

ЛЕКЦИИ

© Петеркова В.А., 2009

В.А. Петеркова

ГИПОФИЗАРНАЯ КАРЛИКОВОСТЬ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Институт детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ, Москва

Гипофизарная карликовость — заболевание, обусловленное врожденной или приобретенной недостаточностью секреции гормона роста (ГР). Другое название этого состояния — соматотропная недостаточность (СТН). Достижения современной медицины позволяют полностью купировать карликовость путем заместительной терапии, при том что СТН сохраняется. В условиях адекватной заместительной терапии (когда карликовость купируется) более правильным будет постановка диагноза «соматотропная недостаточность».

В последние годы на фоне развития фундаментальных наук (молекулярная генетика, геновая инженерия, иммунология и др.) достигнуты значительные успехи в понимании этиологии и патогенеза врожденной СТН.

С внедрением новых технологий рекомбинантного синтеза ГР человека коренным образом изменилась судьба людей, страдающих гипофизарной карликовостью: современная диагностика и лечение позволяют им достичь нормального роста.

В институте детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ накоплен 20-летний опыт диагностики и лечения более 3 тыс пациентов с СТН.

С 1985 г. в клинической практике используются рекомбинантные препараты ГР человека (рГРЧ). Согласно материалам международного научного общества по изучению гормона роста (2001), около 100 000 детей во всем мире получают лечение рГРЧ. До этого, начиная с 1958 г., во всех странах использовались исключительно препараты соматотропного гормона (СТГ), полученные экстрактным путем из гипофизов трупов человека. Понятно, что иметь в наличии достаточное количество препарата не представлялось возможным. Кроме того, было показано, что подобное лечение сопряжено с риском развития смертельно опасного недуга, поражающего ЦНС — болезни Крейтцфельдта-Якоба. С 1985 г. использование экстрактных препаратов ГР было официально запрещено.

Практически неограниченные возможности получения генно-инженерных препаратов СТГ выводят на новый современный уровень лечение и мониторинг пациентов с СТН, что обеспечивает достижение нормального роста и полноценного качества жизни этих людей.

Различают *врожденный и приобретенный дефицит СТГ; органический* (как результат внутричерепного повреждения различной этиологии) и *идиопатический* (при отсутствии какой-либо специфической органической патологии гипоталамо-гипофизарной области). Врожденный дефицит ГР развивается вследствие первичного нарушения секреции СТГ на уровне гипофиза или гипоталамуса, не способного адекватно стимулировать соматотрофу аденогипофиза. Приобретенная СТН является чаще всего последствием операции на гипоталамо-гипофизарной области, реже — воспалительных заболеваний этой области.

Различают также формы нанизма в зависимости от нарушения уровня регуляции секреции и действия СТГ: *гипофизарный* (первичная патология гипофиза); *гипоталамический* (дефицит биосинтеза и секреции СТГ-релизинг-фактора — СТГ-РФ); *тканевая резистентность к действию СТГ* (патология рецепторов к СТГ на уровне тканей-мишеней). СТН может быть *изолированной* (25%) и *множественной* (75%), когда выпадает функция и других гормонов гипофиза. В случае множественного дефицита гормонов гипофиза наиболее часто встречается сочетание СТН с вторичным гипотиреозом и вторичным гипогонадизмом, реже — СТГ-дефицит и вторичный гипотиреоз с недостаточной секрецией пролактина, что обусловлено врожденной поломкой гена PИТ-1 или гена PPOР-1. Реже снижается или совсем не осуществляется секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) (10%). Пангипопитуитаризм — «выпадение» функции всех гормонов гипофиза — не превышает 10%.

Частота нанизма, обусловленного дефицитом СТГ гипофиза, составляет 1:15 000 (Vimprani et al., 1977). Наиболее распространенная форма — идиопатическая (65–75%). Вместе с тем по мере совершенствования диагностических методов и использования их в клинической практике (генетические исследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга) доля детей с идиопатическим дефицитом СТГ уменьшается, в то время как частота диагностируемых органических причин дефицита СТГ возрастает. Классификация этиологии СТН представлена ниже.

Классификация соматотропной недостаточности**I. ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ СТГ:**

1. Наследственный дефицит СТГ:

Изолированный дефицит СТГ:

А. Мутации гена гормона роста (GH-1):

1) тип IA: делеция гена СТГ, аутосомно-рецессивный тип наследования;

2) тип IB: аутосомно-рецессивный тип наследования;

3) тип II: аутосомно-доминантный тип наследования;

4) тип III: х-связанная рецессивная форма наследования

Б. Мутации гена рецептора к СТГ-РФ (GHRH-R)

Множественный дефицит гормонов аденогипофиза:

1) мутации гена P1T-1;

2) мутации гена PROP-1

2. Идиопатический дефицит СТГ-РФ

3. Дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы:

1) патология срединной трубки:

- анэнцефалия;
- голопрозэнцефалия;
- септо-оптическая дисплазия;

2) дисгенезия гипофиза:

- врожденная аплазия гипофиза;
- врожденная гипоплазия гипофиза;
- эктопия гипофиза

II. ПРИОБРЕТЕННЫЙ ДЕФИЦИТ СТГ:

1. Опухоли гипоталамуса и гипофиза:

- краниофарингиома;
- гамартома;
- нейрофиброма;
- герминома;
- аденома гипофиза

2. Опухоли других отделов мозга:

- глиома зрительного перекреста

3. Травмы:

- черепно-мозговая травма;
- хирургическое повреждение гипофизарной ножки

4. Инфекции:

- вирусный, бактериальный энцефалит и менингит;
- неспецифический (аутоиммунный) гипофизит

5. Супраселлярные арахноидальные кисты, гидроцефалия, симптом «пустого турецкого седла»

6. Сосудистая патология:

- аневризмы сосудов гипофиза;
- инфаркт гипофиза

7. Облучение головы и шеи:

- лейкемия, медуллобластома, ретинобластома;
- другие опухоли головы и шеи;
- общее облучение всего тела (например, при пересадке костного мозга)

8. Токсические последствия химиотерапии

9. Инфильтративные болезни:

- гистиоцитоз;
- саркоидоз

10. Транзиторный дефицит СТГ:

• конституциональная задержка роста и пубертата;

• психосоциальный (депривационный) нанизм

III. ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДЕЙСТВИЮ СТГ:

1. Дефицит СТГ-рецепторов:

- синдром Ларона;
- карликовость пигмеев

2. Биологически неактивный СТГ

3. Резистентность к ИФР-I

Секреция СТГ гипофизом имеет пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом. Основное количество СТГ секретируется в ночное время в начале глубокого сна, что особенно выражено в детстве.

Регуляция секреции СТГ осуществляется посредством СТГ-РФ (соматолиберина) и СТГ-ингибирующего фактора (соматостатина). Их эффекты опосредуются гипоталамическими нейротрансмиттерами, которые оказывают либо стимулирующее (α -адренергические, серотонинергические, дофаминергические рецепторные системы), либо ингибирующее (α -адренергические и серотонинергические антагонисты, β -адренергические агонисты) влияние на секрецию СТГ.

Стимулирующие эффекты на секрецию СТГ оказывают тиреоидные и половые гормоны, вазопрессин, АКТГ, меланоцитостимулирующий гормон. Глюкокортикостероиды оказывают как стимулирующее (при острой нагрузке высокими дозами), так и тормозящее (при длительном хроническом избытке гормона) влияние на секрецию СТГ.

СТГ является основным гормоном, стимулирующим линейный рост. Он способствует росту костей в длину, росту и дифференцированию внутренних органов, развитию мышечной ткани. Основные эффекты СТГ на уровне костной ткани состоят в стимуляции роста хряща и синтеза белка, индуцировании митоза клеток. Ростстимулирующие воздействия СТГ опосредуются через инсулинподобные факторы роста (ИФР-I, ИФР-II), которые синтезируются главным образом в печени под влиянием СТГ.

Влияние СТГ на углеводный и жировой обмен может осуществляться в два этапа — «острых» и «запаздывающих» эффектов. «Острые» эффекты состоят в инсулинподобном действии — стимуляции гликогенеза в печени, синтезе белка в печени и мышцах, утилизации глюкозы в жировой и мышечной ткани. «Запаздывающие» эффекты проявляются противоположным действием — стимуляцией гликогенолиза, липолиза, торможением утилизации глюкозы тканями.

Диагностика СТГ-дефицита

Тщательно собранный анамнез крайне важен на начальном этапе обследования. При сборе анамнеза следует уточнить следующие моменты.

Сроки появления задержки роста. Пренатальная задержка роста характерна для детей с внутриутробной задержкой роста, с генетическими синдромами, хромосомной патологией, наследственным СТГ-дефицитом вследствие делеции гена СТГ. Для детей с классической СТН характерна постнатальная задержка роста. В случае врожденного СТГ-дефицита патология в росте отмечается с первых месяцев жизни. У 70–80% детей с гипофизарным нанизмом отставание в росте проявляется до 5-летнего возраста.

Для детей с органическим генезом дефицита СТГ (краниофарингиома, посттравматический и др.) характерны более поздние сроки проявления дефицита роста — после 5–6-летнего возраста.

Перинатальная патология. При идиопатическом СТГ-дефиците выявляется высокая частота перинатальной патологии с асфиксией и фетальным дистрессом вследствие травмы в родах при ягодичном и ножном предлежании, наложении акушерских щипцов, вакуум-экстракции, стремительных или, наоборот, длительных родов.

Гипогликемии. Наличие в анамнезе гипогликемий натощак характерно для детей раннего возраста с врожденным СТГ-дефицитом. В 10% случаев гипогликемии выявляются клинически, вплоть до судорожных синдромов. В большинстве случаев необходимо выявить эквиваленты гипогликемии — потливость, беспокойство, повышенный аппетит.

Семейный анамнез. У детей с транзиторным СТГ-дефицитом (конституциональная задержка роста и пубертата) семейный анамнез позволяет в большинстве случаев выявить аналогичные случаи низкорослости и задержки полового развития в детском и подростковом возрасте у одного из родителей либо ближайших родственников. Наличие у одного из родителей или сибсов гипофизарной карликовости позволяет заподозрить эту же патологию у ребенка.

Хронические заболевания, а также лекарственные препараты, которые могут повлиять на процессы роста. К заболеваниям, которые могут сопровождаться нарушением роста у детей, относятся следующие:

- болезни желудочно-кишечного тракта: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия, синдром мальабсорбции, кистозный фиброз поджелудочной железы;
- нарушение питания: дефицит белка (квашиоркор), дефицит витаминов, дефицит минералов (цинк, железо);
- болезни почек: хроническая почечная недостаточность, почечные дисплазии, нефронофтиз Фанкони, почечный тубулярный ацидоз, нефрогенный несахарный диабет;

- болезни сердечно-сосудистой системы: пороки сердца и сосудов, врожденные и ранние кардиты;
- болезни обмена веществ: гликогенозы, мукополисахаридозы, липоидозы;
- болезни крови: серповидно-клеточная анемия, талассемия, гипопластическая анемия Фанкони;
- заболевания эндокринной системы: гипотиреоз, дисгенезия гонад, синдром Иценко–Кушинга, преждевременное половое развитие, плохо контролируемый сахарный диабет;
- болезни костной системы: ахондроплазия, гипохондроплазия, несовершенный остеогенез.

Клиника СТН

На фоне резкого отставания в росте, задержки скорости роста и костного созревания у детей сохраняются нормальные пропорции тела. Вследствие недоразвития костей лицевого черепа черты лица мелкие, переносица западает. Характерно «кукольное» лицо. Волосы тонкие. Голос высокий. Часто встречается избыток веса, однако для детей с ранним проявлением дефицита роста (до 1 года жизни) ожирение не характерно.

У мальчиков, как правило, имеется микропенис. Половое развитие задержано и наступает в сроки, когда костный возраст ребенка достигает пубертатного уровня.

Если имеет место пангипопитуитаризм, то к клинической симптоматике, представленной выше, присоединяются симптомы выпадения других функций гипофиза (тиреотропного гормона — ТТГ, АКТГ, лютеинизирующего гормона — ЛГ, фолликулостимулирующего гормона — ФСГ, вазопрессина). Симптомы снижения функции щитовидной железы при вторичном гипотиреозе выражены, как правило, в меньшей степени, чем при первичном гипотиреозе. В ряде случаев диагноз может быть поставлен только после получения результатов исследования гормонов (свободный T_4 , ТТГ).

Значительная доля детей с СТГ-дефицитом имеет сопутствующий дефицит гонадотропинов. Клиническая симптоматика подтверждается данными пробы с люлиберинном и сниженными уровнями половых гормонов в крови.

Сопутствующий дефицит АКТГ встречается довольно редко и в основном диагностируется лабораторно — по снижению уровню базального кортизола и АКТГ и значительному выбросу кортизола на фоне пробы с синактеном.

Наличие помимо дефицита роста таких жалоб, как головные боли, нарушение зрения, рвота, позволяет заподозрить внутричерепную патологию (краниофарингиома).

Клинический осмотр позволяет различить детей с генетическими синдромами (Шерешевского–Тернера, Секкеля, Блума, Рассела–Сильвера и др.), явными формами скелетных дисплазий

(ахондроплазии и др.), детей с эндокринной патологией (врожденный гипотиреоз, болезнь Иценко–Кушинга, синдром Мориака), пациентов с нарушенным питанием.

Диагностика многих редких смешанных синдромов первичного нарушения роста и хромосомной патологии основана главным образом на типичном фенотипе.

Показатели роста

Рост оценивается по данным *перцентильных таблиц стандартов роста и веса*, отдельно для мальчиков и девочек.

Помимо абсолютных показателей роста, крайне важным показателем процесса роста является скорость роста. *Перцентильные таблицы скорости роста* разработаны J.M. Tanner, P.S.W. Davies (1985). У детей с дефицитом СТГ скорость роста не превышает 4 см в год, чаще всего она составляет 1–2 см в год.

Оценка пропорциональности скелета важна в первую очередь для исключения различных форм скелетных дисплазий как генеза нанизма. В частности, целесообразно вычислять коэффициент «верхний сегмент: нижний сегмент», объем размаха рук.

В настоящее время известны различные формы скелетных дисплазий (остеохондродисплазии, диссоциированное развитие хряща и фиброзного компонента скелета, дизостозы и др.). Ахондроплазия является наиболее частой формой хондродистрофий. Клиническая симптоматика типична и включает в себя выраженную задержку роста за счет диспропорционального укорочения конечностей, особенно проксимальных сегментов.

Для *определения костного возраста* используются два метода: Гролиха и Пайла или Таннера и Уайтхауса. При врожденном дефиците ГР костный возраст отстает от паспортного более чем на 2 года.

Рентгенологическое исследование черепа проводится с целью визуализации формы и размеров турецкого седла и состояния костей черепа. При гипофизарном нанизме турецкое седло нередко малых размеров. Характерные изменения турецкого седла имеют место при краниофарингиоме — истончение и порозность стенок, расширение входа, супраселлярные или интраселлярные очаги обызвествления; признаки повышения внутричерепного давления — усиление пальцевых вдавлений, расхождение черепных швов.

Показана *компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга*. Морфологические и структурные изменения при идиопатическом гипопитуитаризме включают в себя гипоплазию гипофиза, разрыв или истончение гипофизарной ножки, эктопию нейрогипофиза, синдром «пустого турецкого седла».

Проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга необходимо при любом подозрении на внутричерепную патологию (объемный процесс) и всем детям с доказанным дефицитом ГР.

Гормональная диагностика дефицита СТГ

Однократное определение СТГ в крови для диагностики СТН не имеет диагностического значения вследствие эпизодического характера секреции СТГ и из-за возможности получения крайне низких (нулевых) базальных значений СТГ даже у здоровых детей.

В связи с этим используется определение пика выброса СТГ на фоне стимуляции, исследование ИФР и их связывающих белков в крови.

Провокационные тесты основаны на способности различных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами.

В клинической практике наиболее широко используются *пробы с инсулином, клонидином, СТГ-РФ, аргинином, леводопой, пиридостигмином*. Любой из перечисленных выше стимуляторов способствует значительному выбросу (свыше 10 нг/мл) ГР у 75–90% здоровых детей.

Тотальная СТН диагностируется в случае пика выброса СТГ на фоне стимуляции менее 7 нг/мл, частичный дефицит — при пике выброса СТГ от 7 до 10 нг/мл.

Необходимое условие проведения СТГ-стимулирующих проб — эутиреоидное состояние щитовидной железы. В случае гипотиреоза необходим предварительный курс лечения тиреоидными препаратами в течение 3–4 нед.

Наиболее диагностически значимой константой в выявлении дефицита СТГ у детей являются ИФР, в частности *ИФР-I (соматомедин С)* и *ИФР-II (соматомедин В)*. СТГ-дефицит напрямую связан со сниженным уровнем ИФР-I и ИФР-II в плазме крови.

В диагностике дефицита СТГ у детей высокоинформативным показателем является уровень высокомолекулярного *соматомединсвязывающего белка 3*. Уровень его в плазме крови зависит от секреции ГР и снижен у детей с СТГ-дефицитом.

Важное место в выявлении дефицита СТГ занимает диагностика рецепторной резистентности к СТГ (синдром Ларона). Молекулярная основа данного состояния — патология гена рецептора СТГ. Секреция ГР гипофизом не нарушена, но существует рецепторная резистентность к СТГ.

Клиническая симптоматика синдрома Ларона такая же, как при гипофизарном нанизме, но уровень ГР при проведении стимуляционных тестов значительно повышен, а уровень ИФР крови сильно снижен.

Для диагностики синдрома Ларона используется *ИФР-I-стимулирующий тест*. Этот тест заключается в введении генно-инженерного СТГ (0,033 мг/кг/сут подкожно в течение 4 дней) и определении уровней ИФР-I и ИФР-связывающего белка 3 до первой инъекции СТГ и через день после окончания пробы. У детей с синдромом Ларона отсутствует повышение уровней ИФР-I и ИФР-связывающего белка 3 на фоне стимуляции в отличие от пациентов с гипофизарным нанизмом.

Лечение больных с синдромом Ларона ГР неэффективно. Значительный практический интерес представляет терапия детей с этим синдромом рекомбинантным ИФР-I.

Лечение СТН

С 1985 г. для лечения детей с СТН используются исключительно генно-инженерные препараты ГР человека.

В настоящее время в России прошли клиническую апробацию и разрешены к использованию следующие *рекомбинантные препараты гормона роста человека*: Нордитропин® НордиЛет® 10 мг (Ново Нордиск, Дания), Хуматроп (Лилли Франс, Франция), Генотропин (Пфайзер Хелс АБ, Швеция), Сайзен (Индустрия Фармасьютика Серано С. п. А., Италия), Растан (Фармстандарт, Россия).

При лечении гипофизарного нанизма у детей имеется четкая связь «доза–ростовой эффект», особенно выраженная в первый год лечения.

Рекомендуемая стандартная доза СТГ при терапии классического дефицита СТГ — 0,033 мг/кг на инъекцию ежедневно подкожно в вечернее время 20.00–22.00.

Критерием эффективности терапии является увеличение скорости роста от исходной в несколько раз. Она достигает в первый год лечения, по данным разных авторов, от 8 до 13 см в год. Максимальная скорость роста отмечается в первый год лечения, особенно в первые 3–6 мес, затем имеет место замедление скорости роста от первого ко второму году лечения (при сохранении скорости роста более 5–6 см в год).

Опыт детской клиники ЭНЦ по лечению детей с гипофизарным нанизмом различными генно-инженерными препаратами ГР и зарубежный опыт различных эндокринологических клиник свидетельствует о высокой эффективности заместительной терапии рГРЧ. При рано начатом и регулярном лечении возможно достижение нормальных, генетически запрограммированных границ роста. На рисунке представлен ребенок с пангипопитуитаризмом, достигший роста 180 см, в сравнении с ростом нелеченного взрослого с той же патологией и конечным ростом 124 см.

Помимо увеличения линейного роста, в процессе терапии ГР отмечаются определенные изменения в гормональном, метаболическом, пси-

хическом статусе пациентов. Метаболические эффекты проявляются увеличением мышечной силы, улучшением почечного кровотока, повышением сердечного выброса, увеличением всасываемости кальция в кишечнике и минерализации костей. В крови снижаются уровни β -липопротеидов, увеличиваются в пределах нормы уровни щелочной фосфатазы, фосфора, мочевины, свободных жирных кислот. Повышается жизненный тонус пациентов, значительно улучшается качество жизни.

Лечение ГР не вызывает быстрого прогрессирования костного созревания.

Пациенты с изолированным выпадением соматотропной функции имеют спонтанный пубертат по достижении костным возрастом пубертатных значений.

У детей с пангипопитуитаризмом, помимо лечения ГР, необходима сопутствующая заместительная терапия другими препаратами по показаниям — L-тироксидом, глюкокортикостероидами, адиуретином-SD. При дефиците гонадотропинов назначается терапия половыми гормонами: у девочек по достижении костного возраста 11 лет — этинил-эстрадиол 0,1 мкг/кг per os ежедневно, у мальчиков при костном возрасте 12 лет — препараты тестостерона 50 мг/м² поверхности тела в месяц в/м — в 1-й год лечения, 100 мг/м²/мес — во 2-й год лечения, 155 мг/м² в месяц — в 3-й год лечения.

Лечение ГР проводят до закрытия зон роста или достижения социально-приемлемого роста. Клиническим ориентиром служит скорость роста менее 2 см в год.

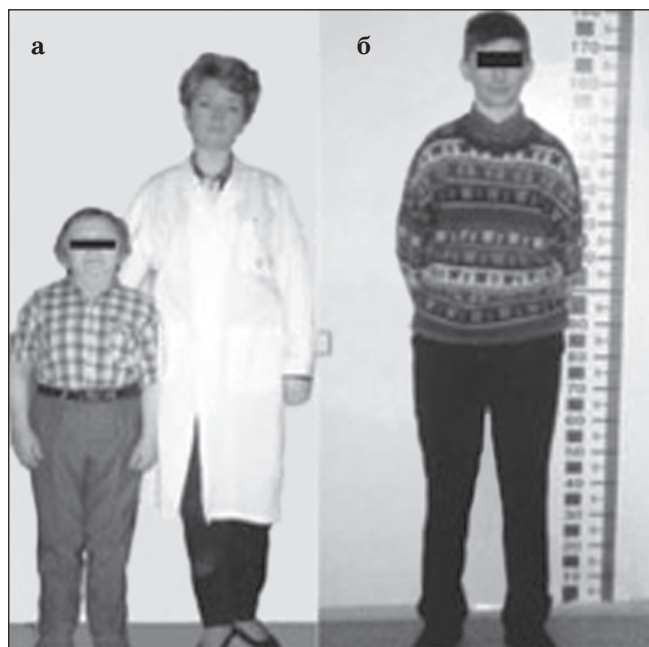


Рисунок. Эффективность лечения гормонами роста пациентов с СТГ-дефицитом.

а — не леченный гормоном роста, 48 лет, рост 124 см;
б — леченный гормоном роста, 22 года, рост 180 см.

ГР синтезируется в течение всей жизни. Для взрослого человека он необходим как анаболический гормон, препятствующий процессам старения, улучшающий сократительную функцию сердца, функцию печени, почек, повышающий минеральную плотность костной ткани, мышечный тонус. Поэтому в настоящее время заместительная терапия ГР при доказанной СТН проводится всю жизнь. После закрытия зон роста ГР применяется в метаболической дозе, которая в 7–10 раз меньше ростстимулирующей и составляет 0,0033 мг/кг/сут.

Первый отечественный опыт использования заместительной терапии при закрытых зонах роста у взрослых с СТН, проведенного в нашей клинике, показал безопасность и высокую метаболическую эффективность такого лечения.

Побочные эффекты лечения ГР

С 1989 г. в ЭНЦ ведется Национальный регистр детей с СТН. Анализ лечения более 3000 пациентов, наблюдающихся в детской клинике ЭНЦ, показал высокую ростстимулирующую эффективность и безопасность применения ГР при данной патологии.

В первые дни лечения возможны отеки век, пастозность голеней, которые проходят в течение 1–2 нед. Это связано с задержкой жидкости. Редко может наблюдаться повышение внутричерепного давления. В этих случаях отменяют ГР на несколько дней, после чего продолжают лечение ГР в половинной дозе, постепенно повышая до терапевтической.

Крайне редко наблюдается, но теоретически возможно в клинической практике нарушение толерантности к углеводам, в связи с чем необходимо мониторировать уровень глюкозы крови каждые 3 мес терапии.

При приобретенной гипофизарной недостаточности вследствие оперативного лечения краниофарингиомы, гамартомы, аденомы гипофиза, облучения головного мозга и др. лечение ГР назначают через 6–12 мес после оперативного вмешательства при отсутствии продолженного роста или рецидива объемного образования. 20-летний опыт лечения таких пациентов продемонстрировал эффективность и безопасность использования ГР при данной форме СТН.

Практически неограниченные возможности создания рекомбинантных препаратов ГР человека расширили потенциальные показания к его применению как у детей, так и у взрослых, не ограничиваясь рамками только классического гипофизарного нанизма.

К настоящему времени имеются данные (как зарубежных исследователей, так и наши собственные) об эффективном лечении ГР детей с внутриутробной задержкой роста, семейной низкорослостью, синдромами Шерешевского–Тернера, Прадера–Вилли, Рассела–Сильвера, анемией Фанкони, болезнью Иценко–Кушинга, гликогенозом, хронической почечной недостаточностью, скелетными дисплазиями, муковисцидозом.