

Глава 1

НАРУШЕНИЯ РОСТА У ДЕТЕЙ

Дефицит роста (низкорослость) — рост ниже 3-го перцентиля или ниже двух стандартных отклонений ($< -2,0$ SDS) от популяционной средней для данного хронологического возраста и пола.

Классификация причин низкорослости:

- семейная низкорослость, конституциональная задержка роста и пубертата (на долю первых двух причин приходится около 40% случаев низкорослости);
- гипопитуитаризм (дефицит соматотропного гормона) — 8% наблюдений;
- резистентность к соматотропному гормону (редкие генетические мутации);
- внутриутробная задержка роста (10% случаев);
- остеохондродисплазии (ахондроплазия, гипохондроплазия);
- хромосомные нарушения (синдромы Шерешевского–Тернера, Нунан, Дауна, Прадера–Вилли);
- эндокринные заболевания (гипотиреоз, гипопаратиреоз, гиперкортицизм, преждевременное половое развитие);
- хронические соматические заболевания (врожденные пороки сердца, хроническая почечная недостаточность, целиакия);
- недоедание.

ГИПОПИТУИТАРИЗМ (ДЕФИЦИТ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА)

Раньше **гипопитуитаризм** называли гипофизарным нанизмом. В настоящее время, с введением в клиническую практику высокоактивного генно-инженерного гормона роста — соматотропина, люди с врожденным дефицитом данного гормона достигают нормального роста, поэтому карликовость (нанизм) у них отсутствует, но дефицит соматотропного гормона (СТГ) остается.

Секреция гормона роста (ГР) происходит в передней доле гипофиза. Стимулирует его секрецию соматотропин-рилизинг-гормон, ингибирует — соматостатин. ГР циркулирует в крови в связанном состоянии с белком и кисло-лабильной субстанцией. ГР стимулирует выработку инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в печени. ИФР-1 оказывает непосредственный ростостимулирующий эффект, вызывая рост и созревание костей, мышц, тканей и органов. В процессе эмбрионального развития и созревания гипофиза участвует целый ряд генов, определяющих секрецию и синтез ГР гипофизом.

Дефицит ГР может быть врожденным и приобретенным; полным или частичным. Дефицит СТГ может быть идиопатическим и органическим, семейным и спорадическим, с выявленным или невыявленным генетическим дефектом, изолированным (изолированный СТГ-дефицит) или сочетаться с дефицитом других тропных гормонов аденогипофиза (множественный дефицит гормонов аденогипофиза).

ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА

Типы наследования при наследственном изолированном дефиците СТГ: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и Х-сцепленный. Молекулярной основой множественного дефицита гипофизарных гормонов являются мутации в генах, кодирующих гипофизарные транскрипционные факторы, участвующие в эмбриогенезе аденогипофиза: *POU1F1 (PIT1)*, *PROPI*, *LHX-3*, *LHX-4*, *HESX-1*, *Pitx2*. Для пациентов, имеющих мутации *POU1F1 (PIT1)*, характерен выраженный дефицит СТГ/пролактина, тогда как степень выраженности недостаточности тиреотропного гормона (ТТГ) может варьировать. Наиболее частым из всех известных в настоящее время генетических дефектов, лежащих в основе врожденного гипопитуитаризма, является патология *PROPI*. В отличие от лиц с дефектом *POU1F1 (PIT1)*, пациенты с мутацией *PROPI* имеют сопутствующие гипогонадизм и гипокортицизм. Гипокортицизм развивается постепенно и манифестирует, как правило, не ранее подросткового возраста, чаще на третьем десятилетии жизни, хотя бывают случаи с дебютом в раннем детстве. Около 20% пациентов с мутациями *PROPI* имеют гиперплазию аденогипофиза (при исследовании с помощью магнитно-резонансной томографии) с последующей ее инволюцией в процессе жизни вплоть до пустого турецкого седла. Ранее данную картину гиперплазии аденогипофиза расценивали как опухоле-

вый процесс (краниофарингиому, аденому гипофиза), что приводило порой к оперативным вмешательствам на гипофизе. В настоящее время подобная МРТ-картина у ребенка любого возраста с дефицитом СТГ/пролактина/ТТГ служит показанием к молекулярной диагностике, в первую очередь, для анализа гена *PROPI*.

Патология гена *HESX-1* (*Homeobox gene Expressed in embryonic Stem cells*) описана у детей с гипопитуитаризмом, сочетанным с септооптической дисплазией (синдромом де Морсье). Синдром подразумевает триаду врожденных аномалий среднего мозга, зрительного анализатора и гипофиза:

- гипоплазию зрительных нервов и хиазмы;
- агенезию/гипоплазию прозрачной перегородки и мозолистого тела;
- гипоплазию гипофиза и гипопитуитаризм.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ДЕФИЦИТ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА

Наиболее частая причина **приобретенной недостаточности ГР** — опухоли гипоталамо-гипофизарной области. После лечения таких опухолей (операции, лучевая терапия, химиотерапия) часто развивается гипопитуитаризм. Наиболее частой такой опухолью бывает краниофарингиома из остатков эпителия кармана Ратке. Более редки аденома гипофиза, герминома и гамартома. Соматотрофы крайне чувствительны к облучению, которое применяют для лечения пациентов с медуллобластомой, ретинобластомой, лимфогранулематозом, острым лимфобластным лейкозом. Облучение головного мозга в дозе 40 Гр и выше практически в 100% случаев вызывает развитие соматотропной недостаточности.

Соматотропную недостаточность у детей в ряде случаев наблюдают после общего облучения при пересадке костного мозга, у пациентов, получающих химиотерапию по поводу онкологических заболеваний.

Приобретенная соматотропная недостаточность, вне зависимости от причин ее возникновения, в большинстве случаев сочетается с дефицитом других тропных гормонов, однако «выпадение» гипофизарных гормонов происходит не одновременно, а имеет определенную стадийность. Секретция СТГ страдает в первую очередь, и лишь затем может присоединиться недостаточность тирео-, гонадо- и кортикотрофов. Гораздо реже развивается несахарный диабет.

Клиническая картина

Основные клинические черты соматотропной недостаточности (рис. 1.1):

- постнатальное отставание в росте, т. е. рост более чем на 2 SDS ниже популяционной средней для данного хронологического возраста и пола;
- прогрессирующее замедление роста;
- пропорциональное телосложение: размах рук равен росту, окружность головы соответствует росту, коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент» не превышает нормальных значений.



Рис. 1.1. Пациентки с гипофизарным нанизмом по сравнению со здоровой сверстницей 12 лет