

## АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616.433.9

DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.13

*І.В. Ластівка, М.О. Ризничук,  
Л.Ю. Хлунівська, А.Б. Мигалчан*

ГЕНЕТИЧНІ ФОРМИ НЕДОСТАТНОСТІ  
СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНУ,  
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ  
ТА ДІАГНОСТИКИ

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»  
(м. Чернівці, Україна)

### Резюме

У статті розглянуті генетичні форми недостатності гормону росту в дітей. Аналіз генів, дефекти яких можуть призводити до вираженої затримки росту, зумовленої соматотропною недостатністю або синдромальними порушеннями, є актуальним не тільки для вдосконалення діагностики, але і для вибору адекватної терапії та прогнозування кінцевого зросту. Вибір аналізованого гена визначається сукупністю клінічних даних і особливостями гормональної секреції.

Обговорюється як первинна недостатність ІФР-1 (порушення синтезу і секреції ГР (нейросекреторна дисфункція), біологічно неактивний ГР (мутація гена GH1), часткова (парціальна) нечутливість до ГР в результаті дефекту його рецептора (мутації гена GHR).

У статті дані принципи діагностичного пошуку при генетичних формах недостатності ГР, проаналізовані молекулярно-генетичні дефекти генів системи ростової вісі гормон росту - інсуліноподібний ростовий фактор 1.

**Ключові слова:** генетичні форми недостатності гормону росту; молекулярно-генетична діагностика; гормон росту; інсуліноподібний фактор росту 1.

Серед всіх гормонів, що відповідають за зріст дитини, ключовими є гормон росту і тканинні ростові фактори, головним чином, інсуліноподібний фактор росту.

Гормон росту – одноланцюговий поліпептид з двома поперечними дисульфідними зв'язками між цистеїнових групами, який секретується в клітинах передньої долі аденогіпофізу. Ген, відповідальний за синтез ГР (GR1), локалізований на довгому плечі 17-ї хромосоми (17q 22-24). Найбільш активною формою ГР є 22К-ГР з молекулярною масою 21500 дальтон, що складається з 191 амінокислоти. На частку цієї форми припадає до 95% загальної кількості ГР. Форма 20К, що включає 176 амінокислот і має молекулярну масу 20 тис. дальтон, володіє значно меншою активністю. Фізіологічна роль інших форм ГР незначна [1,2].

Біологічні ефекти ГР досить різноманітні. У дітей і підлітків основним ефектом є стимуляція поздовжнього (лінійного) росту трубчастих і в меншій мірі губчастих кісток. Показано, що ГР здатний стимулювати ріст кісткової тканини без паралельної активації ІФР-1 у печінці, проте не виключається і можлива роль ІФР-1, який утворюється безпосередньо в ділянці епіфізарної ростової пластинки (O.G.P. Isaksson, 1982). Крім того, існує гіпотеза так званого подвійного ефекту гормону росту (H. Green і співавт., 1985), згідно з якою ГР спочатку ініціює диференціювання різних клітин-попередників сполучної тканини, після чого ІФР-1 впливає на ріст клону цих клітин.

Крім прискорення поздовжнього росту кісток, ГР бере участь в системі регуляції метаболізму кісткової тканини. ГР впливає на білковий, вуглеводний, жировий обміни і водно-електролітний баланс; володіє анаболічною дією, посилює синтез білка, не впливаючи на протеоліз, збільшує число клітин в м'язовій тканині, сприяє затримці азоту в організмі; має виражену ліполітичну дію, підвищуючи число адипоцитів, але в той же час має ряд ефектів, спрямованих на зменшення розмірів зрілих адипоцитів,

що, в кінцевому підсумку, призводить до зниження загального обсягу жирової тканини [3,4].

Генетично зумовлені форми дефіциту СТГ можна поділити на: автосомно-рецесивні, автосомно-домінантні та зчеплені з Х-хромосомою. До автосомно-рецесивних форм відносять – тип ІА: делеція гену СТГ, тип ІБ, карликовість Коварські та нанізм Ларона. Тип ІІ – це автосомно домінуюча форма дефіциту СТГ. Х-зчеплений рецесивний тип – це тип ІІІ.

### Автосомно-рецесивні форми дефіциту СТГ

Тип ІА. (Син.: ізольований дефіцит гормону росту, примордіальний нанізм, гіпофізарний нанізм І) (OMIM 262400)

Уперше ця форма недостатності СТГ описана Іллігом у 1970 році.

Виникає внаслідок мутації в гені гормону росту GH1 (MIM 139250), який розташований на 17q23.3. Делеції рамки зчитування, і нонсенс мутації призводять до відсутності ГР із тяжкою карликовістю; при введенні екзогенного гормону росту у пацієнтів часто утворюються антитіла до ГР [5,6].

Клінічно проявляється пропорційною низькорослістю із зниженням швидкості зросту, що є провідною ознакою захворювання [7,8]. Затримка кісткового віку і відсутність кісткових дисплазій та хронічних захворювань є додатковими критеріями. При народженні діти мають малий зріст та вагу. Деякі з них можуть мати мікропеніс або гіпоглікемію натще. Кістковий вік відповідає висоті зросту. Серед інших симптомів може бути ожиріння, високий тонкий голос, затримку статевого дозрівання. Фертильність не порушена. Шкіра дорослих буде тонка із зморшками, подібна до синдрому передчасного старіння. Може бути супутня недостатність інших гормонів гіпофізу.

Тип ІБ. (OMIM 612781). Ця генетична форма викликана мутацією в гені GH1 (MIM 139250), який розташований на 17q23.3, або в гені GHRHR (MIM

139191), що розташований на 7p14.3. При цих мутаціях виявляються низькі рівні СТГ, тому затримка росту не така серйозна, як при типі IA. Пацієнти добре реагують на введення екзогенного СТГ [9,10].

Уперше цю генетичну форму описали Wajnrajch і ін. у 1996 році. Клінічно характеризується нанізмом, наявністю ожиріння. При проведенні тестів із стимулюванням гормону росту, його кількість не зростає. При введенні екзогенного СТГ спостерігалася позитивна відповідь на лікування, антитіла до останнього не вироблялися [11].

#### **Карликовість Коварскі (OMIM 262650)**

Викликана мутацією в гені гормону росту GH1 (MIM 139250) на хромосомі 17q23.3.

Даний синдром пов'язаний з виділенням біоактивного гормону росту, характеризується клінічно нормальною або дещо підвищеною секрецією СТГ, патологічно низьким ІПФР 1 та позитивною відповіддю на введення екзогенного гормону росту (Бессон і ін., 2005). Незвичність структури ГР підтверджується підвищенням вмісту ди- та тетрамерів гормону в крові до 60-90% при нормі 14-39%, а також зниження їх перетворення у мономери.

Уперше описаний Коварским і ін. у 1978 р. Для цієї форми низькорослості характерні усі ознаки гіпофізарного нанізму. Особливістю цієї форми є нормальний рівень або дещо підвищений СТГ, зниження ІПФР 1 у крові. При проведенні стимуляційної проби рівень ІПФР -1 зростає.

#### **Нанізм Ларона (OMIM 262500)**

Ця форма ще називається синдромом нечутливості до гормону росту, викликається гомозиготними або гетерозиготними мутаціями в гені рецептора гормону росту GHR (MIM 600946) на хромосомі 5p13-p12.

Причиною захворювання є недостатність або відсутність рецепторів до гормону росту в печінці та інших периферичних тканинах при одночасному низькому (або відсутності) рівні СТГ-зв'язувального білка в сироватці крові, внаслідок чого екзогенне введення СТГ цим хворим не відновлює мінімальний синтез ІФР [12].

Провідна ознака даного порушення – нанізм. Серед інших симптомів можна виділити широкий виступаючий лоб, блакитні склери, м'язову слабкість, гіпоглікемію, затримку статевого розвитку, вкорочення кінцівок, а також ожиріння.

Синдром Ларона є досить рідкісним порушенням. При цьому діагностичні новонароджені діти, як правило, мають середньостатистичні показники зросту і ваги, проте, надалі їх фізичний розвиток різко сповільнюється [12].

#### **Література**

1. Bozzola E, Lauriola S, Messina MF, 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;62(3):141-2.
2. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch. Dis. Child.* 2016;101:96-100.
3. Savage MO, Attie KM, David A, et al. Endocrine assessment, molecular characterization and treatment of growth hormone insensitivity disorders. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006;2(7):395-07.
4. Camacho HC, 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;60(2):15-6.
5. Rakover Y, Lavi I, Masalah R, et al. Comparison between four immunoassays for growth hormone (GH) measurement as guides to clinical decisions following GH provocative tests. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000;13:637-3.
6. Rosenbloom A.L., Guevara-Aguirre J. Controversy in clinical endocrinology: reclassification of insulin-like growth factor I production and action disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(11):4232-4.
7. Phillips JA, Cogan JD. Genetic basis of endocrine disease 6: molecular basis of familial human growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1994;78:11-6.
8. Shulman DI, Root AW, Diamond FB, et al. Effects of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003;88:4095-9. doi:10.1210/

Психомоторний розвиток не страждає, диспропорції не спостерігається, кістковий вік відстає від хронологічного. Клініка часткової резистентності до ГР менш виражена. У крові виявляють різко підвищений рівень СТГ і надзвичайно низькі рівні ІФР-1 і ІФР-СБЗ, які не підвищуються при проведенні стимуляційних проб..

Лікування проводиться уведенням ІПФР 1.

#### **Автосомно-домінантна форма дефіциту СТГ**

Тип II (OMIM 173100).

Уперше описано Філіпсом і Коганом у 1994 році.

Ця форма викликана міссенс мутаціями в гені GH1 на хромосомі 17q23.3. Клінічна тяжкість IGHD II є змінною величиною між родовами. Один з батьків страждає на дану патологію. Ступінь затримки росту в дітей та батьків різний. Хворі реагують збільшенням швидкості росту на лікування соматотропіном. Антитіла до екзогенного СТГ не виробляються [13].

У крові відмічається зниження рівня СТГ.

#### **X-зчеплена рецесивна форма недостатності СТГ**

Тип III (OMIM 307200) (син.: дефіцит СТГ з гіпогаммаглобулінемією, синдром Флейшера)

Виникає внаслідок мутації в гені ВТК (MIM 300300) на хромосомі Xq22.1. Ген ВТК також є ключовим у регуляції розвитку В-клітин, тому при його мутаціях виникає імунodefіцит.

Клінічно проявляється нанізмом, затримкою статевого дозрівання. Виникають часті запальні захворювання дихальної системи, виявляється гіпогаммаглобулінемія, зниження кількості В-лімфоцитів [14].

Рівень ГР у крові знижений, при проведенні стимуляційного тесту виявляється частковий дефіцит ГР. Виявляється знижений вміст ІПФР 1, ІПФР 3БЗ, підвищений рівень пролактину. Рівень інсуліну в нормі [35].

#### **Висновок**

Клінічна картина рідкісних форм ізольованого дефіциту гормону росту дуже варіабельна, що ускладнює діагностику. Незважаючи на це, характерна клінічна і лабораторна симптоматика дає підставу для проведення молекулярно-генетичного дослідження і підтвердження передбачуваного діагнозу. Після встановлення молекулярного дефекту, причина низькорослості стає зрозумілою. Однак у зв'язку з високою вартістю і низьким відсотком ідентифікації генетичних поломок, даний метод можна використовувати лише в окремих випадках.

jc.2003-030030.

9. Hernández LM, Lee PD, Camacho-Hübner C. Isolated growth hormone deficiency. Pituitary. 2007;10(4):351-357. doi:10.1007/s11102-007-0073-3.

10. Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. J. Med. Genet. 2003;40:913-917.

11. Woods K. Genetic defects of the growth-hormone-IGF axis associated with growth hormone insensitivity. Endocr. Dev. 2007;11: 6-15. doi: 10.1159/0000111053.

12. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004;89(3):1031-44.

13. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. N. Engl. J. Med. 1996;335:1363-7.

14. Conley ME, Burks AW, Herrod HG, Puck JM. Molecular analysis of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. J. Pediatr. 1991;119:392-7.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ

*И.В. Ластівка, М.О. Ризничук,  
Л.Ю. Хлуновська, А.Б.Мигалчан*

Высшее государственное учебное заведение  
Украины «Буковинский государственный  
медицинский университет»  
(г. Черновцы, Украина)

**Резюме.** В статье рассмотрены генетические формы недостаточности гормона роста у детей. Анализ генов, дефекты которых могут приводить к выраженной задержке роста, обусловленной соматотропной недостаточностью или синдромальными нарушениями, является актуальным не только для совершенствования диагностики, но и для выбора адекватной терапии и прогнозирования конечного роста. Выбор рассматриваемого гена определяется совокупностью клинических данных и особенностями гормональной секреции.

Обсуждается первичная недостаточность ИФР-1 (нарушение синтеза и секреции ГР (нейросекреторная дисфункция), биологически неактивный ГР (мутация гена GH1), частичная (парциальная) нечувствительность к ГР в результате дефекта его рецептора (мутации гена GHR).

В статье показаны принципы диагностического поиска при генетических формах недостаточности ГР, проанализированы молекулярно-генетические дефекты генов системы ростовой оси гормон роста - инсулиноподобный ростовой фактор 1.

**Ключевые слова:** генетические формы недостаточности гормона роста; молекулярно-генетическая диагностика; гормон роста; инсулиноподобный фактор роста 1.

#### Контактна інформація:

**Ластівка Ірина Володимирівна** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

**Контактна адреса:** Театральна площа, 2, м.Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +38(095) 8137357.

**e-mail:** lastivka\_irina@mail.ru

**ORCID:** orcid.org/0000-0002-9088-1301

**Researcher ID (Web of Science):**

C-8357-2017

#### Контактная информация:

**Ластівка Ірина Владимировна** - кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и медицинской генетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

**Контактный адрес:** Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002, Украина.

**Контактный телефон:**

+38 (095) 8137357.

**e-mail:** lastivka\_irina@mail.ru

**ORCID:** orcid.org/0000-0002-9088-1301

**Researcher ID (Web of Science):**

C-8357-2017

### GENETIC FORMS OF GROWTH HORMONE INSUFFICIENCY, PECULIARITIES OF CLINIC AND DIAGNOSTIC

*I.V. Lastivka, M.O. Ryznychuk,  
L.Yu. Khlunovska, A.B.Myhalchan*

Higher State Educational  
Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical  
University»  
(Chernivtsi, Ukraine)

**Summary.** The article considers genetic forms of growth hormone insufficiency in children. Analysis of genes, defects of which can lead to severe growth retardation due to somatotrophic insufficiency or syndromal disorders, is important not only to improve the diagnosis, but also for choosing of adequate therapy and prediction of final height. Choice of analyzed gene is determined by a combination of clinical data and features of hormone secretion.

Are discussed primary IGF-1 deficiency (disturbance of synthesis and secretion of growth hormone (neurosecretory dysfunction), biologically inactive growth hormone (GH1 gene mutation), and partial insensitivity to growth hormone as a result of its receptor defects (GHR gene mutations).

The article details the principles of diagnostic search in the genetic forms of growth hormone insufficiency, was analyzed molecular-genetic defects in genes of the growth axis system: growth hormone - insulin-like growth factor 1.

**Key words:** genetic forms of growth hormone insufficiency; molecular-genetic diagnosis; growth hormone; insulin-like growth factor 1.

#### Contact Information:

**Lastivka Irina** - PhD, associate professor, assistant professor of pediatrics and medical genetics of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

**Contact address:** Theatre Square, 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

**Phone:** +38 (095) 8137357.

**e-mail:** lastivka\_irina@mail.ru

**ORCID:** orcid.org/0000-0002-9088-1301

**Researcher ID (Web of Science):**

C-8357-2017