

Н.А. Спринчук, О.Я. Самсон

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ БІОЛОГІЧНО НЕАКТИВНОГО ГОРМОНУ РОСТУ

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України», Київ

ВСТУП

Нормальний ріст і розвиток кожного організму залежить від взаємодії чинників зовнішнього та внутрішнього середовища, чіткості генетичних, гормональних, метаболічних процесів в організмі, а також складних механізмів їх регуляції. У широкому спектрі гормонів, за участю яких відбувається ріст і життєдіяльність людини, ключовими є соматотропний гормон та інсуліноподібні чинники росту. Зниження синтезу гормону росту (ГР) або порушення чутливості тканин до його дії на різних рівнях регуляції, як правило, призводить до стійкої неадекватної відповіді тканин, що в кінцевому результаті проявляється низькорослістю.

Накопичено досить багато фактів, що описують, яким чином гормон росту бере участь у тих або інших біологічних процесах, і які додаткові чинники забезпечують його роботу.

Соматотропну низькорослість у людини не завжди пов'язано з дефіцитом гормону росту, це доведено молекулярно-біологічними й 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 гормон росту залишається головним гормональним регулятором експресії гена інсуліноподібного чинника росту (ІЧР-1) як у циркуляції, так і в периферичних тканинах (печінка, серце, легені та підшлункова залоза). Ефекти ГР проявляються на рівні транскрипції ІЧР-1, у зв'язку з чим вміст останнього знижений за умов недостатності гормону росту. Інсуліноподібні чинники росту є головними медіаторами пре- та постнатального росту. У сироватці новонародженого вміст ІЧР-1 складає приблизно 30–50% від його рівня у дорослої людини. З раннього дитинства рівень ІЧР-1 поступово підвищується, досягаючи максимальних значень у пубертатний період і перебільшуючи цей показник у дорослих у 2–3 рази. Починаючи з 20–30-річного

віку й у подальшому концентрація ІЧР-1 поступово знижується [1–4].

Головними регуляторами вмісту ІЧР-1 є гормон росту та режим харчування [2, 3, 5].

Введення адекватної дози соматотропіну пацієнтам із дефіцитом ГР приводить до значного і швидкого підвищення рівня ІЧР-1 у крові внаслідок стимулювання його синтезу у печінці з максимальним рівнем через 12–24 години. Крім того, експресія ІЧР-1 стимулюється в різних тканинах, у тому числі в епіфізарному хрящі, що сприяє росту кісток у довжину. Існує негативний зворотний зв'язок між рівнем секреції ГР і вмістом ІЧР-1 як на гіпофізарному, так і на гіпоталамічному рівнях: за умов недостатнього харчування та патології рецепторів до ГР рівень ІЧР-1 залишається низьким, а вміст ГР підвищується [5, 6].

Синдром біологічно неактивного гормону росту

Наприкінці минулого сторіччя, завдяки проведенню медико-генетичних досліджень і вивченню молекулярної структури ГР, у гені гормону росту було знайдено мутації двох типів, одна з яких веде до патології під назвою «синдром біологічно неактивного гормону росту» (БНГР), а інша — до патології, що характеризується ізольованим дефіцитом гормону росту (ІДГР).

Спостереження пацієнтів із синдромом біологічно неактивного гормону росту вперше було описано 1978 року польським лікарем Коварски, тому дану патологію часто називають «синдромом Коварски», але молекулярну основу цього захворювання розшифровано Y. Takahashi лише 1996 року [7]. З 1999 року патологію БНГР віднесено до дефіциту гормону росту визначеного походження вродженої форми (KIGS Aetiology Classification List, Ranke MB, 1999).

Y. Takahashi описано два різні випадки синдрому біологічно неактивного гормону росту. У першому випадку імуноферментний аналіз виявляв високий рівень ГР, але низьку концентрацію ІЧР-1, який

індукується взаємодією гормону росту зі своїм рецептором. Концентрація цього чинника значно збільшувалася після призначення пацієнтові препарату гормону росту, спостерігалось посилення соматичного росту. До даної патології призводить гетерозиготна мутація у 112-му кодоні гена гормону росту D112G із заміною основи гліцину на аспарагін. Ці дані дуже важливі для диференційної діагностики «синдрому Коварски» і синдрому рецепторної нечутливості до гормону росту [7–9].

Того ж року описано новий тип нечутливості до гормону росту — внаслідок ендогенного антагоніста ГР, яким є мутантний гормон росту. Гетерозиготна мутація у 77-му кодоні гена гормону росту R77C із заміною нуклеотидної основи цистеїну на аргінін 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 гормоном росту, порівняно з нормальним гормоном росту. Також він блокував фосфорилування тирозину в 10 разів активніше, ніж нормальній гормон росту, внаслідок чого концентрації ІЧР-1 та ІЧР3Б-3 були зниженими [7–9]. Отже, цей мутантний гормон проявляв антагоністичну, або домінують негативно дію, а лікування гормоном росту не підвищувало рівня ІЧР-1 і не справляло терапевтичної дії. Але даний приклад не є типовим для «синдрому Коварски», хоча в обох цих випадках описано мутантні форми гормону росту [7].

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У відділі дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка обстежено 53 дитини віком від 4 до 12 років, які страждають на синдром біологічно неактивного гормону росту, серед них 21 дівчинка і 32 хлопчики. Діагноз верифіковано на підставі характерних гормональних порушень — низьких показників соматомедину С на тлі нормальних або підвищених показників гормону росту за умов індексу маси тіла не нижче від 50-ї перцентилі для різних вікових категорій. Тиреоїдні та інші гормональні показники в усіх дітей були в межах нормальних величин, що характерно для синдрому БНГР, який проявляється як ізольована форма недостатності СТГ. Необхідно зауважити, що всі обстежені діти раніше не отримували анаболічних засобів і препаратів гормону росту.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У діагностиці багатьох синдромів первинного

порушення росту й генно-хромосомної патології не останнє, а інколи і головне місце посідає типовий фенотип хворого. Фенотип обстежених дітей не відрізнявся від фенотипу хворих з ізольованою соматотропною недостатністю, а також від такої дітей, які мають низькорослість внаслідок рецепторної нечутливості до гормону росту. На момент народження більшість дітей, хворих на синдром біологічно неактивного гормону росту, мали ознаки внутрішньоутробної затримки розвитку, що проявлялося більшою мірою низькими показниками зросту, ніж маси тіла. У подальшому, на тлі різкого відставання у рості, затримки швидкості росту й кісткового дозрівання у дітей зберігалися нормальні пропорції тіла відносно вікових показників. Але у більшості дітей (78%) спостерігалися такі особливі риси обличчя, як виступаюче чоло й сідлоподібний ніс, близько посажені очі та гіпоплазія нижньої щелепи, у багатьох дітей були відстовбурчені вуха. Ступінь проявів фенотипу мала пряму залежність від ступеня гормональних відхилень, надто від недостатності ІЧР-1.

З метою диференційної діагностики синдрому біологічно неактивного гормону росту та рецепторної нечутливості до гормону росту, а також для визначення форми синдрому БНГР і призначення адекватної дози соматотропного гормону нами застосовується чотириденна проба з введенням препарату ГР і подальшим дослідженням ІЧР-1. Цей тест полягає у введенні генно-інженерного СТГ у дозі з розрахунку 0,033 мг/кг/добу, підшкірно, протягом 4 днів і визначенні рівнів ІЧР-1 перед першою ін'єкцією СТГ і зранку наступного дня після закінчення проби. Проба вважається позитивною, якщо рівень ІЧР-1 підвищується у 2 і більше разів.

Цей тест проведено у 22 дітей віком від 5 до 10 років, із них 6 дівчинок і 16 хлопчиків. Лише в одного хлопчика віком 5 років тест був негативним, але у нього відзначено непропорційну будову тіла з тенденцією до вкорочення кінцівок, що не характерно для хворих на синдром біологічно неактивного гормону росту. В усіх інших пацієнтів вміст соматомедину С був значно нижчим від нижньої межі референтних значень: у вікових групах 5–7 років і 8–10 років ІЧР-1 складав відповідно $58,4 \pm 7,1$ нг/мл і $158,4 \pm 13,9$ нг/мл. Після проведення СТГ-стимулюючого тесту вміст ІЧР-1 підвищувався у 2–3 рази і відповідав нормальним значенням відповідної вікової категорії, а саме: у групі дітей 5–7 років піднімався до $173,2 \pm 11,4$ нг/мл (референтні значення у діапазоні від 75 нг/мл до 290 нг/мл), а у пацієнтів 8–10 років складав $294 \pm$

$\pm 18,1$ нг/мл (нормальні показники від 247 нг/мл до 390 нг/мл) (рис. 1).

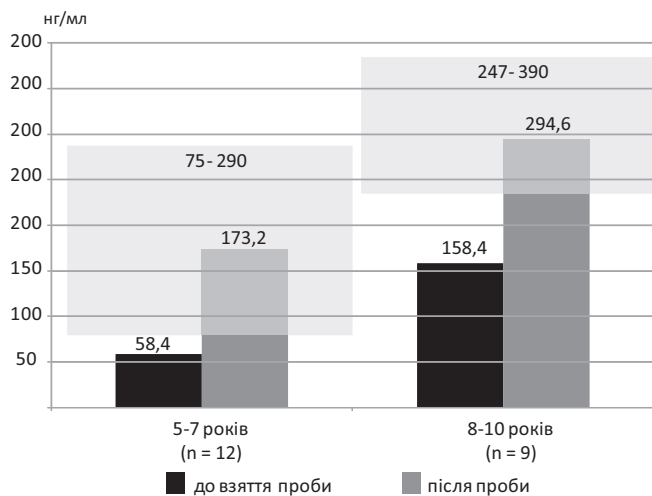


Рис. 1. Середні показники рівня ІСР-1 серед хворих на синдром біологічно неактивного гормону росту під час проведення тесту на чутливість до гормону росту.

Отже, діти з даною формою синдрому БНГР чутливі до дії рекомбінантного гормону росту, який можна застосовувати у пацієнтів як ефективний метод лікування.

Лікування

Усім дітям, хворим на синдром БНГР (форма мутації у кодоні D112G гормону росту), який був підтверджений тестом на чутливість до ГР, призначали рекомбінантний людський соматотропін, дотримуючи дозових рекомендацій для хворих на гіпофізарний нанізм. У цілому по групі ми не можемо зробити об'єктивних висновків щодо ефективності лікування гормоном росту, тому що не всі діти отримували препарат гормону росту протягом достатнього часу. Але аналізуючи результати лікування дітей гормоном росту за період від 6 до 12 місяців, ми відзначили менший ростовий ефект, ніж у контрольній групі, що можна пояснити антагоністичним впливом мутантного гормону росту на його рецептор (рис. 2).

Отже, необхідно вдосконалити алгоритм діагностики та висунути нові пропозиції щодо розрахунку дози гормону росту для дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту.

Необхідно відзначити, що діти, хворі на синдром БНГР, причиною якого є гетерозиготна мутація у кодоні R77C гормону росту, не чутливі або дуже погано чутливі до екзогенного соматотропіну. Таким пацієнтам потрібно застосовувати препарати соматомедіну як патогенетичну ріст-стимулюючу терапію.

Критерієм ефективності ріст-стимулюючої тера-

пії є збільшення швидкості росту від вихідної у кілька разів. За даними різних авторів, вона досягає у перший рік лікування від 8 см до 13 см. Максимальна швидкість росту відзначається у перший рік лікування, надто у 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) [5, 6, 10]. За умов рано розпочатого й регулярного лікування можливо досягнення нормальних, генетично запрограмованих показників зросту.

Лікування препаратами ГР дітей, хворих на синдром БНГР, застосовують до закриття зон росту або досягнення соціально прийнятливого росту.

Діагностика вищеописаних станів низькоростості є досить важкою, тому що гормональні дисфункції не завжди проявляються яскраво й однозначно, а інколи маскуються супутніми захворюваннями. Найважливішою клінічною проблемою затримок росту у дітей є диференційна діагностика нанізму різної етіології з метою визначення точного варіанта низькоростості, прогнозу захворювання й вибору адекватних методів терапії. Тому проведення медико-генетичного дослідження, надто у дітей із підозрою на синдром БНГР, є необхідним, і в подальшому ми плануємо включати такі дослідження до алгоритму діагностики даного захворювання.

Синдром біологічно неактивного гормону росту є досить новою нозологічною одиницею, і тому багато питань, пов'язаних із цим захворюванням, не з'ясовано. Розв'язання проблем етіопатогенезу, вдосконалення методів діагностики та лікування хворих на синдром біологічно неактивного гормону росту є актуальною і важливою проблемою дитячої ендокринології. Адже досягнення оптимального кінцевого зросту в межах генетично прогнозованого є одним із головних чинників нормалізації психо-

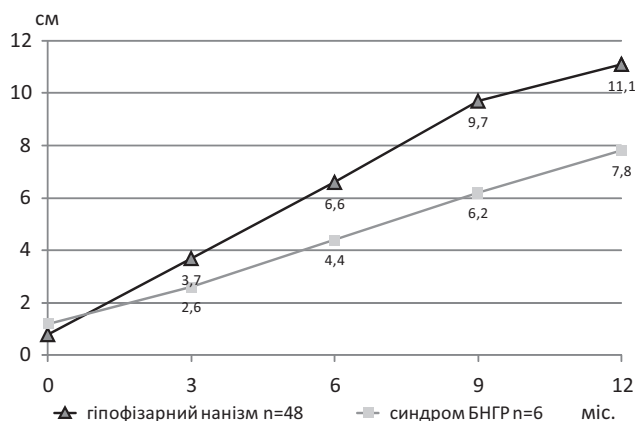


Рис. 2. Показники прибавки зросту протягом року у дітей, хворих на синдром БНГР і гіпофізарний нанізм.

логічного стану та життєвого тону пацієнтів, що у результаті дасть можливість займатися улюбленою справою у житті та забезпечить адекватну соціальну адаптацію хворого.

ВИСНОВКИ

1. Діти, хворі на синдром біологічно неактивного гормону росту, мають пропорційну будову тіла та типовий фенотип, основними рисами якого є виступаюче чоло, сідлоподібний ніс, глибоко посажені очі та гіпоплазія нижньої щелепи.

2. Проба на чутливість до гормону росту є ефективним діагностичним методом для хворих на синдром біологічно неактивного гормону росту та критерієм для призначення патогенетично обґрунтованого лікування пацієнтів із даною патологією.

3. Застосування рекомбінантного гормону росту у хворих на синдром біологічно неактивного гормону росту є сьогодні найефективнішим методом лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л.П.* Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2007. — 580 с.
2. *Camacho H.C., Storr A., Miraki-Moud F. et al.* Recombinant human insulin-like growth factor (IGF-1) / IGF-binding protein-3 complex administered to patients with growth hormone insensitivity syndrome // *Horm. Res.* — 2003. — Vol. 60, № 2. — P. 15–16.
3. *Juul A., Bang P., Hertel N.T.* Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78, № 3. — P. 744–752.
4. *Bozzola E., Lauriola S., Messina MF et al.* Effect of different growth hormone dosages on the growth velocity in children born small for gestational age // *Horm. Res.* — 2004. — Vol. 62, № 3. — P. 141–142.
5. *Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А.* Соматотропная недостаточность. — М.: ИндексПринт, 1998. — 302 с.
6. *Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н. и др.* Национальный консенсус. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. М.: АСК Юнион Печатные работы, 2005. — 5 с.
7. *Takahashi Y., Kaji H., Okimura Y. et al.* Short stature caused by a mutant growth hormone with an antagonistic effect // *Endocrine. J.* — 1996. — Vol. 43, № 1. — P. 27–32.
8. *Фофанова О.В.* Клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность соматотропной недостаточности у детей: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2000. — 281 с.
9. *Layman L. C.* Human gene mutations causing infertility // *J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 39. — P. 153–161.
10. *Tanaka T.* Global situation of growth hormone treatment in growth hormone-deficient children // *Horm. Res.* — 1999. — Vol. 51, № 3. — P. 75–80.

РЕЗЮМЕ

Клинико-диагностические особенности и лечение синдрома биологически неактивного гормона роста Н.А. Спринчук, О.Я. Самсон

Приведены молекулярно-генетические особенности синдрома биологически неактивного гормона роста. Описан фенотип больных с синдромом биологически неактивного гормона роста. Показана клинико-лабораторная и дифференциальная диагностика данной патологии. Доказана целесообразность пробы на чувствительность к гормону роста у больных с вышеуказанной патологией для подтверждения диагноза и для назначения адекватной соматотропной терапии. Проведен сравнительный анализ результатов лечения соматотропном детей с синдромом биологически неактивного гормона роста и классической соматотропной недостаточностью.

Ключевые слова: биологически неактивный гормон роста, «синдром Коварски», гипофизарный нанизм, инсулиноподобный фактор роста 1, низкорослость.

SUMMARY

Clinical features and treatment of syndrome of biological inactive growth hormone N. Sprynchuk, O. Samson

Molecular genetic features of syndrome of biologically inactive growth hormone was shown. Phenotype of patients with the syndrome of biologically inactive growth hormone was described. Clinico-laboratory and differential diagnosis of this pathology were depicted. Use of samples on sensitivity to growth hormone in patients with the above pathology to confirm the diagnosis and adequate for the purpose therapy of growth hormone was proved. The comparative analysis of somatotropin in the treatment of group of children with the syndrome of biologically inactive growth hormone deficiency and classical deficiency of growth hormone was made.

Key words: biologically inactive growth hormone, Kowarski syndrome, growth hormone deficiency, insulin-like growth factor 1, short stature.

Дата надходження до редакції 14.06.2010 р.