Рівень гормону росту низький; у хворих часто трапляється гаммаглобулінемія. У деяких пацієнтів виявлено делецію Хр22.3 або дуплікацію Хq13.3-Хq21.1.

Критичну роль у регуляції синтезу гормону росту в гіпофізі і його секреції відіграє соматоліберин. Соматоліберин експресується головним чином в аркуатних ядрах гіпоталамуса, а також в інших клітинах і тканинах: у плаценті, яєчниках, яєчках, лімфоцитах, підшлунковій залозі, шлунково-кишковому тракті, де він проявляє свою біологічну активність. Мутацію в гені рецептора соматоліберину людини описано 1996 року у двох членів родини (дві сестри 3,5 і 16 років, які мали дуже маленький зріст і надмірну масу тіла). Внаслідок цієї мутації спостерігався значний дефіцит гормону росту. Цей синдром було названо «карликовість Сіндха», за іменем провінції в Пакистані, де цю патологію було описано вперше. Вказані порушення компенсувалися терапією гормоном росту.

За ізольованого дефіциту ГР синтез тропних гормонів гіпофіза не порушено, перебіг захворювання легший, а зріст дорослих хворих трохи вищий, ніж за умов гіпопітуїтаризму. Статеве дозрівання у пацієнтів з IGHD починається на 2-4 роки пізніше, ніж серед здорової популяції, але на тлі терапії препаратами ГР прискорюється. На момент встановлення діагнозу «кістковий» вік хворих відстає від хронологічного. По закінченні пубертатного періоду зони росту у хворих закриваються. Отже, кінцевий зріст пацієнта залежить не лише від соматотропної функції та адекватної замісної терапії, але й від віку, в якому почалося статеве дозрівання, від його тривалості та термінів завершення кісткового росту. Тому категорії хворих з IGHD із появою перших ознак статевого дозрівання рекомендовано призначати антигонадотропну терапію, аби зупинити прискорення закриття епіфізарних зон і збільшити кінцевий зріст пацієнта. У відділенні дитячої ендокринної патології Інституту після застосування комбінованої терапії препаратами СТГ та аналогами гонадотропін-релізинг-гормону отримано позитивні результати стосовно кінцевого зросту хворих з IGHD. Додаткова прибавка зросту до прогнозного складала від 5 см до 7 см на рік. За нашими спостереженнями, оптимальним терміном застосування аналогів гонадотропін-релізинг-гормону є 2 роки.

Рецепторна нечутливість до гормону росту

Як згадувалося вище, ГР, як і всі пептидні чинники, діє через зв'язування зі своїм рецептором на клітинній поверхні, що є першим кроком реалізації його ефекту.

Ген рецептора ГР розташовано на короткому плечі 5-ї хромосоми (5p13.1-p12), цей рецептор є представником родини GH/PRL/cytokine. Зріла

форма рецептора гормону росту містить 620 амінокислотних залишків і складається з 3 доменів: цитоплазматичного, що містить 345 амінокислотних залишків; трансмембранного, що містить 30 амінокислотних залишків; і позаклітинного гормонозв'язуючого домену, що містить 245 амінокислотних залишків. Рецептор гормону росту існує у двох формах: у формі мембранозв'язаного рецептора й у формі розчинного рецептора, що відповідає позаклітинному домену мембранного рецептора. Взаємодія гормону росту з його рецептором на клітинній поверхні веде до димеризації рецептора гормону росту, що, у свою чергу, сприяє активації, асоційованої з рецептором цитоплазматичної тирозинкінази, яка фосфорилує як сам рецептор, так і інші білки. Це є першим кроком сигнальної трансдукції та синтезу ІЧР-I.

Дефіцит рецептора гормону росту може спричинити цілковиту (GHI — Growth Hormone Insensitivity) або часткову (P-GHI — Partial Hormone Insensitivity) нечутливість до ГР. Нечутливість до гормону росту визначається як нездатність пацієнта відповідати позитивно як на ендогенний, так і на екзогенний гормон росту.

Синдром «нечутливості до гормону росту» класифікують на первинний і вторинний. Вторинний, або набутий синдром трапляється у хворих із тяжкими системними захворюваннями, такими як уремія, тяжка форма діабету, недоїдання й гіперкатаболізм. У цьому випадку ефективним є лікування системного захворювання.

Що стосується первинної групи GHI, яку ще називають синдромом Ларона, то цю патологію пов'язано з дефіцитом рецептора гормону росту. Синдром Ларона вперше було описано 1966 року Z. Laron et al. у трьох арабських пацієнтів, у яких, попри високий рівень гормону росту, спостерігалася клінічна картина дефіциту гормону росту. І лише 1989 року було представлено перші дані, які продемонстрували наявність мутацій у гені рецептора гормону росту. P.J. Godowski et al. описали делецію в ділянці гена, що кодує позаклітинний домен рецептора, а S. Amselen et al. — точкову мутацію в цій же ділянці. Пізніше у хворих із синдромом Ларона було описано велику кількість генних дефектів. Тип успадкування найчастіше автосомно-рецесивний, але описано також складні гетерозиготні та домінантно негативні гетерозиготні схеми успадкування, що свідчить про значну генетичну гетерогенність синдрому Ларона.

Синдром Ларона традиційно асоціюють із типовими фенотиповими характеристиками: надзвичайно низький зріст, хоча на час народження

довжина тіла дитини, як правило, є нормальною; черепно-лицьова диспропорція, специфічні м'язово-кісткові й метаболічні ознаки.

Що стосується гормональних показників, то у пацієнтів із синдромом Ларона виявляється високий рівень гормону росту, іноді до 50-100 нг/мл (нормальний або підвищений у дорослих), значно знижено вміст ІЧР-I та ІЧРЗБ-3, кількість яких не змінюється за умов призначення терапії гормоном росту.

Для диференційної діагностики синдрому Ларона з іншими формами низькорослості можна застосовувати чотирьохденний ІЧР-I-стимулюючий тест. У дітей із синдромом Ларона відсутнє підвищення рівнів ІЧР-I на тлі стимуляції на відміну від пацієнтів із класичним варіантом біологічно неактивного гормону росту.

Лікування. Сьогодні в усьому світі для лікування гіпофізарного нанізму досить успішно застосовують препарати генно-інженерного гормону росту. Стандартна доза ГР, що використовується в дітей із соматотропною недостатністю, дорівнює 0,025-0,035 мг/кг/добу, щоденно, постійно, до закриття епіфізарних зон або досягнення соціально сприятливого зросту. Клінічним орієнтиром для відміни лікування є менша від 2 см на рік швидкість росту. У подальшому призначають підтримуючу дозу ГР протягом усього життя.

На тлі застосування рекомбінантного соматотропіну людини з дотриманням вищевказаних дозових рекомендацій у дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту відзначається недостатній ростовий ефект, який можна пояснити антагоністичним впливом мутантного гормону росту на рецептор ГР. Тому необхідно вдосконалити алгоритм діагностики та розробити нові пропозиції в розрахунку дози ГР для таких дітей.

Критерієм ефективності стимулюючої рід терапії є збільшення швидкості росту від вихідної в кілька разів. За даними різних авторів, вона досягає в перший рік лікування від 8 см до 13 см. Максимальна швидкість росту відзначається в перший рік лікування, надто в перші 3-6 місяців, потім відбувається уповільнення швидкості росту від першого до другого року лікування (зі збереженням швидкості росту понад 5-6 см на рік). Рано розпочате та регулярне лікування дозволяє досягти нормальних, генетично запрограмованих показників зросту.

Позитивний ефект у дітей із дефіцитом рецептора гормону росту дає терапія рекомбінантним інсуліноподібним чинником I.

Клінічна лекція

Діагностика вищеписаних станів низькорослості є досить складною, адже гормональні дисфункції не завжди проявляються яскраво й однозначно та інколи маскуються супутніми захворюваннями. Найважливішою клінічною проблемою затримки росту в дітей є диференціальна діагностика нанізму різної етіології з метою визначення точного варіанта низькорослості, прогнозу захворювання й вибору адекватних методів терапії. Тому проведення медико-генетичного обстеження для деяких пацієнтів є необхідним.

Отже, розв'язання проблем етіопатогенезу, вдосконалення методів діагностики та лікування хворих із патологією росту є актуальним у дитячій ендокринології. Адже досягнення оптимального кінцевого зросту в межах генетично прогнозованого є одним із головних чинників у нормалізації психологічного стану та життєвого тону пацієнтів і, зрештою, дає можливість займатися улюбленою справою в житті та забезпечує адекватну соціальну адаптацію хворого в суспільстві.

Список використаної літератури

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2007. — 580 с. (Zaichik A. Sh., Tchurilov L.P. Pathochemistry (endocrine-metabolic disorders). — SPb: ELBI-SPb, 2007. — 580 p.).
2. Hinney A., Hoch A., Geller F., Schäfer H., Siegfried W., Goldschmidt H., Renschmidt H., Hebebrand J. Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, № 6. — P. 271-276.
3. Фофанова О.В. Клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность соматотропной недостаточности у детей: автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2000. — 41 с. (Fofanova O.V. Clinical polymorphism and molecular genetic heterogeneity of somatotrophic deficiency in children: avtoref. dis. ...d-ra med. nauk. — M., 2000. — 41 p.).
4. Layman L.C. Human gene mutations causing infertility // J. Med. Genet. — 2002. — Vol. 39. — P. 153-161.
5. Tanaka T. Global situation of growth hormone treatment in growth hormone-deficient children // Horm. Res. — 1999. — Vol. 51, № 3. — P. 75-80.
6. Camacho-H C., Storr A., Miraki-Moud F. Recombinant human insulin-like growth factor (IGF-1) / IGF-binding protein-3 complex administered to patients with growth hormone insensitivity syndrom // Horm. Res. — 2003. — Vol. 60, № 2. — P. 15-16.
7. Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н., Семичева Т.В., Безлепкина О.Б., Волеводз Н.Н., Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н., Карманов М.Е., Духарева О.В., Петрайкина Е.Е. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. Национальный консенсус. — М.: АСК Юнион Печатные работы, 2005. — 50 с.
8. Bozzola E., Lauriola S., Messina M.F., Bona G., Tinelli C., Tatò L. Effect of different growth hormone dosages on the growth velocity in children born small for gestational age // Horm. Res. — 2004. — Vol. 61, № 2. — P. 98-102.
9. Colao A., Vitale G., Pivonello R., Ciccarelli A., Di Somma C., Lombardi G. The heart: an end-organ of GH action // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 151, № 1. — P. 93-101.

10. Leung K.C., Johannsson G., Leong G.M. Estrogen regulation of growth hormone action // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25, № 5. — P. 693-721.

(Надійшла до редакції 14.06.2015 р.)

Дифференциальная диагностика некоторых форм низкорослости: изолированного дефицита гормона роста, синдрома биологически неактивного гормона роста, рецепторной нечувствительности к гормону роста (клинико-диагностические и молекулярно-генетические особенности)

Н.А. Спринчук

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Представлены современные методы лабораторной и молекулярно-генетической диагностики низкорослости у детей, причиной которой является абсолютная или относительная недостаточность гормона роста. Показаны подходы к дифференциальной диагностике ее форм. Описан фенотип пациентов с синдромом биологически неактивного гормона роста. Даны рекомендации по лечению низкорослости у детей в зависимости от ее формы.

Ключевые слова: соматотропная недостаточность, синдром биологически неактивного гормона роста, синдром Ларона, дети, гормон роста.

Differential diagnosis of certain forms of short stature: the isolated growth hormone deficiency, syndrome of biologically inactive growth hormone, receptor insensitivity to growth hormone (clinical-diagnostic and molecular-genetic features)

Н.А. Спринчук

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

National Medical Academy of Postgraduate Education, named after P.L. Shupyk

Summary. The author presents the modern methods of laboratory and molecular genetic diagnosis of short stature in children, due to an absolute or relative deficiency of growth hormone, shows approaches to the differential diagnosis of its forms, describes the phenotype of patients with syndrome of biologically inactive growth hormone. Recommendations are given for the treatment of short stature in children depending on its form.

Keywords: growth hormone deficiency, syndrome of biologically inactive growth hormone, Laron syndrome, children, growth hormone.