

Соматотропинома — взрослая болезнь в детском возрасте

И. Л. Никитина¹ ✉

И. А. Леонова²

А. О. Плаксина³

Д. Е. Пятницкая⁴

А. Ю. Уткин⁵

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, nikitina0901@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>, Scopus Author ID: 56702285700

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, leonova_ia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6341-7856>, SPIN: 6005-3387, Scopus Author ID: 55921506100

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, plaksina_ao@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7942-7271>, Scopus Author ID: 57364565000

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, daribay@live.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6528-5484>

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, caesar.utkin2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2689-5117>

Резюме

Введение. Особенностью детского и подросткового возраста являются процессы интенсивного роста и развития. Скорость и индивидуальность изменений антропометрических показателей обуславливают трудности дифференциальной диагностики физиологического роста, особенно в период полового созревания, и патологических состояний, связанных с заболеваниями эндокринной системы, в том числе редко встречающимися у детей и молодых людей в возрасте до 19 лет аденомами гипофиза, продуцирующими гормон роста, — соматотропиномами. В 2024 г. впервые опубликован международный Консенсус по диагностике и лечению аденом гипофиза у детей и подростков, в котором суммированы существующие данные о распространенности, клинических и генетических особенностях, а также подходах к диагностике и лечению питуитарных опухолей в детском возрасте. **Результаты.** Описан клинический случай диагностики и лечения соматотропиномы у подростка 15 лет, имеющего высокорослых родственников. Заболевание стартовало в пубертате. Длительное время отсутствовали жалобы. Приведен алгоритм клинической диагностики, логично обосновавший постановку правильного диагноза и выбор тактики лечения. Терапия соматотропиномы проведена в соответствии с рекомендациями международного консенсуса, однако предоперационная подготовка аналогами соматостатина не осуществлялась, так как, учитывая размеры макроаденомы, было принято решение о безотлагательном оперативном лечении. В результате было достигнуто значимое снижение уровня гормона роста. Отмечено, что через 6 месяцев уровни инсулиноподобного фактора роста 1 и гормона роста оставались повышенными и была обоснована терапия пролонгированным аналогом соматостатина на фоне заместительной терапии гипопитуитаризма, проявления которого сохранялись в послеоперационном периоде. Пациенту предстоит длительное медицинское наблюдение и сопровождение. Авторы имели цель подчеркнуть вероятность данной патологии, основные аспекты, позволяющие дифференцировать физиологические особенности роста в пубертате от дебюта тяжелого заболевания, и рекомендовать алгоритмы диагностики на этапах оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: аденома гипофиза, соматотропинома, гигантизм, гипопитуитаризм, подростки

Для цитирования: Никитина И. Л., Леонова И. А., Плаксина А. О., Пятницкая Д. Е., Уткин А. Ю. Соматотропинома — взрослая болезнь в детском возрасте. Лечащий Врач. 2024; 9 (27): 26-33. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.9.003>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Somatotropinoma — adult disease in childhood

Irina L. Nikitina¹ ✉

Irina A. Leonova²

Anna O. Plaksina³

Daria E. Ryatnitskaya⁴

Aleksei Yu. Utkin⁵

¹ V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, nikitina0901@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>, Scopus Author ID: 56702285700

² V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, leonova_ia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6341-7856>, SPIN: 6005-3387, Scopus Author ID: 55921506100

³ V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, plaksina_ao@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7942-7271>, Scopus Author ID: 57364565000

⁴ V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, daribay@live.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6528-5484>

⁵ V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, caesar.utkin2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2689-5117>

Abstract

Background. Processes of intensive growth and development are a feature of childhood and adolescence. The speed and individuality of changes in anthropometric indicators, especially during puberty, is the reason for the difficulty of differential diagnosis of physiological growth and pathological conditions associated with diseases of the endocrine system, including pituitary adenomas that produce growth hormone (somatotropinoma), which are rare in children and young people under 19 years of age. In 2024, the International Consensus Guideline for the diagnosis and management of pituitary adenomas in childhood and adolescence was published for the first time. It reflects data on the prevalence, clinical and genetic features, as well as approaches to the diagnosis and treatment of pituitary tumors in childhood. **Results.** A clinical case of diagnosis and treatment of somatotropinoma in a 15-year-old teenage boy, who has tall relatives on his mother and father's side, is described. The onset of the disease is in puberty. There were no complaints for a long time. An algorithm for clinical diagnosis is presented that logically substantiates the correct diagnosis and choice of treatment. Therapy for somatotropinoma was carried out in accordance with the recommendations of the international consensus, however, preoperative preparation with somatostatin analogues was not carried out, since, given the size of the macroadenoma, a decision was made on immediate surgical treatment. As a result of surgical treatment, a significant decrease in the level of growth hormone was achieved. It was noted that after 6 months the levels of IGF-1 and growth hormone remained elevated and therapy with a long-acting somatostatin analogue was justified against the background of replacement therapy for hypopituitarism, the manifestations of which persisted in the postoperative period. The patient will undergo long-term medical observation and support. The authors wanted to emphasize the likelihood of this pathology, the main aspects that make it possible to differentiate the physiological characteristics of growth in puberty from the onset of a serious illness, and recommend diagnostic algorithms at the stages of medical care.

Keywords: pituitary adenoma, somatotropinoma, gigantism, hypopituitarism, adolescents

For citation: Nikitina I. L., Leonova I. A., Plaksina A. O., Pyatnitskaya D. E., Utkin A. Yu. Somatotropinoma – adult disease in childhood. *Lechaschi Vrach.* 2024; 9 (27): 26-33. (In Russ. 0-00. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.9.003>)

Conflict of interests. Not declared.

Особенностью детского и подросткового возраста являются процессы интенсивного роста и развития. Скорость и индивидуальность изменений антропометрических показателей обуславливают трудности дифференциальной диагностики физиологического роста, особенно в период полового созревания, и патологических состояний, связанных с заболеваниями эндокринной системы. Нарушения процессов роста и созревания, развития зрения, интеллекта могут быть обусловлены редко встречающимися у детей и тинейджеров в возрасте до 19 лет аденомами гипофиза, продуцирующими гормон роста (ГР), — соматотропиномами, особенностями которых в детском возрасте являются более скрытые клинические проявления, агрессивное течение и большая вероятность генетических причин по сравнению со взрослыми пациентами. Особенно это касается трудностей перипубертальной диагностики избытка ГР [1].

Гипофизарный гигантизм — это заболевание, обусловленное избытком ГР, характеризующееся высокорослостью с пропорциональным увеличением всех частей тела. Данная патология в преобладающем большинстве случаев встречается у взрослых пациентов. Однако, хотя у детей случаи гигантизма редки, течение заболевания бывает более агрессивным и резистентным к лечению по сравнению со взрослыми, что создает определенные трудности в вопросе терапии [1, 2]. В 2024 г. впервые опубликован международный Консенсус по диагностике и лечению аденом гипофиза у детей и подростков, в котором суммированы существующие данные о распространенности, клинических и генетических особенностях, а также подходах к диагностике и лечению питуитарных опухолей с дебютом в данном возрасте. Последние, учитывая редкость патологии, в основном базируются

на опыте оказания помощи взрослым пациентам. В данной публикации мы сделали акцент на ГР-продуцирующих опухолях гипофиза, или соматотропиномах, в связи с представлением и анализом собственного клинического наблюдения подростка с этим видом питуитарной аденомы.

Точная информация о распространенности и заболеваемости опухолями гипофиза отсутствует, особенно у детей и подростков, из-за общей редкости этих поражений. По данным Т. Burton с соавт. (2016), распространенность ГР-продуцирующих опухолей составляет 29-37 пациентов на 1 млн детей и подростков в возрасте 0-17 лет, при этом ежегодная заболеваемость составляет примерно 3-8 случаев в год на 1 млн в данной возрастной группе [3]. В редких случаях имеется избыточная продукция соматолиберина гипоталамусом или опухолями вне головного мозга. Соматотропинома может быть спорадической или обусловленной заболеванием с генетическими дефектами, что является особенностью дебюта в детском возрасте. Среди генетических синдромов следует отметить синдром МакКьюна — Олбрайта, Карни-комплекс, X-сцепленную акромегалию и синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1) [4-8]. Данные синдромы, кроме гигантизма и акромегалии, в клиническом фенотипе имеют типичные для каждого поражения других органов и систем, а для X-сцепленной акромегалии характерен дебют в раннем возрасте (до 5 лет). Часть соматотропином связаны с мутацией в гене *AIP*: для этих аденом характерен наибольший размер, более агрессивный рост и резистентность к терапии аналогами соматостатина [9]. Независимо от происхождения генетического дефекта, данные виды соматотропином более инвазивны и хуже поддаются медикаментозной терапии, чем спорадические [1].

В 2011 г. группой ученых университета Париж Декарт было проведено исследование 138 случаев детской соматотропиномы, диагностированной в возрасте от 0 до 18 лет. При анализе данных, полученных в ходе исследования, макроаденомы составляли почти 90% опухолей, микроаденомы были обнаружены только у 12% пациентов (по сравнению с 20-30% у взрослых) [10]. Иммуногистохимический анализ показал равное количество случаев ГР-секретирующих и ГР-пролактин-секретирующих аденом. При постановке диагноза у 65% пациентов был повышен уровень пролактина. Гиперпролактинемия часто встречается в начале заболевания и коррелирует с совместным окрашиванием «ГР – пролактин» в опухоли (более чем у 90% пациентов). Эту двойную гормональную секрецию объясняют наличием маммосоматотрофов, которые редко встречаются у взрослых, но преобладают в жизни плода. Даже в случаях явных микро- или макроаденом гипофиза, возникших в раннем детстве, эта уникальная биохимическая особенность присутствовала. Напротив, уровни пролактина обычно нормальны в случаях аденом гипофиза, секретирующих ГР, возникших в подростковом возрасте, которые можно рассматривать как существующие в спектре гиперсекреции ГР у взрослых [11].

Ускоренный рост, по данным исследователей, характерен для 66% пациентов. В крупном международном исследовании пациентов с гипофизарным гигантизмом медиана начала быстрого роста составила 13 лет и произошла раньше у девочек, чем у мальчиков [10]. Клиническая картина, вызванная избытком продукции ГР соматотропиномой, напрямую зависит от возраста пациента, в частности от состояния эпифизарных пластинок костной ткани. У пациентов с открытыми эпифизарными пластинками (дети до- и препубертатного возраста) избыток ГР приводит к ускорению линейного роста $> 2SD$, что клинически представляет собой гигантизм. По мере приближения времени закрытия эпифизов костей клинические особенности становятся более выраженными и аналогичными тем, которые наблюдаются у взрослых: акромегалические признаки присутствовали у более трети пациентов, несмотря на молодой возраст [12]. Часто встречающиеся клинические признаки включают выпуклость лба, широкую переносицу, прогнатизм, чрезмерную потливость, повышенный аппетит, грубые черты лица и увеличение кистей и стоп, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), может быть диагностирована гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция, апноэ сна и другие симптомы [1, 12, 13].

Первоначальный диагноз «гигантизм» обычно основан на данных антропометрии и клинической симптоматике. Также для постановки диагноза «ГР» необходима и визуализация опухоли.

Наиболее устойчивым лабораторным отклонением, наблюдаемым у пациентов с гигантизмом, является повышенный уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который, как известно, демонстрирует корреляцию с суточной секрецией ГР [1, 10]. Потенциальной ошибкой при оценке гигантизма у подростков является тот факт, что значительное повышение уровня ИФР-1 может наблюдаться во время нормального полового созревания [1, 14]. Также у подростков с ГР-секретирующей аденомой гипофиза может определяться ложно нормальный или сниженный уровень ИФР-1 при сопутствующем тяжелом гипотиреозе, мальнутриции или инфекционном процессе [15, 16], равно как и ложновысокий уровень ИФР-1 может наблюдаться у здоровых подростков с декомпенсированным СД, печеночной или почечной недо-

статочностью [17]. Золотой стандарт диагностики избытка ГР основан на невозможности подавить концентрацию ГР в сыворотке крови на фоне гипергликемии в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). В ходе ПГТТ забор крови на соматотропный гормон (СТГ) производится исходно, на 30-й, 60-й, 90-й и 120-й минуте после приема 75 г безводной глюкозы, растворенной в одном стакане воды. Подавление СТГ в ходе ПГТТ менее 1,0 нг/мл хотя бы в одной точке, кроме исходной, позволяет исключить автономную гиперпродукцию СТГ [1]. Однако следует отметить, что у части здоровых высоких подростков, особенно на стадии Таннер 3, не удается достаточно подавить уровень ГР в сыворотке в ответ на ПГТТ [1]. Именно поэтому как скрининг, так и окончательное тестирование на избыток ГР следует проводить в контексте высокого клинического подозрения, а уровни ИФР-1 и ГР интерпретировать в соответствии с возрастом и стадией полового созревания [1, 11].

При лабораторном подтверждении избытка ГР следующим этапом диагностики является нейровизуализация, а именно проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с внутривенным контрастным усилением для определения размера, расположения и характера роста аденомы гипофиза [18]. Рекомендуемая напряженность магнитного поля МРТ аппарата – 1,5-3 Тесла, оптимальная толщина срезов для МРТ гипофиза – не менее 2 мм. Для получения максимальной информации протокол описания МРТ должен содержать размеры аденомы гипофиза (ширина, высота, толщина), характер ее распространения (классификация по Knosp), структуры, накопления контраста и оценку интенсивности сигнала при T2-взвешенном режиме.

При наличии противопоказаний к проведению МРТ (установленный кардиостимулятор, металлические конструкции в теле, клаустрофобия, вес пациента, превышающий возможности аппарата) необходимо проведение компьютерной томографии (КТ). Детские соматотропиномы на момент постановки диагноза обычно имеют большие размеры, причем 15% из них классифицируются как гигантские аденомы. В большинстве случаев ($> 85%$) наблюдается супраселлярная экспансия и инвазия [10]. При диагностике соматотропиномы у детей следует оценить другие тропные функции гипофиза, так как макроаденоме часто сопутствует гипопитуитаризм, а также обследовать для исключения генетических причин.

Крупномасштабных исследований, оценивающих различные терапевтические подходы к лечению избытка ГР у педиатрических пациентов, не существует. Таким образом, оптимальное лечение гигантизма традиционно экстраполировалось на основе литературы для взрослых, а также отчетов о случаях или небольших сериях случаев с участием детей. Как и у взрослых, для лечения детей и подростков доступны три отдельных метода: хирургическое вмешательство, лучевая и медикаментозная терапия. Независимо от индивидуальной стратегии лечения, цели терапии остаются прежними, а именно: восстановление ГР и ИФР-1 до нормального уровня, удаление опухоли (при невозможности – уменьшение ее объема и устранение «масс-эффекта»), контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания [1, 19]. Международный Консенсус (2024) рекомендует перед хирургическим лечением проводить медикаментозную подготовку аналогами соматостатина и/или антагонистами рецептора ГР для снижения темпов роста и купирования других симптомов, ассоциированных с продукцией ГР.

Лечение соматотропином включает в себя хирургическое иссечение аденомы, фармакотерапию и лучевую терапию.

Цели лечения гиперпродукции СТГ у детей совпадают с таковыми у взрослых пациентов и направлены на нормализацию темпов роста, уровня ГР и ИФР-1 в референсном диапазоне [1].

Опыт хирургического лечения гигантизма у детей и подростков сопоставим с таковым у взрослых. Согласно клиническим рекомендациям, трансфеноидальная резекция микро- и макроаденом гипофиза является методом выбора, цель состоит в сохранении функции гипофиза в сочетании с устранением избытка ГР, о чем свидетельствует быстрая нормализация уровней ГР в сыворотке крови и ответ на ПГТТ. Однако повторные хирургические вмешательства требуются одной пятой пациентов. Это связано с тем, что операция излечивает большинство пациентов с микроаденомами, но число излечившихся с макроаденомами менее 50% [20]. Более того, длительное послеоперационное наблюдение выявило постепенное возвращение избытка ГР с течением времени у значительного числа пациентов, у которых ранее считалось, что заболевание хорошо контролируется.

При недостижении послеоперационной ремиссии требуется назначение медикаментозной терапии. Для контроля избытка ГР существует несколько групп фармакологических препаратов: аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид, пасиреотид) и антагонист рецептора гормона роста (пегвисомант). Из аналогов соматостатина у детей в клинической практике чаще применяется октреотид и ланреотид. Пасиреотид — это новый аналог соматостатина, который, как сообщается, имеет аналогичную или даже превосходящую эффективность по сравнению с другими аналогами соматостатина, с точки зрения биохимического контроля и предотвращения осложнений, связанных с избытком ГР. Также предполагается, что он может быть эффективен в случаях резистентности к аналогам соматостатина первого поколения, особенно в сочетании с пегвисомантом. Об исследованиях данного препарата в детской популяции еще не сообщалось, они могут предложить дополнительную возможность для пациентов без биохимического контроля. Также некоторые химиотерапевтические агенты: тамоксифен, таргетная терапия, такая как бевацизумаб (ингибитор VEGF-A) и иматиниб (ингибитор тирозинкиназы), могут сыграть роль в лечении соматотропином у детей в будущем [1, 10].

Лучевая терапия обеспечивает дополнительную возможность лечения ГР-продуцирующих аденом у детей. Традиционная, стереотаксическая и протонно-лучевая терапия приводят к длительной биохимической ремиссии у большого процента пациентов. Лучевую терапию следует рассматривать у детей старшего возраста с рецидивирующими или неоперабельными соматотропиномами. Большинство зарегистрированных случаев соматотропиномы у детей на каком-то этапе лечения включало облучение. Однако перед лучевой терапией у детей следует учитывать, что наиболее частым побочным эффектом лучевой терапии является гипопитуитаризм, который в зависимости от исследования и продолжительности наблюдения может возникнуть у 40–100% пациентов. У детей диагноз гипопитуитаризма означает пожизненный период зависимости от заместительной гормональной терапии. Другие осложнения включают развитие вторичных внутричерепных опухолей (которых может быть больше, чем у взрослых, учитывая большую продолжительность жизни), некроз ткани головного мозга, поражение перекреста зрительных нервов с дефектами зрения [21]. Также имеет место проблема потенциальных когнитивных нарушений, вызванных воздействием радиации на мозг.

В нескольких исследованиях, касающихся детей, подвергшихся воздействию краниальной радиации, сообщалось о высокой частоте нарушений обучаемости, более низких показателях IQ и высокой частоте цереброваскулярных заболеваний. Таким образом, лучевую терапию безопаснее проводить детям старшего возраста, когда развитие мозга завершено, особенно в случаях, когда комбинированная медикаментозная терапия может дать некоторый ответ [10].

Учитывая редкость данной патологии у детей, в данной статье представлена история юноши-подростка, находившегося на обследовании и лечении в клинике Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова.

Пациент Н., 15 лет, от третьей беременности, протекавшей на фоне анемии, угрозы прерывания на ранних сроках. Родился на 36–37-й неделе путем экстренного кесарева сечения, с длиной тела 53 см, массой 2900 г. До 8 лет физическое развитие пациента среднее (рост в 8 лет — 121 см — +0,38 SDS), ускорение темпов роста отмечено с 12 лет, но не вызывало настороженности, так как, несмотря на средний рост родителей, в семье имеются высокорослые родственники со стороны матери (рост братьев матери — 190 см), отца (рост прадедушки выше 190 см) (рис. 1). Следует отметить, что регулярной оценки весоростовых показателей пациента на амбулаторном этапе не проводилось (рис. 2). Регистрировались эпизоды гипергликемии натощак до 5,9 ммоль/л. Направлен на консультацию к детскому эндокринологу в возрасте 15,5 лет в связи с высокорослостью и продолжающимся ростом. Изменение внешности, усталость и слабость при занятиях футболом, потливость выявлены при активном распросе, так как юноша ни на что не жаловался.

Алгоритм диагностики включал:

1. *Оценку антропологических критериев.* Рост — 204 см (SDS +4,11), масса тела — 120,0 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 28,8 (SDS +2,21). При осмотре обращали на себя внимание акромегалоидные черты лица — массивная нижняя челюсть, крупная нижняя губа, уши (рис. 3) и тела — крупные кисти рук (рис. 4) и стопы — 48-й размер обуви (рис. 5). В клиническом фенотипе отсутствовали клинические симптомы, характерные для генетических синдромов. Половое развитие — Tanner IV. Оценка костной дифференцировки — костный возраст соответствовал 14,5–15 годам (рис. 6).

2. *Определение базального уровня ИФР-1 и ГР.* Базальный уровень ГР резко повышен — 857 нг/мл (норма — 0,08–11,4 нг/мл), ИФР-1 значимо высокий — 1582 нг/мл.

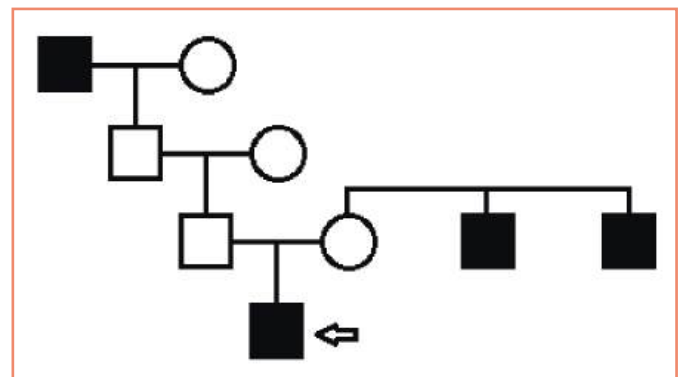


Рис. 1. **Генеалогическая схема — высокорослые родственники пробанда [предоставлено авторами]** / Genealogical diagram — tall relatives of the proband. [provided by the authors]

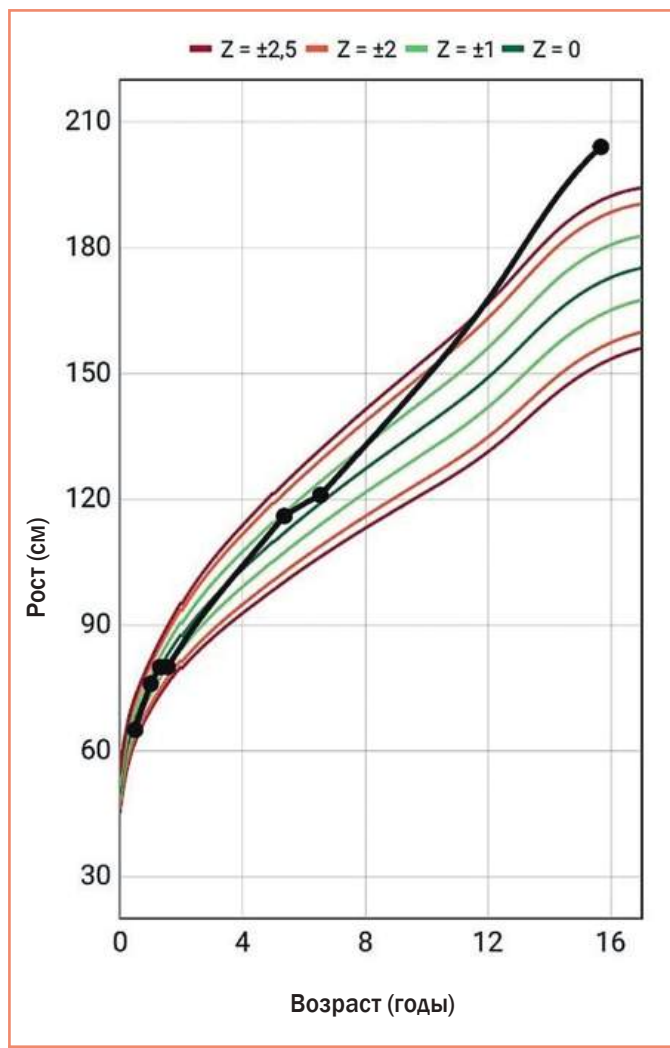


Рис. 2. График роста пациента (шкала z-score) [предоставлено авторами] / Patient growth chart (z-score) [provided by the authors]

Высокие уровни ГР и ИФР-1 наряду с аукологическими критериями опережающего роста вызвали необходимость проведения перорального глюкозотолерантного теста – ПГТТ (с 75 г глюкозы на подавление ГР). Результат: минимальный уровень ГР 334,8 нг/мл не супрессирован, автономная секреция ГР подтверждена, так как отсутствует подавление ГР ниже 1 нг/дл [1].

3. *Выявление причины гиперпродукции гормона и дифференциальную диагностику.* Проведена МРТ головного мозга: в sellarной области с глубокой инвазией основной пазухи обнаружено объемное кистозно-солидное образование с эндо-, инфра-, супра- и двусторонним параселлярным ростом, размерами 44 × 31 × 27 мм (рис. 7). Проведенное молекулярно-генетическое исследование – патологии гена *MEN1* не обнаружено. Исключен синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. В результате установлен диагноз: «ГР-продуцирующая аденома гипофиза».

4. *Учитывая размеры опухоли, спланировано обследование для оценки масс-эффекта и других функций гипофиза.* Выпадения полей зрения не выявлено. Невролог зарегистрировал наличие редких цефалгий. При обследовании уровня гормонов щитовидной железы выявлен центральный гипотиреоз: тирео-



Рис. 3. Крупные черты лица [предоставлено авторами] / Big facial features [provided by the authors]



Рис. 4. Большие кисти [предоставлено авторами] / Large brushes [provided by the authors]



Рис. 5. Большие стопы [предоставлено авторами] / Big feet [provided by the authors]

тропный гормон (ТТГ) – 1,84 мкМЕ/мл, свободный тироксин (Т4св) – 6,25 пмоль/л (норма – 9,0-19,0), а при обследовании гормонов гонадной оси установлено снижение для возраста и стадии пубертата уровня лютеинизирующего (ЛГ) – 0,7 мМЕ/мл (норма – 1,7-8,6), фолликулостимулирующего (ФСГ) – 2,16 мм/мл (норма – 1,5-12,4) и тестостерона –



Рис. 6. Рентгенография кистей и лучезапястных суставов для определения костного возраста [предоставлено авторами] / X-ray of the hands and wrist joints to determine bone age [provided by the authors]

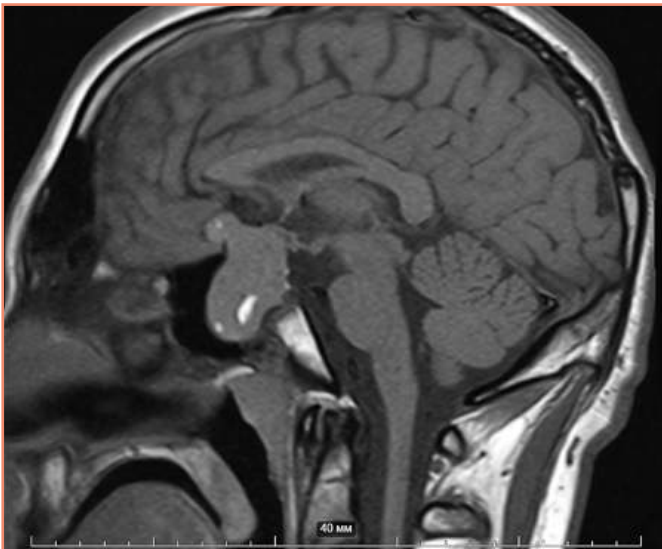


Рис. 7. МРТ гипофиза с контрастированием (до операции) [предоставлено авторами] / MRI of the pituitary gland with contrast (before surgery) [provided by the authors]

1,24 нмоль/л (норма – 8,64-29,00). Учитывая нормы базальных значений гонадотропных гормонов и тестостерона, у юноши со стадией пубертата Таннер 4 был диагностирован приобретенный гипогонадотропный гипогонадизм. Уровень пролактина значимо повышен – 2765,7 мМЕ/л (норма 78-380), при этом макропролактин составляет 69%. Уровень аденокортикотропного гормона (АКТГ) – 34,4 пг/мл (7,20-63,30), кортизол – 143 нмоль/л (норма 101,20-535,70). Для оценки функции аденогипофиза проведена проба с 1 мг глюкона, в результате которой максимальный стимулированный пик кортизола плазмы составил 262 нмоль/л (ниже 550 нмоль/л), что подтвердило центральный гипокортицизм. Таким обра-

зом, имел место гипопитуитаризм, представленный центральным гипотиреозом, центральным гипокортицизмом, приобретенным гипогонадотропным гипогонадизмом, гиперпролактинемией.

5. *Оценку следствий гиперпродукции гормона роста.* При скрининге осложнений акромегалии выявлены вторичная кардиомиопатия с систолической дисфункцией левого желудочка, нарушение гликемии натощак. В предоперационном периоде была назначена заместительная терапия гипопитуитаризма, пролонгированные агонисты дофаминовых рецепторов. Операция – эндоскопическое трансфеноидальное удаление макроаденомы гипофиза с одномоментной пластикой дна турецкого седла. Послеоперационный период протекал гладко. Гистологическое исследование: GH выявлен в 100% клеток аденомы, Prl – в 1%, SSTR2 – в 30%, SSTR5 – в 10% клеток.

Заключение: соматотропинома гипофиза. На 14-й день после оперативного лечения (ГР 6,7 нг/мл, ИФР-1 – 292,68 нг/мл), Т4св – 9,9 пмоль/л, пролактин – 0,21 мМЕ/л. Через 5 месяцев после оперативного лечения пациент был повторно госпитализирован и обследован. Антропометрические данные: рост – 207 см (+4,35 SDS), юноша вырос на 3 см, масса тела – 138,0 кг (+4,93 SDS), ИМТ – 32,2 кг/м² (+2,68 SDS). Данные лабораторно-инструментального исследования: ГР – 11,78 нг/мл (норма – 0,08-10,8 нг/мл), ИФР-1 – 254,03 нг/мл (норма – 166,00-236,00). Подавления ГР на фоне ОГТТ не произошло. Гормоны щитовидной железы в норме: ТТГ – 0,917 мкМЕ/мл (норма 0,350-4,940), Т4св – 8,9 пмоль/л (норма – 9,0-19,0), ЛГ – 4,3 мМЕ/мл (норма – 1,7-8,6), ФСГ – 3,8 мМЕ/мл (норма – 1,5-12,4), тестостерон – 1,45 нмоль/л (норма – 8,64-29,00), АКТГ – 31,19 пг/мл (норма – 7,20-63,30), пролактин – 18,2 мМЕ/л (норма – 78-380). По результатам пробы Зимницкого: суточный диурез – 2,1 л (< 3 л), относительная плотность мочи – 1005-1029. Проба с инсулиновой гипогликемией: максимальный выброс кортизола – 216 нмоль/л. По данным МРТ гипофиза с контрастированием: супраселлярно и в параселлярных, медиобазальных отделах левой лобной области определяется овоидной формы образование с четкими достаточно ровными контурами, изоинтенсивного сигнала с нерезкой фиксацией парамагнетика, размером ~ 0,7 × 0,9 × 1,2 см – вероятно, остаточная ткань образования. Заключение: полная ремиссия гиперпродукции ГР не достигнута. Была назначена терапия аналогами соматостатина пролонгированного действия. В послеоперационном периоде сохранялся гипопитуитаризм, продолжена гормонозаместительная терапия. Добавлена терапия гипогонадотропного гипогонадизма после получения положительных результатов пробы с хорионическим гонадотропином. Гиперпролактинемия в послеоперационном периоде полностью купирована. В заключение, анализируя особенности представленного клинического случая и сопоставляя с информацией, собранной в первом международном Консенсусе, посвященном питуитарным опухолям с дебютом в детском возрасте, целесообразно обратить внимание на следующее. Соматотропинома у пациента манифестировала на старте пубертата, характеризовалась крайне скудными клиническими проявлениями, основными из которых были высокие темпы роста, расцененные первоначально как спурт у подростка, тем более что в семейном анамнезе были высокорослые родственники. Субъективные жалобы и симптомы были крайне немногочисленны и заключались в нарастании слабости и общей астенизации практически одновременно с диагностикой заболевания, что свидетельствовало о незначительном их влиянии на качество жизни подростка.

Несомненно, следовало обратить внимание на прекращение пациентом занятий спортом в связи со снижением переносимости физических нагрузок. В результате проведенного обследования не было установлено синдромальной формы заболевания. В данном клиническом случае имели место осложнения, ассоциированные с масс-эффектом макроаденомы гипофиза, представленные гипопитуитаризмом еще до проведения терапии, внесшем вклад в вышеописанные клинические симптомы.

Диагностика автономной секреции ГР не составила проблемы, так как плазменные уровни самого ГР и ИФР-1 были многократно повышены, а супрессия ГР в ходе нагрузочного теста с глюкозой практически отсутствовала. Терапия соматотропиномы проведена в соответствии с рекомендациями, предложенными международным консенсусом, в части оперативного лечения, однако предоперационная подготовка аналогами соматостатина не осуществлялась, так как при поступлении в экспертный центр, базируясь на размерах макроаденомы, было принято решение о безотлагательном оперативном лечении. В раннем послеоперационном периоде имело место выраженное по сравнению с исходным снижение уровня ГР до 6 нг/мл, однако по прошествии полугодия наблюдения уровень ИФР-1 оставался умеренно повышенным при нецелевом (до 11 нг/мл) повышении ГР, что обосновало присоединение терапии пролонгированным аналогом соматостатина. Пациенту предстоит длительное медицинское наблюдение и сопровождение, в том числе по поводу заместительной терапии гипопитуитаризма, проявления которого сохранялись в послеоперационном периоде.

Базируясь на анализе основных проявлений редкого в детском возрасте заболевания — ГР-продуцирующей опухоли гипофиза, авторы в настоящей публикации имели целью подчеркнуть как вероятность данной патологии, так и основные акценты, позволяющие дифференцировать физиологические особенности роста в пубертате от дебюта тяжелого заболевания и рекомендовать алгоритмы диагностики на этапах оказания медицинской помощи. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Никитина И. Л.

Написание текста — Никитина И. Л., Леонова И. А., Плаксина Д. О.

Сбор и обработка материала — Плаксина Д. О., Пятницкая Д. Е., Уткин А. Ю.

Анализ материала — Леонова И. А.

Редактирование — Никитина И. Л., Леонова И. А.

Утверждение окончательного варианта статьи — Никитина И. Л.

Contribution of authors:

Concept of the article — Nikitina I. L.

Text development — Nikitina I. L., Leonova I. A., Plaksina D. O.

Collection and processing of material — Plaksina D. O., Pyatnitskaya D. E., Utkin A. Yu.

Material analysis — Leonova I. A.

Editing — Nikitina I. L., Leonova I. A.

Approval of the final version of the article — Nikitina I. L.

Литература/References

1. Korbonits M., Blair J. C., Boguslavska A., et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of pituitary adenomas in childhood and adolescence: Part 2, specific diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2024; 20 (5): 290-309. DOI: 10.1038/s41574-023-00949-7.
2. Тыртова Л. В., Оленев А. С., Паршина Н. В. и др. Гипофизарный гигантизм. Возможности медикаментозного лечения. *Педиатр.* 2019; 10 (5): 93-99.

3. Tyrtova L. V., Olenev A. S., Parshina N. V. Pituitary gigantism. Possibilities of drug treatment. *Pediatr.* 2019; 10 (5): 93-99. (In Russ.)
4. Burton T., Nestour E. L., Neary M., et al. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary.* 2016; 19 (3): 262-267.
5. Salenave S., Boyce A. M., Collins M. T., Chanson P. Acromegaly and McCune-albright syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (6): 1955-1969.
6. Kirschner L. S., Carney J. A., Pack S. D., et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I- α regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat. Genet.* 2000; 26 (1): 89-92.
7. Trivellin G., Daly A. F., Faucz F. R., et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (25): 2363-2374.
8. Srirangam Nadhamuni V., Iacovazzo D., Evanson J., et al. GHRH secretion from a pancreatic neuroendocrine tumor causing gigantism in a patient with MEN1. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2021; 20-0208.
9. Borson-Chazot F., Garby L., Raverot G., et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann. Endocrinol.* 2012; 73 (6): 497-502.
10. Joshi K., Daly A. F., Beckers A., et al. Resistant Paediatric Somatotropinomas due to AIP Mutations: Role of Pegvisomant. *Horm Res Paediatr.* 2018; 90 (3): 196-202.
11. Rostomyan L., Daly A. F., Petrossians P., et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocrine-Related Cancer.* 2015; 22 (5): 745-757.
12. George M. M., Eugster E. A., Chernausk S. D., et al. Pituitary Gigantism. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905378.
13. Personnier C., Cazabat L., Bertherat J., et al. Clinical Features and Treatment of Pediatric Somatotropinoma: Case Study of an Aggressive Tumor due to a New AIP Mutation and Extensive Literature Review. *Horm Res Paediatr.* 2011; 75: 392-402.
14. Mindermann T., Wilson C. B. Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 1995; 36 (2): 259-268.
15. Misra M., Cord J., Prabhakaran R., et al. Growth hormone suppression after an oral glucose load in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (12): 4623-4629.
16. Weber M. M., Auernhammer C. J., Lee P. D., et al. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Horm. Res.* 2002; 57: 105-112.
17. Haspolat K., Ece A., Gürkan F., et al. Relationships between leptin, insulin, IGF-1 and IGFBP-3 in children with energy malnutrition. *Clin. Biochem.* 2007; 40 (3-4): 201-205.
18. Svan H., Ritzen E. M., Hall K., et al. Estrogen treatment of tall girls: dose dependency of effects on subsequent growth and IGF-I levels in blood. *Acta Paediatr. Scand.* 1991; 80 (3): 328-332.
19. Fanimi P., Maya M. M., Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (6): 1633-1641.
20. Holdaway I. M., Bolland M. J., Gamble G. D. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159 (2): 89-95.
21. Jane J. A. Jr., Starke R. M., Elzoghby M. A., et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (9): 2732-2740.
22. Minniti G., Clarke E., Scaringi C., et al. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016; 21 (4): 370-378.

Сведения об авторах:

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2; nikitina0901@gmail.com

Леонова Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2; leonova_ia@mail.ru;

Плаксина Анна Олеговна, ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2; plaksina_ao@almazovcentre.ru

Пятницкая Дарья Евгеньевна, детский эндокринолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2; daribay@live.ru

Уткин Алексей Юрьевич, детский эндокринолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2; caesar.utkin2016@yandex.ru

Information about the authors:

Irina L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Childhood Diseases with the Clinic of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; nikitina0901@gmail.com

Irina A. Leonova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases with the Clinic of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; leonova_ia@mail.ru;

Anna O. Plaksina, Assistant of the Department of Childhood Diseases with the Clinic of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; plaksina_ao@almazovcentre.ru

Daria E. Pyatnitskaya, Pediatric endocrinologist of the Clinic of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; daribay@live.ru

Aleksei Yu. Utkin, Pediatric endocrinologist of the Clinic of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; caesar.utkin2016@yandex.ru

Поступила/Received 08.06.2024

Поступила после рецензирования/Revised 08.07.2024

Принята в печать/Accepted 12.07.2024