

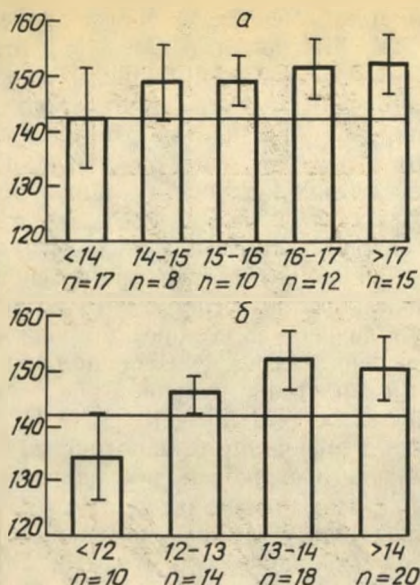


Рис. 2. Сопоставление текущего роста и хронологического возраста (а) и текущего роста и костного возраста (б) у больных с синдромом Тернера, получавших лечение в течение 4—7 лет. Значения представлены как средние $\pm$ SD, горизонтальные линии — средние данные для контрольной популяции, использованные А. Lyon и соавт. [10].

По оси ординат — рост (в см); по оси абсцисс — хронологический возраст (в годах, а), костный возраст (в годах, б).

настоящему моменту терапия была завершена, что позволило нам дать предварительную оценку ее влияния на конечный рост. Следует отметить, однако, что эти результаты могут не полностью отражать действительность, так как можно предположить, что у тех больных, у которых лечение было завершено, ростстимулирующий эффект был максимален. С другой стороны, расчетный конечный рост для этой группы больных составлял 143,8 см, что не отличалось от среднего расчетного показателя для всех 62 пациентов. Кроме то-

го, вполне вероятно, что у некоторых наших пациенток рост может увеличиться еще на несколько сантиметров в течение последующих лет, так как у многих из них еще не были закрыты зоны роста.

Таким образом, на основании имеющихся к настоящему времени данных представляется вполне логичным вывод о том, что лечение ГР, применяемым как в качестве единственного терапевтического средства, так и в комбинации с оксандролоном, приводит к ускорению темпов роста в течение первых 5—6 лет терапии и увеличению конечного роста. Вне сомнения, конечный рост не менее 150 см является вполне реальной целью ростстимулирующей терапии у больных с синдромом Тернера. К положительным эффектам такой терапии следует также отнести нормализацию темпов физического развития в периоде детства и возможность начать заместительное лечение эстрогенами в более физиологичные сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palmer C. G., Reichmann A. // Hum. Genet.— 1976.— Vol. 35.— P. 35—49.
2. Park E., Bailey J. D., Cowell C. A. // Pediat. Res.— 1983.— Vol. 17.— P. 1—7.
3. Rosenfeld R. G., Hintz R. L., Johanson A. J. et al. // J. Pediat.— 1986.— Vol. 109.— P. 936—943.
4. Rosenfeld R. G., Hintz R. L., Johanson A. J. et al. // Ibid.— 1988.— Vol. 113.— P. 393—400.
5. Rosenfeld R. G., Frane J., Attie K. M. et al. // Ibid.— 1992.
6. Vanderschueren-Lodeweyckx M., Massa G., Maes M. et al. // J. clin. Endocr.— 1990.— Vol. 70.— P. 122—126.
7. Rongen-Westerlaken C., Wit J. M., Drop S. L. S. et al. // Arch. Dis. Child.— 1988.— Vol. 63.— P. 1211—1217.
8. Takano K., Hizuka N., Shizume K. // Acta paediat. scand.— 1986.— Suppl. 325.— P. 58—63.
9. Turner Syndrome and Growth Promoting Therapies / Eds M. B. Ranke, R. G. Rosenfeld.— Amsterdam, 1991.
10. Lyon A. L., Preece M. A., Grant D. B. // Arch. Dis. Child.— 1985.— Vol. 60.— P. 932—935.
11. Nilsson K. O. // Acta paediat. scand.— 1989.— Suppl. 356.— P. 160.
12. Massa G., Vanderschueren-Lodeweyckx M., Craen M. et al. // Eur. J. Pediat.— 1991.— Vol. 150.— P. 460—463.

© А. РОЗЕНБЛУМ, 1994

УДК 616.432-008.64:577.175.322]-07

А. Розенблум

ХРОНИКА ИЗУЧЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ К ГОРМОНУ РОСТА (СИНДРОМ ЛАРОНА)¹

Отделение педиатрии Медицинского колледжа Университета Флориды, Гейнсвилл, США

Этиология синдромов нечувствительности к гормону роста (ГР) представлена различными факторами, одним из которых является недостаточность рецепторов к гормону роста (НРГР). В настоящее время принято не употреблять ранее применявшиеся термины — «карлик» и «карликовость», поэтому для обозначения недостаточности рецепторов к ГР рекомендуется употреблять эпонимическое название «синдром Ларона».

¹ Сообщено на XIII Международном симпозиуме по проблемам роста, проводимом фирмой «Кабн Фармация» (Гаага, Нидерланды, апрель 1992 г.).

Клинические исследования

В своей статье «Генетический гипопизарный нанизм с высокой концентрацией в крови ГР — скрывается ли под этим заглавием новое врожденное нарушение метаболизма?», Z. Laqon и соавт. [3] описали трех детей сибсов с гипогликемией и другими клиническими и лабораторными признаками недостаточности ГР, но с очень высокой концентрацией иммунореактивного ГР в сыворотке крови. Эти дети были йеменскими евреями, дедушка и бабушка которых являлись двоюродными братом и сестрой. В 1968 г. иссле-

дователи из Израиля сообщили о 20 больных с высокой степенью родства, наследовавших заболевание по аутосомно-рецессивному типу. Это заболевание встречалось только у евреев, проживающих на Ближнем Востоке [4]. В том же году появилось сообщение о лечении ГР 22 больных из 14 семей, лечение сопровождалось заметной мобилизацией свободных жирных кислот, ретенцией азота и улучшением роста больных. У взрослых и подростков выявили нормальное содержание ГР. Предполагалось наличие у некоторых родителей гетерозиготных эффектов, таких, как патологически низкий рост либо повышенный уровень ГР [5]. Т. Merimee и соавт. в 1968 г. описали первого больного, проживающего не на территории Израиля. Им оказался мужчина 30 лет, у которого отсутствовал метаболический ответ на экзогенный ГР [6]. Предположили, что дефект может находиться в области периферических рецепторов для ГР.

В 1969 г. W. Daughaday и соавт. сообщили о нарушенной активации ГР сульфатурующего фактора у 6 больных с синдромом Ларона из Израиля [7]. В 1971 г. появилось сообщение еще о двух больных, также являвшихся жителями Израиля, это были сибсы арабского происхождения, проживающие в области с высокой частотой родственных браков. У этих пациентов не смогли выявить ни коротких, ни долговременных метаболических ответов на экзогенный ГР [8]. В том же году Z. Laron и соавт. вновь выявили у этих больных типичный, но менее выраженный по сравнению с больными с недостаточностью ГР метаболический ответ на экзогенный ГР и продемонстрировали отсутствие реакции сульфатурующего фактора на ГР.

Биохимические исследования

В 1973 г. было показано, что уровень сывороточного ГР у больных с синдромом Ларона не отличается от нормального. R. Bala и J. Beck описали нормальную картину, полученную при фракционировании ГР от двух больных из Канады [10], однако в ней отсутствовал пик связанного ГР. В то же время считали, что связанная фракция представляет незначительный артефакт [11]. Нормальное связывание ГР с различными антителами, используемыми для радиоиммунологического анализа ГР, также было продемонстрировано у 22 больных [12]. В дальнейших исследованиях L. Jacobs и соавт. показали, что ГР от 7 больных с синдромом Ларона функционировал нормально при проведении радиорецепторного анализа, что подтверждало предположение о наличии дефекта на рецепторном уровне [13].

D. Golde и соавт. показали неспособность ГР активировать эритроидные клетки-предшественники, выделенные из периферической крови 2 больных, что указывало на генерализованную нечувствительность клеток к ГР [14]. В 1984 г. было показано, что гепатоциты, полученные при биопсии печени у 2 больных, не связывали радиоактивный ГР, тогда как контрольные клетки печени, полученные от доноров почек ($n=6$), имели 7,9—24 % связывания радиоактивного лиганда [15]. Эти данные явились первым прямым

доказательством недостаточности рецепторов. В 1987 г. M. Geffner и соавт. [16], обследуя тех же больных, что и D. Golde и соавт. [14] за 7 лет до этого момента, обнаружили, что у трансформированных Т-клеток отсутствовал митогенный ответ на ГР, но он появлялся при воздействии на них инсулиноподобным ростовым фактором I (ИРФ-I).

S. Ymer и A. Herrington в 1985 г. [17] впервые продемонстрировали сходство между специфическим ГР-связывающим белком (ГРСБ) молока кроличьего) в сыворотке крови и ГРСБ цитозоля печени. Через 2 года появились два сообщения, свидетельствующие об отсутствии ГРСБ у больных с НРГР [18, 19]. В том же 1987 г. после пурфикации сывороточного ГРСБ и расшифровки его белковой последовательности стало ясно, что по структуре он идентичен экстрацеллюлярному гормонсвязывающему домену мембраносвязанного рецептора к ГР [20]. В 1990 г. появилось сообщение о значительной концентрации больных с НРГР в изолированной европеоидной популяции, проживающей в одной из провинций Южного Эквадора и характеризующейся малым числом больных мужчин [21]. В последующем было описано нормальное половое распределение [2] в группе больных из клинически и биохимически сходной популяции, проживающей в соседней провинции. Наряду с низким уровнем ИРФ-I в этой популяции выявили значительно сниженный уровень ИРФ-II и ИРФ-связывающего белка-3 (ИРФСБ-3), явную активацию синтеза ИРФ и ИРФСБ-3 у подростков и отсутствие изменений содержания ГРСБ в зависимости от возраста. Особенно необходимо отметить обнаружение ГРСБ (вплоть до 30 % от нормального уровня), определенного методом гель-фильтрации, а в поздних работах с помощью лиганд-иммунофункционального анализа [21—23]. В связи с обнаружением умеренно сниженного либо нормального уровня ГРСБ при синдроме Ларона возникает вопрос о взаимоотношении между циркулирующим ГРСБ и функционированием рецептора [24,25].

Идентификация молекулярного дефекта

Характеристика D. Leung и соавт. [20] гена рецептора к ГР привела к попыткам определения специфического молекулярного дефекта при НРГР; было обнаружено, что несмотря на редкость этого заболевания, оно отличается генетической гетерогенностью. Даже внутри клинически сходной и приблизительно гомогенной в расовом отношении популяции в Израиле только у 2 из 9 первоначально обследованных больных была обнаружена делеция экзонов 3, 5 и 6 [26]. Совершенно иного рода нарушение, а именно замена единичного нуклеотида в экстрацеллюлярном домене гена рецептора к ГР, была обнаружена в одной из двух проживающих в Средиземноморье семей [27]. В дальнейших исследованиях была выявлена повторяющаяся абсурдная мутация гена рецептора к ГР, приводящая к делеции связывающего домена у 3 из 6 обследованных больных [28]. Отдельный дефект, а именно: мутация 180 кодона в экзоне 6 рецептора к ГР, обуславливающая изменение области

сплайсинга и делеции 8 аминокислот из молекулы рецептора, был обнаружен у всех, кроме одного, 37 больных из Эквадора [29]. Взаимосвязь ГРСБ, измеряемого хроматографическим методом или лигандным иммунофункциональным анализом, и функциональной активности клеточной поверхности изучалась в дальнейшем S. Bass и соавт. [30]. Авторы показали, что синтетический мутант с замещенным единичным нуклеотидом, описанный S. Amselem и соавт. [27], нормальным образом связывал ГР при введении его в *Escherichia coli*. Мутантный рецептор был, однако, неактивен в клетках эукариотов [31]. Полученные недавно данные о связывании ГР с рецепторами клеточной поверхности показывают, что одна молекула ГР взаимодействует с двумя рецепторными молекулами, это указывает на существующие различия в связывании ГР в циркуляторном русле и функционировании рецепторов к ГР [32].

Перспективы лечения

Клонирование гена человеческого ИРФ-1 в 1983 г. [33] и последующая разработка рекомбинантной технологии по производству ИРФ-1 в терапевтических количествах стали исторически важными событиями для больных [34]. Возможность лечения не только является единственной надеждой 60 больных детей с синдромом Ларона, выявленных во всем мире, но также может иметь большое значение для коррекции нарушений в организме и остеопороза, характерных изменений у взрослых с этим заболеванием [35].

Отдельные даты из истории изучения НРГР (синдрома Ларона)

1966 г.

— Первые три пациента — йеменитские израильские сибсы; дети с высоким уровнем ГР [3]

1968 г.

— 20 больных, близкие родственники, евреи с Ближнего Востока, аутосомно-рецессивный путь наследования [4]

— Ответ на экзогенный ГР; нормальный уровень ГР у подростков и взрослых [5]

— Первый больной за пределами территории Израиля; нет ответа на экзогенный ГР [6]

1969 г.

— Отсутствие активации сульфировующего фактора ГР у 6 детей [7]

1971 г.

— Сибсы арабского происхождения; отсутствие короткого и долговременного эффектов на экзогенный ГР [8]

— Более низкий метаболический ответ на ГР по сравнению с недостаточностью ГР; нет повышения уровня сульфировующего фактора [9]

1973 г.

— Нормальное фракционирование ГР [10]

— Неизмененное связывание ГР с антителами [12]

1976 г.

— Активный ГР к рецептору клетки печени [13]

1980 г.

— Неспособность ГР активировать эритроидные клетки-предшественники, полученные от 2 больных

1984 г.

— Отсутствие связывания ^{125}I -меченного ГР микросомами печени у 2 больных [15]

1987 г.

— Трансформированные Т-клетки от 2 больных отвечают на ИРФ-1, но не на ГР [16]

— Отсутствие ГРСБ [18, 19]

— ГРСБ идентичен экстрацеллюлярному домену рецептора к ГР [20]

1989 г.

— Обнаружение у 2 из 9 больных из Израиля делеций экзонов 3, 5 и 6 в гене рецептора ГР [26]

— Обнаружение замены единичного нуклеотида в гене рецептора ГР в одной из двух семей в Средиземноморье [27]

1990—1991 гг.

— Большая концентрация больных из Южного Эквадора. Возрастные (в юношеском возрасте) изменения содержания ИРФ и ИРФСБ-3, но не ГРСБ [2, 21, 22]

1991 г.

— Трое больных с абсурдной мутацией, большие делеции гена рецептора к ГР [28]

— Синтезированный мутант [27] связывает нормальным образом ГР в *E. coli* [30], но не в клетках эукариотов

— Одна молекула ГР связывается с двумя рецепторными молекулами [32]

1992 г.

— 36 из 37 больных из Эквадора с заменой кодона 180 в эксоне 6, вызывающего сплайсинг [29]

Заключение

Редкое заболевание, такое, как НРГР, представляет собой модель, имеющую большое значение для понимания процессов роста и метаболизма, а также влияния недостаточности ИГР-1 и его замещения [35—37]. В течение первых 20 лет после описания этого состояния было выявлено 29 больных в Израиле и приблизительно такое же количество больных в других странах Средиземноморского региона. В результате 20-летних исследований стало понятным, что дефект располагается в области связывания ГР с его рецептором на поверхности клетки. За последние 5 лет было выявлено 20—25 спорадических и семейных случаев: приблизительно 30 больных детей зарегистрировано в Европейском исследовании по лечению ИРФ-1, а другие 56 больных идентифицированы в Эквадоре. Наиболее важным представляется тот факт, что за последние 5 лет было показано, что циркулирующий ГРСБ является экстрацеллюлярным доменом рецептора к ГР на поверхности клетки, а также охарактеризован ген рецептора к ГР и описано множество молекулярных дефектов. Особое значение имеют попытки лечения полученным рекомбинантным способом ИРФ-1. Изучение этой увлекательной проблемы с использованием современных биотехнологий способствовало улучшению как ее научного понимания, так и состояния больных.

1. Rosenbloom A. L., Guevara-Aguirre J., Vaccarello M. et al. // *Modern Concepts of Insulin-like Growth Factors* / Ed E. M. Spencer.— New York, 1991.— P. 49—70.
2. Guevara-Aguirre J., Rosenbloom A. L., Vaccarello M. A. et al. // *Acta paediat. scand.*— 1991.— Suppl. 377.— P. 96—103.
3. Laron Z., Pertzalan A., Mannheimer S. // *Isr. J. med. Sci.*— 1966.— Vol. 2.— P. 152—155.
4. Pertzalan A., Adam A., Laron Z. // *Ibid.*— 1968.— Vol. 4.— P. 895—900.
5. Laron Z., Pertzalan A., Karp M. // *Ibid.*— P. 883—894.
6. Merimee T. J., Hall J., Rabinowitz D. et al. // *Lancet.*— 1968.— Vol. 2.— P. 191—193.
7. Daughaday W. H., Laron Z., Pertzalan A., Heins J. N. // *Trans. Ass. Amer. Phycns.*— 1969.— Vol. 82.— P. 129—138.
8. Najjar S. S., Khachadurian A. K., Ilbawi M. N., Blizzard R. M. // *New Engl. J. Med.*— 1971.— Vol. 284.— P. 809—812.
9. Laron Z., Pertzalan A., Karp M. et al. // *J. clin. Endocr.*— 1971.— Vol. 33.— P. 332—342.
10. Bala R. M., Beck J. C. // *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*— 1973.— Vol. 51.— P. 845—852.
11. Baumann G. // *Endocr. Rev.*— 1991.— Vol. 12.— P. 424—449.
12. Eshet R., Laron Z., Brown M., Arnon R. // *J. clin. Endocr.*— 1973.— Vol. 37.— P. 819—821.
13. Jacobs L. S., Sneed D. S., Garland J. T. et al. // *Ibid.*— 1976.— Vol. 42.— P. 403—406.
14. Golde D. W., Bersch N., Kaplan S. A. et al. // *New Engl. J. Med.*— 1980.— Vol. 303.— P. 1156—1159.
15. Eshet R., Laron Z., Pertzalan A. et al. // *Isr. J. med. Sci.*— 1984.— Vol. 20.— P. 8—11.
16. Geffner M. E., Golde D. W., Lippe B. M. et al. // *J. clin. Endocr.*— 1987.— Vol. 64.— P. 1042—1046.
17. Ymer S. I., Herrington A. C. // *Molec. cell. Endocr.*— 1985.— Vol. 41.— P. 153—161.
18. Baumann G., Shaw M. A., Winter R. J. // *J. clin. Endocr.*— 1987.— Vol. 65.— P. 814—816.
19. Daughaday W. H., Trivedi B. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.*— 1987.— Vol. 84.— P. 4636—4640.
20. Leung D. W., Spencer S. A., Cachianes G. et al. // *Nature.*— 1987.— Vol. 330.— P. 537—543.
21. Rosenbloom A. L., Guevara-Aguirre J., Rosenfeld R. G., Fielder P. J. // *New Engl. J. Med.*— 1990.— Vol. 323.— P. 1367—1374.
22. Fielder P. J., Guevara-Aguirre J., Rosenbloom A. L. et al. // *Acta paediat. scand.*— 1991.— Suppl. 377.— P. 104—109.
23. Guevara-Aguirre J., Rosenbloom A. L., Fielder P. J. et al. // *J. clin. Endocr.*— 1992.
24. Aguirre A., Donnadieu M., Job J. C., Chaussain J. L. // *Arch. franc. Pediat.*— 1991.— Vol. 48.— P. 5—9.
25. Buchanan C. R., Maheshwari H. G., Norman M. R. et al. // *Clin. Endocr.*— 1991.— Vol. 35.— P. 179—185.
26. Godowski P. J., Leung D. W., Meacham L. R. et al. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.*— 1989.— Vol. 86.— P. 8083—8087.
27. Amselem S., Duquesnoy P., Attree O. et al. // *New Engl. J. Med.*— 1989.— Vol. 321.— P. 989—995.
28. Amselem S., Sobrier M.-L., Duquesnoy P. et al. // *J. clin. Invest.*— 1991.— Vol. 87.— P. 1098—1102.
29. Berg M. A., Guevara-Aguirre J., Rosenbloom A. L. et al. // *Hum. Mutat.*— 1992.— Vol. 1.— P. 24—34.
30. Bass S. H., Mulkerrin M. G., Wells J. A. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.*— 1991.— Vol. 88.— P. 4498—4502.
31. Duquesnoy P., Sobrier M. L., Amselem S., Goossens M. // *Ibid.*— P. 10272—10276.
32. Cunningham B. C., Utsch M., de Vos A. M. et al. // *Science.*— 1991.— Vol. 254.— P. 821—825.
33. Jensen M., van Schaik F. M. A., Ricker A. T. et al. // *Nature.*— 1983.— Vol. 306.— P. 609—611.
34. Niwa M., Sato Y., Uchiyama F. et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1986.— Vol. 469.— P. 31—52.
35. Guevara-Aguirre J., De la Torre W., Rosenbloom A. L. et al. // *Proceedings of the 73-d Annual Meeting of the Endocrine Society.*— Washington, 1991.— Abstr. 385.
36. Laron Z., Klinger B., Jensen L. T., Erster B. // *Clin. Endocr.*— 1991.— Vol. 35.— P. 145—150.
37. Walker J., Ginalska-Malinowska M., Romer T. E. et al. // *New Engl. J. Med.*— 1991.— Vol. 324.— P. 1483—1488.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.432-008.64:577.175.322]-036.1-07

А. Розенблум, М. Свэдж, У. Блум, Х. Гевара-Агуирре, Р. Розенфелд

КЛИНИЧЕСКАЯ И БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ К ГОРМОНУ РОСТА (СИНДРОМ ЛАРОНА)¹

Кафедра педиатрии Медицинского колледжа университета Флориды, Гейнсвилл, США; кафедра эндокринологии, Больница Св. Варфоломея, Лондон, Великобритания; университетская детская больница, Тюбинген, Германия; Институт эндокринологии, метаболизма и репродукции, Кuito, Эквадор; кафедра педиатрии Медицинской школы университета Стэнфорда, Калифорния, США

Судя по сообщениям, пациенты, число которых превышает 150 [1], с недостаточностью рецептора к гормону роста (НРГР), в основном проживают в Средиземноморском регионе [2, 3], за исключением 7 больных с индийского субконтинента [4, 6]. В Израиле и Эквадоре отмечаются наибольшие популяционные концентрации больных с НРГР. Для обоих этих мест популяционных концентраций типичным является кровосмешение; также имеются сообщения о подобном явлении в спорадических случаях из других мест [7, 9]. Как при любых наследственных нарушениях, по-видимому, при этом состоянии существует как широкая генетическая гетерогенность, так и

вариабельная фенотипическая выраженность [10—13].

Новорожденный ребенок с синдромом Ларона

Беременность и роды обычно протекают нормально, хотя некоторые эквадорские родители распознают детей с этим нарушением уже при родах по чертам лица, скудному оволосению, малым размерам рук и ног, а также недоразвитию ногтей. Вопрос о том, является ли длина и масса тела при рождении ненормальной, остается неясным, тем более что этнически специфические данные обычно не используются. В популяции израильтян у 18 из 21 пациента отмечались нормальные показатели массы тела при рождении, в то время как только у 6 из 16 длина тела отличалась более чем на —2 стандартных отклонения от нормативных средних величин. Среди эквадор-

¹ Сообщено на XIII Международном симпозиуме по проблемам роста, проводимом фирмой «Каби Фармация» (Гаага, Нидерланды, апрель 1992 г.).