

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., Donnadiou 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.).

ских больных 75 % знали, что при рождении у них был нормальный рост или масса. Более чем в 50 % случаев в подтверждение этому имелись действительные данные об их массе при рождении. В европейской популяции показатели массы тела и длины при рождении имели тенденцию к нижним центилям [14]. В израильской популяции наблюдались мальформации, ассоциированные с синдромом Ларона [2], включающие короткую IV плюсневую кость, клинодактилию, брахимезофалангию, страбизм, катаракту, нистагм, стеноз аорты, неопущение яичек, расщепление губы, врожденные вывихи бедренных суставов (которые также отмечались у 3 эквадорских больных), а также черты, присущие болезни Пертеса (также описанной в нескольких случаях, из них 25 % больных являлись эквадорцами). У некоторых больных из Эквадора (16 %) отмечался плетоз с асимметрией лица, что предположительно является деформацией вследствие внутриутробного недоразвития мышц.

Клинические данные

Малые размеры рук и ног характерны для израильских больных [2]. У половины эквадорских больных длина рук превышала 10-ю центиль стандартов для роста и возраста, в то время как у некоторых из них отмечались сравнительно короткие (по тем же стандартам) ноги, в целом у 67 % больных длина либо руки, либо ноги меньше 10-й центили для роста [3].

У израильских больных соотношение верхних и нижних сегментов описывается как повышенное [2]. Это сегментное несоответствие не подтверждается ни сравнением роста в положении сидя и стоя, осуществлявшимся в европейском исследовании, ни при использовании для оценки соотношения верхних и нижних сегментов у эквадорских больных соотношений, основанных на костном, а не на хронологическом возрасте. У взрослых эквадорцев, наоборот, отмечаются детоподобные пропорции тела, у 26 из 35 человек соотношение превышает 1,1. У большинства также отмечается уменьшение длины рук, хотя у детей она нормальна. Ограниченное разгибание в локтевом суставе, не сопровождающееся какими-либо рентгенологическими изменениями, было описано только у больных из Эквадора старше 5-летнего возраста. У 9 из 13 детей, а также у 29 из 33 взрослых отмечалось наличие ограниченного разгибания в локте, оно было в большей степени выраженным у более старших больных. Как и у израильской популяции, у всех эквадорских больных отмечены голубые склеры [15].

У всех детей и у большинства взрослых отмечаются высокие голоса. Редкие, медленно растущие волосы отмечаются у большинства больных в период раннего детства, но к 3—7-летнему возрасту рост волос у всех больных становится нормальным.

Гипоплазия переносицы с выступающим лбом является постоянной чертой в детстве, но может быть менее очевидной у некоторых детей по мере их взросления, а также у многих взрослых [2]. Кроме того, среди больных европейской популяции есть индивидуумы, обладающие совершенно

нормальным лицом, но имеющие биохимические и ростовые показатели, соответствующие критериям НРГР. Сравнение стандартных фотографий эквадорских больных с их сибсами выявляет общее для всех них укорочение вертикального сечения лица. Впечатление маленьких размеров лица также создается за счет сравнительно больших размеров головы. Как при изолированной недостаточности гормона роста типа 1А (НРГ), так и при других формах НРГ размер головы совместим с ростом, создавая ощущение большого черепа. Сравнительно большая голова с поздним закрытием родничка в сочетании с симптомом «заходящего солнца» (появление склеры над радужной оболочкой) может вызвать впечатление наличия гидроцефалии у больного ребенка.

Высоки показатели развития кариеса первичных (молочных) зубов вследствие длительной задержки их прорезывания; таким образом, данная проблема редко встает до 5-летнего возраста, но отмечается примерно у 75 % детей более старшего возраста. У большинства взрослых имеются нормальные зубы или их небольшое искривление без серьезных признаков кариеса.

В детстве у больных европейцев наблюдается нормальный массоростовой индекс, но к периоду полового развития он увеличивается [14]. Z. Lagon отмечал, что степень ожирения не получала адекватного выражения посредством весовой кривой или «весового возраста» вследствие наличия тонких костей и неразвитых мышц [15]. Эквадорские пациенты, несмотря на то что выглядят полными, имеют меньшую массу тела, чем должная, до тех пор, пока девочки не достигают роста примерно 90 см, а мальчики — 100 см, т. е. роста, при котором наступает половая зрелость. Впоследствии почти все они имеют основательную избыточную массу для своего роста. J. Guevara-Aguirre и соавт. документировали наличие остеопении и сниженную массу тела у взрослых женщин с недостаточностью эстрогена [16].

Рост и развитие

Неспособность к росту с младенчества является документированной в израильской популяции и отмечается в большом числе спорадических сообщений, а также родителями нескольких эквадорских больных. В израильской и эквадорской популяциях, с редкими исключениями, рост в периоде препубертата находится в узком промежутке 6—10 стандартных отклонений (SD) ниже нормального среднего значения. У европейских детей, как это и ожидается вследствие наличия у них гетерогенного фона, отмечается большее разнообразие. В периоде пубертата у группы больных израильтян отмечается тенденция к более широкому размаху показателя роста, причем у 3 взрослых мужчин рост составлял 119—142 см, а у 9 женщин — 108—136 см [17]. У эквадорских женщин ($n=23$) рост составлял 95—125 см, а у мужчин ($n=10$) — 105—141 см. Такая широкая вариабельность с —5,6 до —11,5 SDS (коэффициент стандартного отклонения) отмечена также между больными сибсами.

Во всех спорадических случаях и у всех израильских и эквадорских больных костное созре-

вание, хотя и значительно отставало, было опережающим для «ростового возраста» во всех возрастах периода препубертата. Задержка наступления половой зрелости, по-видимому, не связана с улучшенными показателями конечного роста, хотя величина ускорения роста в пубертатном периоде, вероятно, имеет значение. У 5 из 8 больных израильтян, наблюдавшихся в период наступления половой зрелости, отмечено явное ускорение пубертатного роста, которое соответствовало нормальным показателям для костного возраста [17]. Хотя у взрослых мужчин отмечаются сравнительно маленькие размеры яичек по сравнению с нормальными стандартами, воспроизведение документировано у больных из Израиля [2], Эквадора и США [8].

Кроме 2 больных европейцев, у всех остальных интеллектуальное развитие было нормальным, а также у всех эквадорских детей, несмотря на то что в анамнезе у 33 % европейских и у 50 % эквадорских больных имелись указания на гипогликемию. Эти эпизоды развития гипогликемии зачастую связаны с судорогами. Со временем симптомы уменьшаются, так же как и при тяжелой изолированной недостаточности НГР. В израильской популяции нередко встречается плохое интеллектуальное развитие у больных, что подтверждалось тестированием IQ (коэффициент интеллекта) [19]. И в израильской, и в эквадорской популяции обычно отмечаются поздние навыки ходьбы, но это, по-видимому, скорее связано с недоразвитием мышц, чем с отставанием в развитии.

Биохимические характеристики

У больных европейцев с целью дифференциации НРГР и НГР проводились ИРФ-I-генерационные тесты, при этом реакция содержащегося в сыворотке крови ИРФ-связывающего протенна-3 (ИРФСР-3) была в большей степени демонстративной, чем таковая для ИРФ-I. Слабый ответ, наблюдавшийся у некоторых пациентов, позволяет предполагать, что в этой популяции существует спектр резистентности ГР (от частичной до абсолютной). Особенно важно отметить, что SDS для роста у этих детей коррелирует с SDS для ИРФ-I, SDS для ИРФ-II, а также, что наиболее важно, с SDS для ИРФСР-3. В эквадорской популяции существуют высокозначимые корреляции между абсолютным уровнем ИРФ-I и SDS для роста взрослых, а также между уровнем ИРФСР-3 и SDS для роста как у детей, так и у взрослых. Более того, уровень ИРФ-I, ИРФ-II и ИРФСР-3 у взрослых значительно выше, чем у детей, хотя все же и является выражено сниженным [20]. Эти данные могут объяснить ту вариабельность в показателях роста, которая отмечается после периода полового созревания. Эта активация синтеза ИРФ-I и ИРФСР-3 не связана с повышением уровня ГР-связывающего протенна (ГРСР), находящегося в циркуляции, что предполагает наличие альтернативных механизмов стимуляции синтеза ИРФ и ИРФСР-3, возможно, непосредственно половыми стероидами.

Анализ содержания ИРФ-I, ИРФСР-3 и ИРФСР-2 показывает, что существует положи-

тельная коррекция для ИРФ-I и ИРФСР-3 с возрастом до периода полового развития, но отрицательная корреляция — с возрастом после периода пубертата. Для ИРФСР-2 отмечается обратная связь.

Несмотря на то что у большинства больных уровень циркулирующих ГРСР очень низкий или неопределимый, у значительного числа больных он измеримый, а у некоторых нормальный [5, 20, 21]. Считалось, что это является следствием генетической гетерогенности. Однако обнаружение измеримого и в 1 случае нормального уровня ГРСР в генетически гомогенной эквадорской популяции требует другого объяснения.

Имеется ли гетерозиготное влияние?

Отмечалось, что у больных европейцев были малорослые родители, причем у их отцов было большее отклонение в росте, чем у их матерей, в то время как противоположное было описано относительно родителей израильских больных; у последних у всех, включая сибсов пробандов, рост был ниже 50-й центили, но ниже 3-й центили он был у большего числа женщин, чем мужчин. Z. Lagon и соавт. также предположили наличие биохимических изменений, указывающих на гетерозиготность [22].

В европейской популяции сибсы продемонстрировали гетерозиготность, так как замена кодона 180 на эксон 6 сопровождалась стандартным отклонением от среднего значения роста, которое не отличалось от такового у гомозиготных здоровых индивидуумов, что указывает на малую вероятность гетерозиготного влияния на рост. Исследования облигатных гетерозиготных родителей не выявили разницы в уровне ИРФ-I, но уровень ИРФ-II у отцов составлял лишь 64 % от средних значений в группе контроля для эквадорской популяции. Профили ИРФСР несущественно отличались от нормальных, как и средний уровень ГРСР [23]. Незначительные различия по сравнению с контрольной группой, вероятно, объясняются более старшим возрастом гетерозиготных родителей.

Заболеемость и смертность

По-видимому, у детей с НРГР риск смертности от обычных причин, поражающих других детей, увеличен вдвое. В остальном НРГР, похоже, не оказывает влияния на выживаемость. В эквадорской популяции существует нормальное распределение возраста, включая физически крепких индивидуумов в возрасте старше 65 лет [3].

Резюме клинических и биохимических характеристик НРГР/синдрома Ларона

Общие черты

— родственные браки (аутосомно-рецессивная передача)

— гипогликемия

— высокие голоса

— низкая степень интеллекта

— повышенная смертность в детстве

Рост и развитие

— масса тела при рождении обычно нормальна, длина тела различна

- микрофаллос
- глубокое отставание в росте (от —5 до —11 SDS) с раннего детства
- костный возраст опережает рост
- соотношения сегментов и охват руки нормальны для костного возраста у детей, детоподобны у взрослых

- малые размеры руки или ноги
- переменное время наступления полового созревания, обычно с ускорением роста

- гетерозиготные эффекты: не зарегистрированы в Эквадоре, возможны в Израиле и Европе
- Черепно-лицевые признаки**

- редкие, медленно растущие до 7-летнего возраста волосы
- размеры головы сравнительно нормальны
- выступающий лоб
- гипоплазия переносицы; глубокие орбиты
- уменьшенное вертикальное сечение лица
- кариес первичных зубов
- симптом «заходящего солнца»
- односторонний птоз/асимметрия лица
- голубые склеры

Мышечно-скелетная система

- врожденные вывихи бедер
- изменения, характерные для болезни Пертеса
- отсроченные навыки ходьбы
- ограниченное разгибание в локтевом суставе
- дети с нормальной массой тела или гипотрофией, но выглядят полными; взрослые — тучные
- остеопения

Биохимические признаки

- содержание ГР у детей в высшей степени переменное, у взрослых ГР имеет нормальный или повышенный уровень

- низкое содержание ИРФ-I, ИРФ-II, ИРФС-3, ГРС-3

- уровень ИРФ-I, ИРФ-II и ИРФС-3 у взрослых выше, чем у детей; содержание ГРС-3 не различается

- SDS по росту у детей коррелирует с SDS по содержанию ИРФ-I, ИРФ-II, ИРФС-3 (в Европе)

- SDS по росту у взрослых коррелирует с уровнем ИРФ-I, а также у детей и взрослых с уровнем ИРФС-3 (в Эквадоре)

- ИРФ-I и ИРФС-3 положительно коррелируют с возрастом до периода пубертата, отрица-

тельно коррелируют — после периода пубертата; для ИРФС-2 — обратная связь

- у некоторых больных определяется ГРС-3 (уровень от измеряемого до нормального)

- гетерозиготные нарушения в Израиле; в Эквадоре не обнаружены

ЛИТЕРАТУРА

1. Savage M. O., Chatelain P. G., Preece M. A. et al. // Acta paediat. scand.— 1991.— Suppl. 377.— P. 87—90.
2. Laron Z. // Advances in Internal Medicine / Eds H. Frick et al.— Berlin, 1984.— P. 117—150.
3. Guevara-Aguirre J., Rosenbloom A. L., Vaccarello M. A. et al. // Acta paediat. scand.— 1991.— Suppl. 377.— P. 96—103.
4. McGraw M. E., Price D. A., Hill D. J. // Arch. Dis. Child.— 1986.— Vol. 61.— P. 1233—1235.
5. Cotterill A. M., Holly J. M. P., Snodgrass G. A. I., Savage M. O. // Acta paediat. scand.— 1991.— Suppl. 377.— P. 92—95.
6. Buchanan C. R., Maheshwari H. G., Norman M. R., Morrell D. J. // Clin. Endocr.— 1991.— Vol. 35.— P. 179—185.
7. Saldanha P. H., Toledo S. P. A. // Hum. Genet.— 1981.— Vol. 59.— P. 367—372.
8. Pertzlan A., Adam A., Laron Z. // Isr. J. med. Sci.— 1968.— Vol. 4.— P. 895—900.
9. Rosenbloom A. L., Guevara-Aguirre J., Rosenfeld R. G., Fielder P. J. // New Engl. J. Med.— 1990.— Vol. 323.— P. 1367—1374.
10. Godowski P. J., Leung D. W., Meacham L. R. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1989.— Vol. 86.— P. 8083—8087.
11. Amselem S., Duquesnoy P., Attree O. et al. // New Engl. J. Med.— 1989.— Vol. 321.— P. 989—995.
12. Amselem S., Sobrier M.-L., Duquesnoy P. et al. // J. clin. Invest.— 1991.— Vol. 87.— P. 1098—1102.
13. Berg M. A., Guevara-Aguirre J., Rosenbloom A. L. et al. // Hum. Mutat.— 1992.— Vol. 1.— P. 24—34.
14. Savage M. O., Cotterill A. M., Leonard J. et al. // Acta paediat. scand.— 1992.— Suppl. 383.— P. 145—149.
15. Laron Z. // Growth and Growth Factors.— 1991.— Vol. 6.— P. 99—102.
16. 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. 384.
17. Laron Z., Sarel R., Pertzlan A. // Europ. J. Pediatr.— 1980.— Vol. 134.— P. 79—83.
18. Merimee T. J., Hall J., Rabinowitz D. et al. // Lancet.— 1968.— Vol. 2.— P. 191—193.
19. Frankel J. J., Laron Z. // Isr. J. med. Sci.— 1968.— Vol. 4.— P. 953—961.
20. Guevara-Aguirre J., Rosenbloom A. L., Fielder P. J. et al. // J. clin. Endocr.— 1992.
21. Aguirre A., Donnadieu M., Job J. C., Chaussain J. L. // Arch. franc. Pediatr.— 1991.— Vol. 48.— P. 5—9.
22. Laron Z., Klinger B., Erster B., Silbergeld A. // Acta endocr. (Kbh.).— 1989.— Vol. 121.— P. 603—608.
23. Fielder P. J., Guevara-Aguirre J., Rosenbloom A. L. et al. // J. clin. Endocr.— 1992.— Vol. 74.— P. 743—750.