

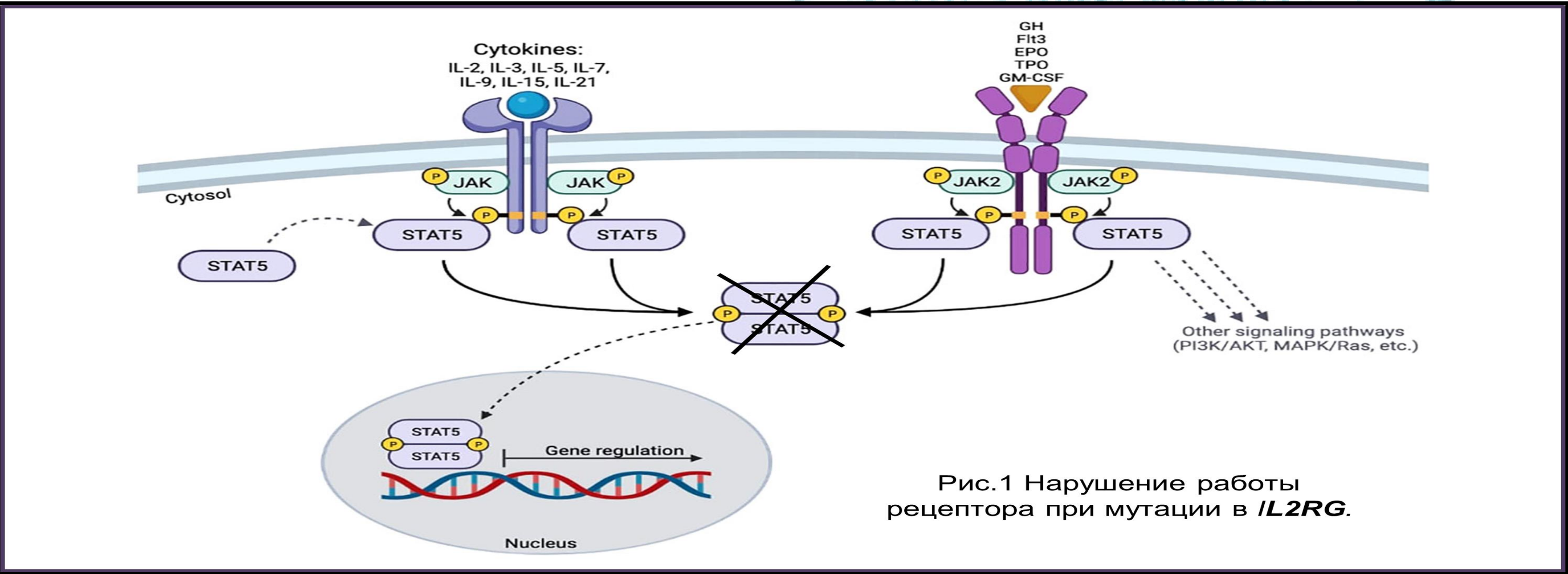
Эндокринная орфанетика:  
достижения и перспективы

Галда О.Г., Созаева Л.С., Петеркова В.А.  
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Резистентность к гормону роста на фоне тяжелой комбинированной иммунной  
недостаточности в анамнезе.

**ВВЕДЕНИЕ.** Нарушение чувствительности к гормону роста (ГР), с одновременным проявлением дисфункции иммунной системы, проявляются при мутации в генах, участвующих в проведении внутриклеточного сигнала (*STAT5B*, *STAT3*, *IKBKB*, *IL2RG*, *PIK3R1*). Ген *IL2RG* кодирует общую гамма-цепь (γC), которая является субъединицей различных рецепторов интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) и образует высокоаффинный комплекс с α и β-цепями, дополняющими рецептор IL-2. Мутация приводит к блокаде рецепторов, вследствие чего клетки-мишени утрачивают способность отвечать на воздействие соответствующих интерлейкинов. Отсутствие функционального *IL2RG* приводит к отсутствию Т-клеток и естественных клеток-киллеров (NK), но к присутствию В-клеток, нарушенной функцией. Одновременно с этим, по мнению ученых, взаимодействие рецептора ГР и γC, при мутации в гене *IL2RG*, приводит к нарушению активации и внутриядерной транслокации белка *STAT5b* (рис.1).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пациент М. 11 лет 10 месяцев, наблюдается в ФГБУ "НМИЦ эндокринологии". Низкие темпы роста отмечались с рождения. В возрасте 4 месяцев был диагностирован первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, X-сцепленная форма (подтвержден молекулярно-генетически гемизиготная мутация с.865C>T в гене *IL2RG*). Перенес трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (матери) в возрасте 6 месяцев. В возрасте 1 года и 4 месяцев, выявлено отторжение трансплантата. Повторная аллогенная ТГСК от неродственного совместимого донора была проведена в 1 год и 7 месяцев. Перед проведением обеих трансплантаций, проводилось предварительное кондиционирование (химиотерапевтические препараты). Вальгусная деформация нижних конечностей начала формироваться с 3 лет. Проходил дважды травматолого-ортопедическое лечение. Был госпитализирован впервые в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 8 лет 9 месяцев. В лабораторных показателях, данных за наличие нарушений кальций-фосфорного обмена не было получено. В качестве лечения, был рекомендован соматропин (терапия была инициирована в 9 лет 4 месяца) начальная доза 0,045 мг/кг сут), без проведения СТГ-стимуляционных проб. Проводилось исследование панели генов на наличие ненаследственной костной патологии – патологии не найдено (исследование было проведено из крови пациента и нельзя расценивать как информативное в связи с тем, что пациенту проводилась трансплантация ККМ). Через 6 месяцев (9 лет 10 месяцев) , было рекомендовано было продолжить терапию соматропином в дозировке 0,05 мг/кг/сут. Госпитализация в ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" в возрасте 10 лет 6 месяцев : По данным рентгенографии выявлены хрящевые диспластические десмы в метафизах локтевых костей. Учитывая признаки метафизарной дисплазии и диспропорций тела, было проведено секвенирования экзона пациента – забор буккального эпителия. Выявлена мутация в гене *IL2RG* в гемизиготная мутация с.865C>T. При последней госпитализации в возрасте 11 лет 10 месяцев: На фоне регулярной терапии, при максимальной дозе соматропина, суммарная прибавка в росте составила +3 см в первые полгода терапии, при низко-нормальном уровне костный возраст соответствовал паспортному. С целью уточнения диагноза, в условиях стационара взят биоматериал (буккальный эпителий, а также образец крови пациента) для проведения полногеномного секвенирования. До уточнения диагноза, терапию соматропином рекомендовано продолжить в дозе 0.05 мг/кг/сут.



Госпитализация	Данные объективного осмотра.	ИФР-1 нг/мл	Костный возраст
8 лет 9 месяцев	Рост: 97.7см, SDS роста: -5.47 Верхний сегмент: 53.5 см, SDS BC : -6.1, Нижний сегмент: 44.2 см, SDS HC: -4.48, Вес: 15.5 кг, SDS ИМТ: 0.097, Длина плечевой кости 20см (SDS -3.8), длина предплечья 15.5см (SDS -2.84), Таннер 1.	87.9	9 лет
9 лет 10 месяцев	Рост: 99.6 см (+1,9 см), SDS роста: -6.329, Вес: 16.5 кг, Таннер 1.	180.3	11 лет
10 лет 6 месяцев	Рост: 99.6 см (+0 см), SDS роста: -6.581, Вес: 17.0 кг, SDS индекса массы тела: 0.108, Таннер 1	199.2	11-11.5 л (формирование гороховидных костей)
11 лет 10 месяцев	Рост : 100.5 см, SDS роста : - 6.755, Скорость роста : 1.81 см/г, Размах рук: 105 см, Соотношение размах/рост:1.05, Вес : 17.0 кг, SDS индекса массы тела : -0.215, Таннер 2.	208.3	11.10 лет

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Данный клинический случай может указывать на связь, мутации в гене *IL2RG* с тяжелой задержкой роста. Однако, учитывая наличие специфического фенотипа (вальгусная деформация нижних конечностей, удлинённые верхние конечности относительно туловища), речь в данном клиническом случае, может идти о сопутствующей патологии. Проведение молекулярно-генетического исследования, для ее поиска, осложняется проведенный пациенту ТГСК.