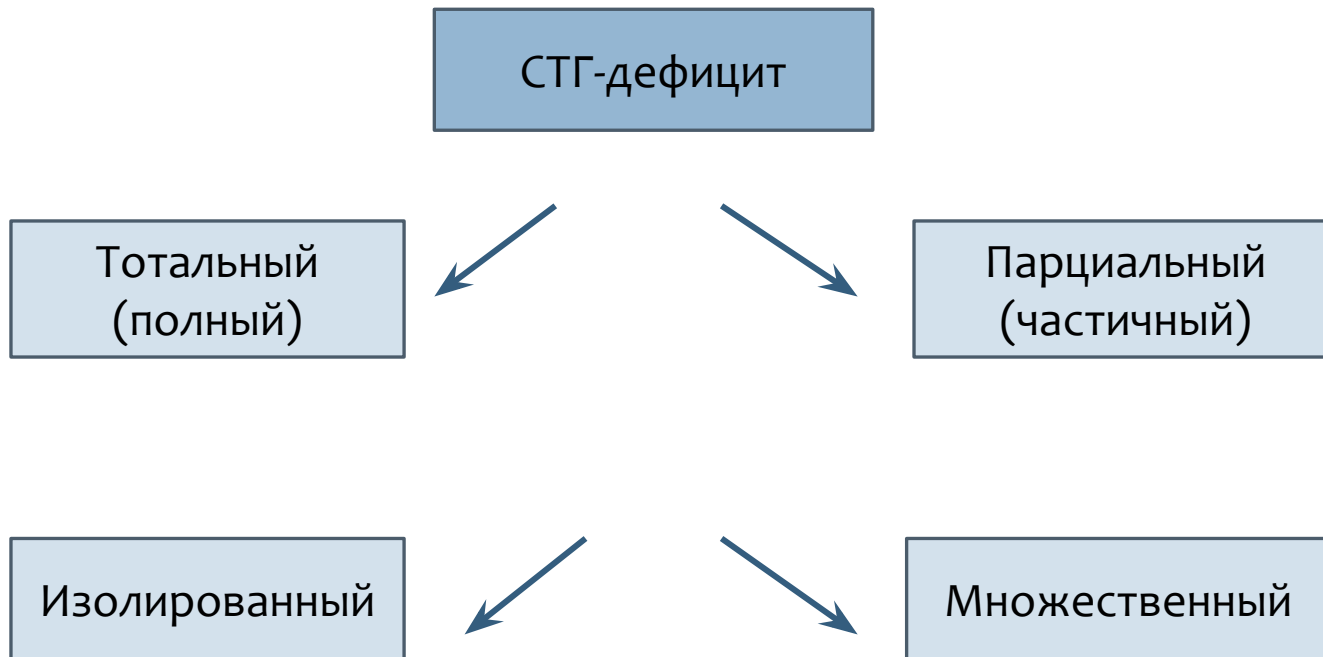


# Соматотропная недостаточность

12.05.2017

# Этиология и патогенез

- Полное или частичное нарушение секреции соматотропного гормона (СТГ) на уровне гипофиза
- Секреция патологического гормона роста
- Снижение уровня ростовых факторов, зависимых от СТГ



**Гипопитуитаризм (ГП)** – отсутствие или снижение функции 2-х или более гипофизарных гормонов.

- Врожденный ГП - патология генов:  
контролирующих продукцию СТГ

- Генов, вовлеченных в формирование гипофиза
- Генов, ответственных за реализацию сигнала ГР-РГ

Может развиваться в результате пренатальной и родовой травмы.

Может являться составной частью «синдромов дефектов среднего мозга»

- Приобретенный ГП

**Синдром СТГ-дефицита** у детей – комплекс патогенетически различных заболеваний, объединенных общей клинической симптоматикой.

Частота от 1:4000 до 1:10000 новорожденных

# Этиология дефицита ГР (Ranke MB. 1999)

## Идиопатический дефицит ГР

- Классическая форма
- Нейросекреторная дисфункция

## Дефицит ГР известного происхождения (органический)

### Врожденный СТГ-дефицит

- Генетические причины
- Патология развития ЦНС
- Комплексный синдром врожденного дефицита ГР (панцитопения Фанкони и др.)
- Пренатальная инфекция
- Синдром бионеактивного ГР
- Функциональный дефицит ГР (патология рецептора к ГР, резистентность к ИРФ и др.)

### Приобретенный СТГ-дефицит

- Опухоли гипоталамо-гипофизарной области
- Опухоли других отделов мозга
- Лечение по поводу опухолей вне головного мозга
- Другие причины
  - ✓ Травма
  - ✓ Инфекции
  - ✓ Гидроцефалия
  - ✓ Гранулематозные болезни и др.

# Врожденная недостаточность ГР

В 5-30 % случаев при наличии родственников первой степени родства с той же патологией (рост < -3 SD)

- \* Раннее начало отставания в росте
- \* Отягощенный семейный анамнез в отношении низкорослости или близкородственный брак
- \* рост < -3 SD от среднего
- \* Крайне низкий ответ СТГ на фоне стимуляционных тестов, включая ГР-РГ
- \* Очень низкие уровни ИРФ-1 и ИРФСБ-3 ( $\leq -2$  SD от среднего для соответствующего возраста и пола)

**Наследственный изолированный дефицит ГР** – 5 заболеваний (дефекты гена ГР или гена рецептора к ГР-рилизинг гормону).

**Наследственный множественный дефицит гормонов аденогипофиза** – мутации генов, кодирующих гипофизарные транскрипционные факторы, участвующие в эмбриогенезе аденогипофиза.

# Приобретенная недостаточность ГР

- \* Наиболее частая причина – опухоли ЦНС  
После лечения опухоли, как правило, проявления гипопитуитаризма нарастают.
- \* Краниофарингиома – опухоль из остатков эпителия кармана Ратке, соединяющего в эмбриональном периоде глотку с гипофизом. 56% среди опухолей хиазмально-селлярной области. СТГ-дефицит в 97% случаев до хирургического лечения, в 100% - после операции.
- \* Более редкие причины – аденома гипофиза, герминома и гамартома.
- \* Облучение головного мозга в дозе 40 Гр и выше практически в 100% вызывает развитие соматотропной недостаточности.
- \* В ряде случаев – в результате химиотерапии.
- \* В большинстве случаев сочетается с дефицитом других тропных гормонов (стадийное выпадение).

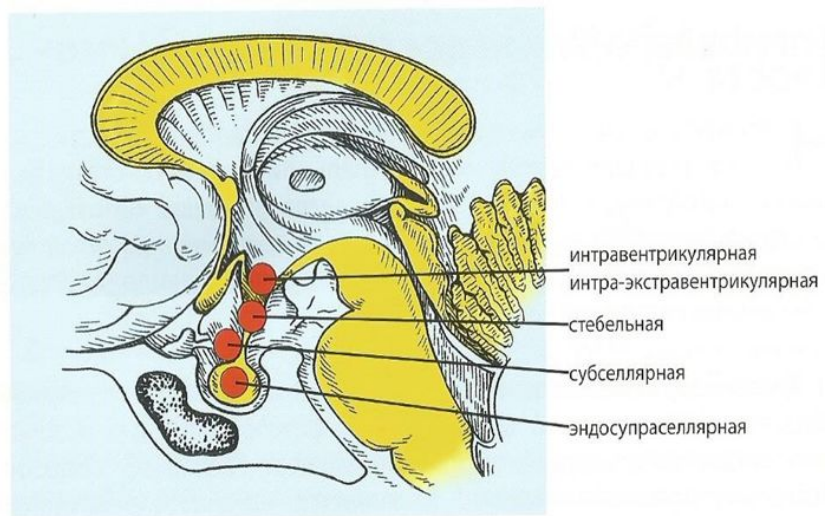


Рисунок 1. Точки исходного роста краниофарингиом

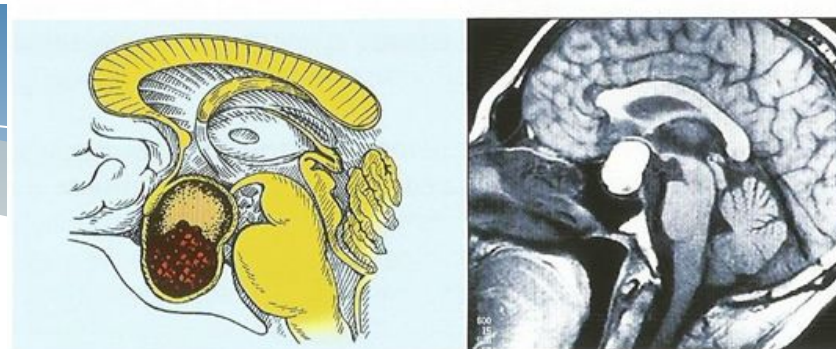


Рисунок 2. Эндосупраселлярная краниофарингиома

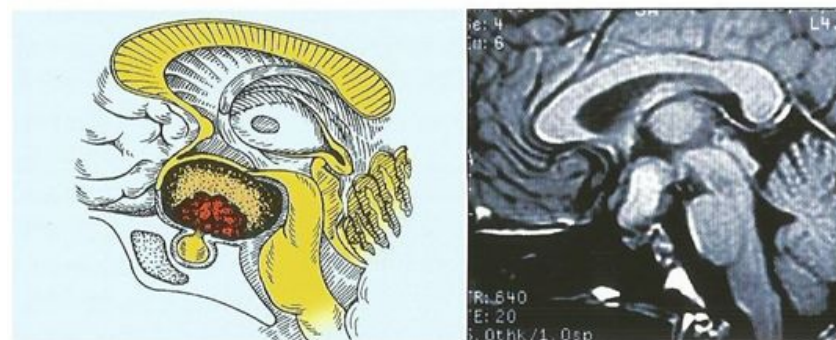


Рисунок 3. Стебельная краниофарингиома

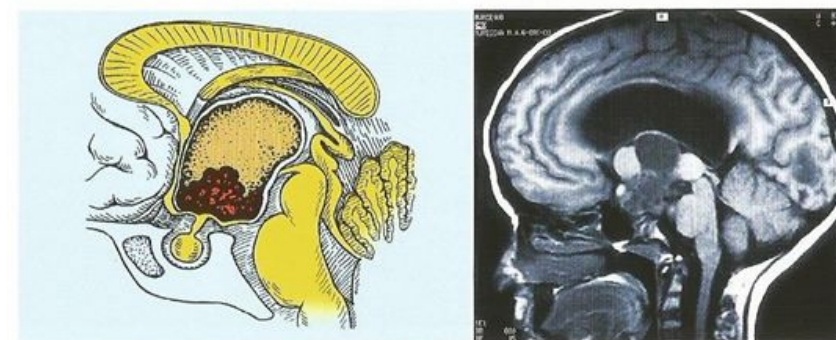


Рисунок 4. Интравентрикулярная краниофарингиома

# Клиническая картина

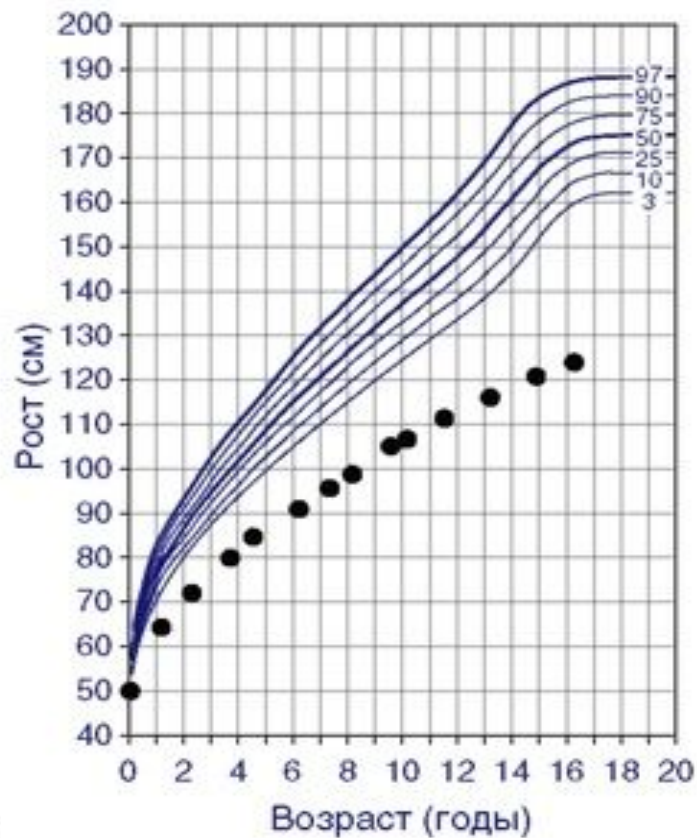
- Постнатальное отставание в росте  
Прогрессирующее замедление роста

**Дефицит роста** – рост ниже 3-й перцентили или ниже 2 стандартных отклонений ( $< -2,0$  SDS) от популяционного среднего для данного хронологического возраста и пола.

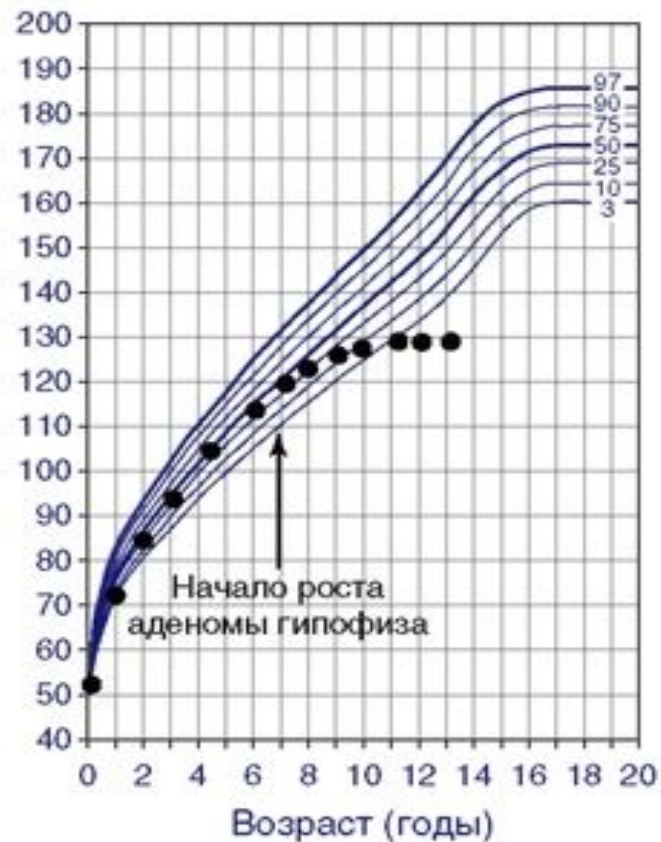
Постнатальный рост детей с СТГ-дефицитом различается в зависимости от этиологии заболевания.

- При СН вследствие генетических дефектов отставание в росте наблюдается уже в первые месяцы жизни.
- Интранатальные повреждения гипоталамо-гипофизарной области манифестируют отставанием в росте с 3-4 лет.
- Приобретенные причины – обычно после 5-7 лет.





а



б

Различные типы кривых роста при врожденном и приобретенном дефиците гормона роста

# Рост

\* В связи с тем, что генетические факторы имеют огромное значение в детерминировании темпов роста и ростового потенциала, для комплексного анализа ростовых данных ребенка крайне важен расчет его целевого роста.

\* Целевой рост (ЦР) рассчитывают по формулам:

ЦР для мальчиков =  $(\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13) / 2 \pm 7 \text{ см};$

ЦР для девочек =  $(\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13) / 2 \pm 7 \text{ см}.$

\* SDS среднего роста родителей (SDS CPP) рассчитывают по формуле:

$\text{SDS CPP} = (\text{SDS роста отца} + \text{SDS роста матери}) / 1,61.$

\* Кривая роста здорового ребенка в большинстве случаев незначительно отличается от перцентили среднего роста родителей. Отклонение от конституционально обусловленной кривой роста свидетельствует о наличии патологического фактора, влияющего на рост.

# Скорость роста

Для оценки: минимум два точных измерений роста с интервалом не менее 6 месяцев.

$$\text{Скорость роста (см/год)} = \frac{\text{Рост 2} - \text{рост 1}}{\text{Хронологический возраст 2} - \text{Хронологический возраст 1}}$$

При СТГ-дефиците скорость роста, как правило, не превышает 4-5 см/год.

При нормальном или незначительно сниженном росте, скорость роста является ключевым показателем патологического процесса.

Скорость роста и SDS скорости роста наиболее информативны у детей допубертатного возраста.

У детей старше 10-11 лет оценка данных показателей может быть сопряжена со значительными погрешностями в связи с быстрой динамикой скорости роста в этом возрасте и разными сроками вступления в пубертат.

# Пропорции тела

Для соматотропной недостаточности характерно пропорциональное телосложение.

Диф. Дз с различными формами скелетных дисплазий

- Измерение соотношения «верхний сегмент/нижний сегмент»
- Окружность головы
- Размах рук (равен росту).

# Фенотипические особенности СТГ-недостаточности (1)

- \*Выраженная низкорослость, рост ниже 3 SD от популяционной средней.
- Рост более чем на 1,5 SD ниже среднего роста родителей
- Рост более чем на 2 SD ниже, а скорость роста более чем на 1 SD ниже (при хронологическом возрасте > 1 года) для данного возраста и пола; при снижении SD роста составляет более 0,5 SD в течение года у ребенка старше 2 лет.
- При отсутствии низкорослости скорость роста за 1 год более чем на 2 SD ниже средней, или скорость роста за 2 года более чем на 1,5 SD ниже средней
- Пропорциональное телосложение
- \*Мелкие черты лица («кукольное лицо») в сочетании с крупным нависающим лбом, за счет недоразвития костей лицевого скелета.
- \* ранние постнатальные симптомы врожденного СТГ-дефицита: гипогликемии натощак, длительная желтуха, неонатальный холестаз.
- Задержка костного созревания

## Фенотипические особенности СТГ-недостаточности (2)

- \* Позднее закрытие БР.
- \* Позднее прорезывание зубов, запоздалая смена зубов.  
Недоразвитие эмали, кариес.
- Истончение кожи
- \* усиленная венозная сеть на волосистой части головы у детей раннего возраста.
- Высокий голос.
- Медленный рост волос, ногтей.
- \* Микропенис у мальчиков.
- \* Задержка спонтанного пубертата при ИДГР
- Симптоматика МДГА
- Как правило, нормальное интеллектуальное развитие



Фенотипические особенности врожденного гипопитуитаризма: преобладание мозгового черепа над лицевым, большой лоб, запавшая переносица



Пациент в возрасте 14,5 лет, рост - 100,8 см, SDS роста--7,74. Диагноз: врожденный гипопитуитаризм (СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз). Костный возраст - 3 года



**Семейный случай врожденной соматотропной недостаточности, мутация PROP 1 гена (ΔGA301/302;Ser107ter)**

(слева направо):

- Пациент И., 5,6 года;  
SDS роста до лечения -2,69.  
МРТ головного мозга: Норма.  
1-й год терапии рГР: +16,0 см.  
(Гипопитуитаризм: СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз);
- Старший брат М., 15,2 лет;  
SDS роста до лечения -2,67.  
МРТ: Гипоплазия аденогипофиза.  
8 лет терапии рГР: +60,0 см.  
(Гипопитуитаризм: СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм).

**Рисунок 17. Семейный случай врожденной соматотропной недостаточности, мутация PROP1 гена (два брата)**





Пациент 26 лет (при первичном обращении)  
Рост 131,1см, SDS роста –6,26  
Диагноз: врожденный дефицит СТГ, вторичный гипотиреоз  
(ТТГ – 0,8мЕд/л, св.Т4 – 2,8пмоль/л)  
Дифференцирование скелета соответствует 10-10,5 годам



Пациент 27 лет  
(через 1 год лечения чГР, Л-тироксин 100мкг/сут)  
Рост 144,6см (+13,5см), SDS роста –4,44  
ТТГ – 0,9мЕд/л, св.Т4 – 17,8пмоль/л  
Дифференцирование скелета соответствует 11 годам

**Рисунок 19. Клинический случай. Пациент с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза до и на фоне заместительной гормональной терапии (пример крайне поздней диагностики гипопитуитаризма)**

# Диагностика

- ◆ Низкий ответ СТГ на фоне стимуляционных тестов.
- ◆ Низкий уровень или нижняя граница нормы ИРФ-1. Нормальный кариотип (46XX у девочек, 46XY у мальчиков). У всех девочек с низкорослостью (рост  $< -2,0$  SDS), **вне зависимости от наличия или отсутствия клинической симптоматики СШТ**, должен быть исследован кариотип.
- ◆ Отставание костного созревания от хронологического возраста на 2-3 года и более.
- ◆ МРТ-особенности.
  - Гипоплазия аденогипофиза, «пустое» турецкое седло, гипоплазия/аплазия гипоталамо-гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза.
  - При синдроме De Morsier: гипоплазия/аплазия хиазмы зрительных нервов, гипоплазия/аплазия прозрачной перегородки и/или мозолистого тела.
  - При дефекте Prop-1 -гена: гиперплазия аденогипофиза.
- ◆ Подтверждение наличия мутации гена, обуславливающего развитие ИДГР или МДГА.

# Развитие скелета кисти у детей

## III.

Эпифизы концевых и средних фаланг (1,5 года)

М - 20-24 года; Ж - 12-15 лет.

Синостозы концевых фаланг

М - 16-16,5 лет; Ж - 13,5-14 лет.

Синостозы средних фаланг

М - 16,5 -17 лет; Ж - 15,5-16 лет.

## X.

Сесамовидная кость

I пястнофалангового сустава

М - 13,5-14 лет; Ж - 11-11,5 лет.

## XI.

Синостозы в II-у пястных костях

М - 16,5-17 лет; Ж - 15,5-16 лет.

## VI.

Многоугольная (трапецивидная)

и ладьевидная кости

М - 5,5-6 лет; Ж - 4-4,5 года.

## V.

Полулунная кость

М - 3,5 года; Ж - 2,5-3 года.

## II.

Дистальный эпифиз лучевой кости (1 год)

М - 10-12 лет; Ж - 8-10 лет.

Синостоз дистального эпифиза

лучевой кости

М - 18-19 лет; Ж - 16,5-17,5 лет.

Эпифизы основных фаланг  
и пястных костей

М - 15-18 мес. Ж - 10-12 мес.

Синостозы основных фаланг

М - 16,5-17 лет. Ж - 14-15 лет.

## I.

Гловчатая и Крючковатая кост

М - 3-4 мес.; Ж - 2-3мес.

## IV.

Треугольная кость (3 года)

М - 3-3,5 года Ж - 2-2,5 года

## IX.

Гороховидная кость (10 лет)

М - 11-12 лет; Ж - 8,5-9 лет.

## VIII.

Шиловидный отросток

локтевой кости (9 лет)

М - 8,5 -10 лет; Ж - 7,5-8 лет.

## VII.

Дистальный эпифиз

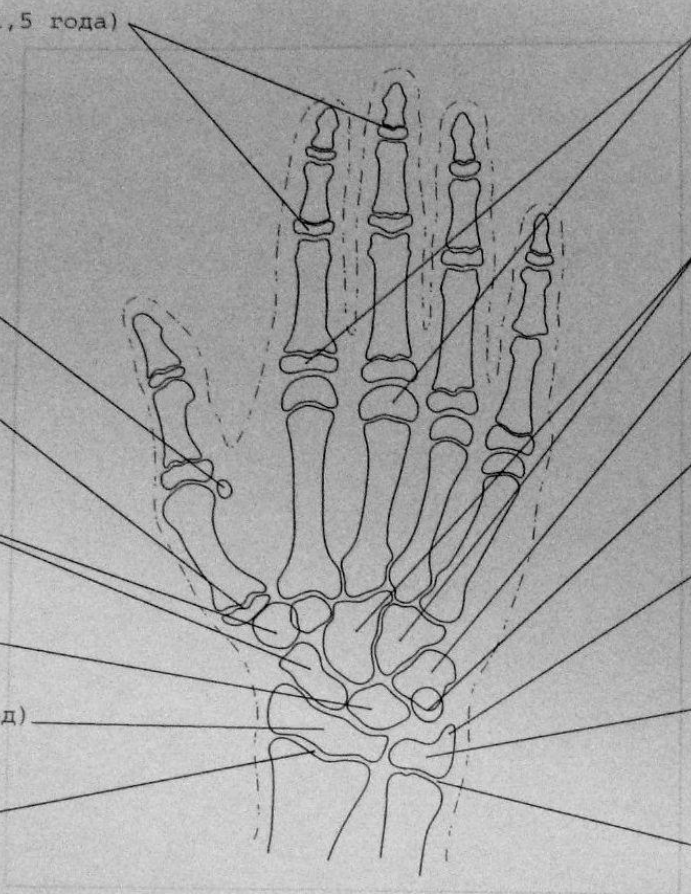
локтевой кости

М - 7-7,5 лет; Ж - 6-6,5 лет.

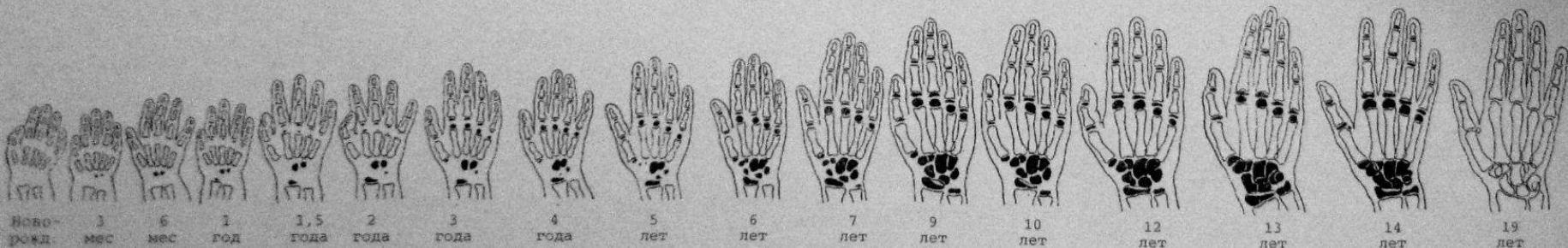
Синостоз дистального эпифиза

локтевой кости

М - 17-19 лет; Ж - 15,5 -16 лет.



(Схема по Karmanoff)



(схема по Schmid, Moll)

# Диагностика

Провокационные тесты основаны на способности фарм. препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами аденогипофиза.

Описано более 30 СТГ-стимуляционных тестов.

Одну пробу проводят:

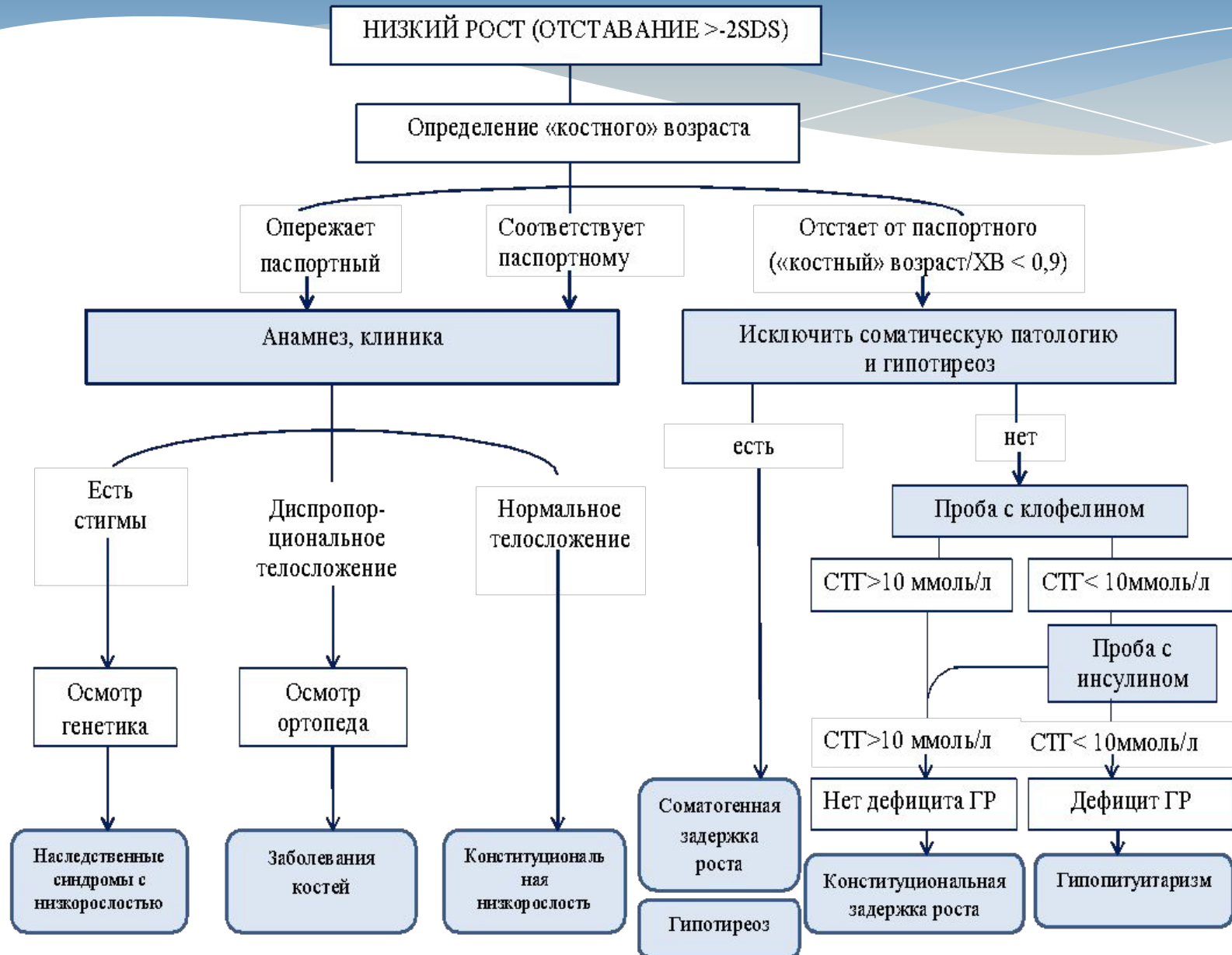
- \* При МДГА (лабораторно подтвержден вт. гипотиреоз, вт. Гипокортицизм).
- \* Имеется специфическая для СТГ-дефицита патология ЦНС (при МРТ-исследовании – гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия воронки гипофиза, эктопия нейрогипофиза).
- \* Облучение пациента в анамнезе.
- \* Наличие у пациента мутации генов, ассоциированных с развитием ИДГР и МДГА.

В качестве первой пробы чаще всего принято проводить пробу с клонидином (клофелином), второй – проба с инсулином или L-ДОПА.

# Интерпретация СТГ – стимуляционных тестов

- \* Максимальная концентрация ГР на стимуляцию менее 10,0 нг/мл – **дефицит СТГ (гипофизарный нанизм).**
- \* Максимальная концентрация СТГ на двух ГР-стимуляционных пробах до 7,0 нг/мл – **тотальный дефицит СТГ.**
- \* Максимальная концентрация СТГ на одной из двух или двух ГР-стимуляционных пробах от 7,0 до 10,0 – **парциальный дефицит СТГ.**
- \* При получении максимальной концентрации ГР на первой пробе более 10 нг/мл, вторая ГР-стимуляционная проба не проводится. **СТГ-недостаточность исключается.**

# Дифференциальный диагноз основных форм задержки роста



# Лечение

- \* Заместительная терапия рекомбинантным ГР из расчета 0,033 мг/ кг/сут ежедневно подкожно в вечернее время.
- \* Соответствующая заместительная гормональная терапия другой имеющейся тропной недостаточности.





до лечения



До начала лечения:

Рост	97,6 см
SDS роста	-5,58
ИФР-1	11,2 мкг/л
SDS ИФР-1	-7,76
ИФРСБ-3	0,61 мг/л
SDS ИФРСБ-3:	-6,94



1 год лечения:

Рост	114,5 см
SDS роста	-3,38
Δ SDS роста	+2,0
ИФР-1	67,4 мкг/л
SDS ИФР-1	-3,27
ИФРСБ-3	1,77 мг/л
SDS ИФРСБ-3:	-2,49

Скорость роста 1-го года лечения +16,9 см/год



1 год лечения

Рисунок 30. Пациентка С., МДГА (СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз)  
 На момент начала лечения: хронологический возраст – 9 лет; костный возраст – 4 года



## ◆ Осложнения во время лечения:

- доброкачественная внутричерепная гипертензия;
- артралгии;
- отеки;
- препубертатная гинекомастия.

## ◆ Осложнения при отсутствии лечения:

- карликовость;
- ожирение;
- гиперхолестеринемия;
- диспротеидемия;
- остеопороз;
- снижение толерантности к физическим нагрузкам;
- уменьшение продолжительности жизни.