

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

**А. В. СОЛНЦЕВА**

# **ВЫСОКОРОСЛОСТЬ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616-007.61-053.2 (075.8)  
ББК 57.31 я 73  
С 60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета  
в качестве учебно-методического пособия 20.05.2009 г., протокол № 9

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. Т. В. Мохорт; канд. мед. наук, доц.  
В. В. Строгий

**Солнцева, А. В.**

С 60 **Высокорослость у детей : учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева. – Минск :**  
**БГМУ, 2009. – 27 с.**

ISBN 978-985-528-049-2.

Обобщены современные аспекты этиопатогенеза, классификации, клинических проявлений,  
диагностики и дифференциальной диагностики, лечения высокорослости у детей.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического и лечебного факультетов, вра-  
чей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616-007.61-053.2 (075.8)  
ББК 57.31 я 73

ISBN 978-985-528-049-2

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2009

## Список сокращений

АКТГ — адренотропный гормон

ГР — гормон роста

ГР-РГ — гормон роста-рилизинг гормон

ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1

ИФР-2 — инсулиноподобный фактор роста-2

ИФРСБ-3 — инсулиноподобный фактор роста связывающий белок-3

КТ — компьютерная томография

ЛГ — лютеинизирующий гормон

МРТ — магнитно-резонансная томография

ОГТТ — оральный глюкозотолерантный тест

ППР — преждевременное половое развитие

СК — синдром Клайнфелтера

СТГ — соматотропный гормон

ТПО — тиреоидная пероксидаза

ТТГ — тиреотропный гормон

ТЗ — трийодтиронин

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ЭКО — экзогенно-конституциональное ожирение

Э<sub>2</sub> — эстрадиол

SRΥ (TDF) — фактор, определяющий развитие яичка

## Высокорослость. Классификация

В настоящее время в клинической практике проблема лечения высокорослости у детей становится менее актуальной. Это связано с тем, что в современном обществе высокий рост считается скорее преимуществом, чем недостатком.

**Высокорослость у детей характеризуется превышением роста более +2,0 SDS (коэффициент стандартного отклонения) (2,3 перцентиля) для данного возраста, пола и популяции.**

Причины высокорослости у детей разнообразны и различаются по этиологии и патогенезу. Согласно классификации педиатрических эндокринологических диагнозов, принятой Европейской ассоциацией детских эндокринологов (ESPE, 2007), выделяют 3 подгруппы высокорослости (табл. 1): первичную, вторичную и идиопатическую. В некоторых руководствах по детской эндокринологии вместо термина «первичные нарушения роста» используется «дисморфические синдромы с высокорослостью».

Таблица 1

Классификация высокорослости у детей (ESPE, 2007)

Форма	МКБ-10
<b>1. Первичные нарушения роста</b>	
1.1. Клинически определяемые (дисморфические) синдромы с нарушением половых хромосом, включающие анеуплоидию:	
1.1.1. Синдром Klinefelter (47 XXY).	Q98.0
Синдром 47 XYY.	Q98.5
Синдром fragile X-хромосомы.	Q99.2
1.1.2. Синдром 47 XXX.	Q97.0
1.1.3. Другие специфические X- и Y-анеуплоидные синдромы.	Q97.1
	Q97.8
	Q98.8
1.1.4. Другие синдромы, неспецифические	Q97.9
	Q98.9
1.2. Дисморфические синдромы вследствие метаболических/соединительнотканых нарушений:	
1.2.1. Синдром Marfan.	Q87.4
1.2.2. Марфаноподобный синдром, генетически неподтвержденный.	E72.1
1.2.3. Гомоцистинурия.	E72.1
1.2.4. Тотальная липодистрофия врожденная (синдром Berardinelli).	E88.1
1.2.5. Другие специфические синдромы.	
1.2.6. Другие синдромы, неспецифические	

Форма	МКБ-10
1.3. Другие дисморфические синдромы с симметричной высокорослостью: 1.3.1. Синдром Bannayan–Riley–Ruvalcaba. Синдром Elejalde. Синдром хрупкой Х-хромосомы. Синдром Marshall–Smith. Синдром Nevo. Синдром Simpson–Golabi–Behmel. Синдром Sotos. Синдром Weaver. 1.3.2. Другие специфические синдромы. 1.3.3. Другие синдромы, неспецифические	Q87.3 Q87.3 Q99.2 Q87.4 Q87.3 Q87.3 Q87.3 Q87.3
1.4. Дисморфические синдромы с частичной/асимметричной высокорослостью: 1.4.1. Синдром Beckwith–Wiedemann. Синдром Klippel–Trenaunay–Weber. Синдром Proteus. 1.4.2. Другие специфические синдромы. 1.4.3. Другие синдромы, неспецифические	Q87.3 Q87.2 Q87.3
<b>2. Вторичные нарушения роста</b>	
2.1. Гиперпродукция гормона роста: 2.1.1. ГР-продуцирующая аденома (единичная) [первичная] [вторичная]. 2.1.2. ГР-продуцирующая аденома как составляющая синдромов McCune–Albright или MEN-1. 2.1.3. ГР-РГ-продуцирующая опухоль	E22.0 Q78.1
2.2. Гиперинсулинизм: 2.2.1. Первичный. 2.2.2. Транзиторный гиперинсулинизм. Врожденный гиперинсулинизм. 2.2.3. Другие заболевания, неспецифические. 2.2.4. Вторичный. 2.2.5. Алиментарное (простое) ожирение. 2.2.6. Ожирение с черным акантозом/гиперлипидемией и половой зрелостью. 2.2.7. Другие заболевания, неспецифические	E15.0 E16.1 P70.4 P70.1 E66.0 L83 E16.1
2.3. Семейный (изолированный) дефицит глюкокортикоидов (нечувствительность к АКТГ, отсутствие ответа на АКТГ)	Q89.1
2.4. Гипертиреозидизм	E05

Форма	МКБ-10
2.5. Состояния, вызывающие высокорослость у детей и нормальный рост или низкорослость у взрослых: 2.5.1. Преждевременное половое развитие. Экзогенное влияние эстрогенов или андрогенов.  Гипертиреозидизм. Врожденная гиперплазия коры надпочечников.  2.5.2. Другие специфические состояния	E30.1 Код лекарственного средства  Y42 E05.0 E25
2.6. Состояния, вызывающие нормальный рост у детей и высокорослость у взрослых: 2.6.1. Дефицит гонадотропных гормонов (задержка или гипогонадизм). 2.6.2. Дефицит ароматазы. 2.6.3. Дисфункция эстрогеновых рецепторов. 2.6.4. Другие специфические условия	E23.0 E34.9 E34.9
<b>3. Идиопатическая (нормальный вариант) высокорослость</b>	E34.4
3.1. Генетическая (семейная или конституциональная) высокорослость.	—
3.2. Несемейная идиопатическая высокорослость	—

### Диагностика высокорослости

Диагностика высокорослости включает сбор анамнеза, клиническое обследование пациентов с применением инструментальных и лабораторных методов.

#### Анамнестические данные:

1. Рост родителей с расчетом генетического роста и ростового коридора ребенка.

**Генетический (целевой) рост (для мальчика)** = (рост матери в см + рост отца в см) / 2 + 6,5 см.

**Генетический (целевой) рост (для девочки)** = (рост матери в см + рост отца в см) / 2 – 6,5 см.

**Ростовой коридор.** У мальчиков отмечается на соматограмме (кривой роста) показатель роста отца — одна граница, показатель роста матери — +13 см — вторая граница; у девочек показатель роста матери — одна граница, показатель роста отца — –13 см — вторая граница.

2. Рост сибсов, бабушек, дедушек.

3. Срок гестации.

4. Течение беременности и родов.
5. Рост и масса ребенка при рождении.
6. Скорость роста ребенка.
7. Сроки начала пубертата у родителей.
8. Заболевания пациента в течение жизни.

**Клиническое обследование:**

1. Измерение роста и массы пациента.
2. Измерение отношения длины верхней части тела к длине нижней части тела.
3. Измерение отношения размаха рук к длине тела.
4. Оценка стигм дисморфогенеза.
5. оценка полового развития (по Таннеру).
6. Оценка интеллекта.
7. Осмотр окулиста (глазное дно, поля зрения).

**Лабораторно-инструментальное обследование:**

1. Общий анализ крови.
2. Биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, калий, натрий, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, глюкоза, печеночные ферменты).
3. Рентгенограмма левой кисти и запястья с оценкой костного возраста по методике W. W. Greulich и S. I. Pyle и расчетом прогнозируемого роста с использованием индексных таблиц.

**Прогнозируемый (конечный) рост ребенка (см) =** рост ребенка в см / % костной зрелости × 100 %.

4. Гормональное обследование (базальный СТГ, ИФР-1, ИФРСБ-3, ЛГ, ФСГ, тестостерон, Э<sub>2</sub>, дегидроэпиандростерон, 17-гидроксипрогестерон, инсулин (С-пептид), ТТГ, Т<sub>4</sub>-свободный, Т<sub>3</sub>-свободный, антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и рецепторам ТТГ).

5. ОГТТ с определением уровней СТГ каждые 30 мин в течение 2 ч. В норме в ответ на гипергликемию отмечается снижение уровней СТГ, вплоть до минимально определяемого (супрессия). При акромегалии и гигантизме СТГ не бывает ниже 1 нг/мл, в 30 % случаев отмечается парадоксальный выброс СТГ в ответ на нагрузку глюкозой.

6. Цитогенетический анализ.

7. Содержание и спектр аминокислот (метионина и гомоцистина в моче и сыворотке крови).

8. КТ головного мозга и области гипофиза с обязательным контрастированием или МРТ с/без контрастирования (оптимальный метод визуализации аденомы гипофиза).

9. Молекулярная диагностика.

## Дифференциальная диагностика высокорослости

В табл. 2 и рисунке представлен спектр заболеваний, сопровождающихся высокорослостью у детей, начиная с периода новорожденности до взрослого возраста, и алгоритм дифференциальной диагностики.

Таблица 2

### Наиболее распространенные заболевания, сопровождающиеся высокорослостью (по М. А. Sperling, 2002)

Группа	Заболевания, сопровождающиеся высокорослостью
Фетальная макросомия	Сахарный диабет у матери. Церебральный гигантизм (синдром Sotos). Синдром Weaver–Smith. Синдром Beckwith–Wiedemann. Другие синдромы, сопровождающиеся повышением ИФР-2.
Постнатальное опережение физического развития, ведущее к высокорослости в детском возрасте	Семейная (конституциональная высокорослость). Церебральный гигантизм. Синдром Beckwith–Wiedemann. Ожирение. Гиперпродукция гормона роста. ГР-продуцирующая аденома как составляющая синдромов McCune–Albright или MEN-1. Преждевременное половое развитие. Синдром Marfan. Синдром Klinefelter Синдром Weaver–Smith. Синдром фрагильной X-хромосомы. Гомоцистинурия. 47 ХУУ-синдром. Гипертиреозидизм
Постнатальное опережение физического развития, ведущее к высокорослости у взрослых	Семейная (конституциональная высокорослость). Дефицит андрогенов или эстрогенов/резистентность к эстрогенам (у мальчиков). Тестикулярная феминизация. Гиперпродукция гормона роста. Синдром Marfan. Синдром Klinefelter. 47 ХУУ-синдром

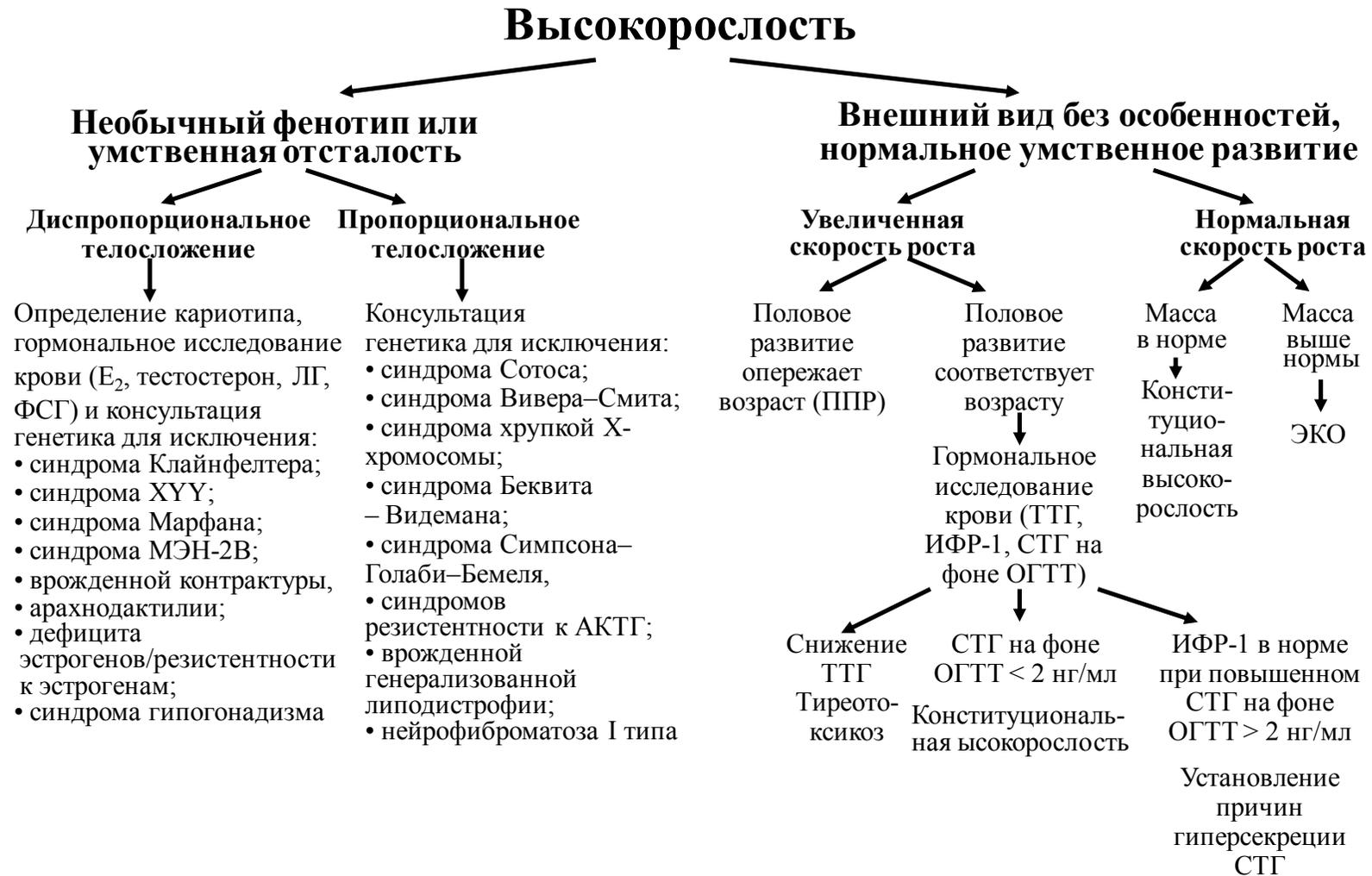


Рис. Дифференциальный диагноз высокорослости у детей  
(по И. И. Дедову, Г. А. Мельниченко, 2008)

## ФЕТАЛЬНАЯ МАКРОСОМИЯ

**Сахарный диабет у матери** является наиболее частой причиной рождения ребенка с макросомией для данного срока гестации. При отсутствии клинических симптомов (стигм дисморфогенеза) или семейного анамнеза у новорожденного с большим ростом необходимо исключать сахарный (гестационный) диабет у матери.

**Синдром Беквита–Видемана.** Описана группа заболеваний, которые сопровождаются макросомией новорожденного с увеличением внутренних органов. В основе этих болезней лежит избыточная секреция ИФР-2, контролируемая геном ИФР-2. Наиболее часто встречаемым заболеванием является *синдром Беквита–Видемана (Beckwith–Wiedemann)* (синоним: *синдром висцеромегалии, омфалоцеле и макроглоссии*). Частота — 1 : 13 700 новорожденным. Тип наследования — аутосомно-доминантный. *Минимальные диагностические признаки:* макроглоссия, грыжа пупочного канатика, макросомия, насечки на мочках ушных раковин, гипогликемия.

Частыми аномалиями являются макроглоссия и омфалоцеле (реже — расхождение прямых мышц живота). Макросомия отмечается с рождения (длина новорожденного — более 52 см и масса — свыше 4 кг) или развивается постнатально. Могут наблюдаться микроцефалия или гидроцефалия, выступающий затылок, аномалии прикуса, связанные с гипоплазией верхней челюсти и относительной гиперплазией нижней, экзофтальм, относительная гипоплазия орбит. Часто имеют место гемигипертрофия и пигментные невусы. Отмечаются висцеромегалия (гепатомегалия, спленомегалия, нефромегалия, панкреатомегалия, реже — кардиомегалия), гиперплазия матки, мочевого пузыря, клитора, тимуса.

У 30 % больных наблюдается гиперинсулинемическая гипогликемия вследствие гиперплазии  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. В большинстве случаев она носит транзиторный характер и купируется глюкозой и диазоксидом. У ряда больных для нормализации показателей гликемии требуется частичная панкреатэктомия. Умеренная умственная отсталость обычно связана с гипогликемиями.

Повышен риск развития злокачественных опухолей (опухоль Вильмса, гепатобластома, адренокортикальная карцинома, гонадобластома).

Популяционная частота **синдрома Сотоса (Sotos) (синдром церебрального гигантизма)** неизвестна. Большинство случаев носят спорадический характер. Семейные формы синдрома имеют аутосомно-доминантный тип наследования. *Минимальные диагностические признаки:* акромегалия, усиленный рост, умственная отсталость, нарушение координации.

При рождении характерно увеличение показателей массы тела и роста более 90-й перцентили. Отмечается ускорение скорости роста в первые годы жизни: рост больных превышает 97-ю перцентиль. Акселерация

роста продолжается до 4–5 лет. Половое развитие наступает в нормальные сроки, может отмечаться ранний пубертат.

Результаты уровней (базальные и во время ОГТТ) СТГ, ИФР-1, ИФРСБ-3 имеют нормальные значения. Отсутствуют специфические лабораторные и радиологические признаки синдрома.

Наблюдаются макроцефалия с выступающими лобными буграми, прогнатия, гипертелоризм, антимоноголоидный разрез глаз, выступающая нижняя челюсть, макроглоссия, высокое небо, косоглазие. Описаны сколиоз, увеличенные стопы и кисти, синдактилия пальцев стоп. Повышен риск неоплазий, в частности печеночной карциномы, опухоли Вильмса, яичников, паращитовидных желез.

Степень умственной отсталости умеренная. Отмечаются судороги, нарушение координации.

Популяционная частота синдрома **Вивера–Смита (Weaver–Smith)** неизвестна. Большинство описанных случаев носит спорадический характер, возможен аутомно-рецессивный, X-сцепленный и/или аутомно-доминантный типы наследования. *Минимальные диагностические признаки*: лицевые стигмы (эпикант, большие уши, длинный фильтр, микрогения, высокий лоб), рентгенологические (расширение метафизов костей, нарушение (диссоциация) костного созревания), камптодактилия, легкая умственная отсталость.

Отмечается пре- и постнатальная высокорослость. Характерны лицевые дисморфии, камптодактилия, контрактура коленных суставов, клинодактилия. Неврологическая симптоматика включает легкую умственную отсталость, гипертонус мышц.

#### **ПОСТНАТАЛЬНОЕ ОПЕРЕЖЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, ВЕДУЩЕЕ К ВЫСОКОРОСЛОСТИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

**Семейная (конституциональная) высокорослость**: высокий рост у родителей, большая скорость роста с рождения, прогнозируемый рост ребенка по костному возрасту (рентгенограмма кисти и запястья) с расчетом по индексным таблицам совпадает с генетическим (целевым) ростом, отсутствуют типичные клинико-лабораторные и инструментальные нарушения, характерные для патологической гиперсекреции ГР (нормальные уровни ИФР-1 и ИФРСБ-3, супрессия показателей СТГ при проведении ОГТТ), нормальный кариотип.

Синдром Беквита–Видемана, синдром Сотоса, синдром Вивера–Смита (см. выше).

**Синдром Марфана**. Популяционная частота *синдрома Марфана (Marfan)* — 0,04 : 1000 человек. Тип наследования — аутомно-доминантный с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью.

*Минимальные диагностические признаки:* высокий рост, арахнодактилия, гиперподвижность суставов, подвывих хрусталика, аневризма аорты.

Типичны высокий рост, длинные тонкие конечности, особенно дистальные отделы. Отмечаются сколиоз, кифоз, воронкообразная или килевидная грудная клетка, долихоцефалия, готическое небо, плоскостопие. Поражение глаз включает двусторонний подвывих хрусталика, сферофакию, микрофакию. Наблюдаются миопия высокой степени, отслойка сетчатки, гетерохромия радужки, мегалокорнеа, голубые склеры. Характерны нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: расширение восходящей части (реже грудного или брюшного отдела) аорты с развитием расслаивающейся аневризмы и недостаточность сердечных клапанов. Встречаются грыжи (бедренные, диафрагмальные, паховые), гипоплазия мышц и подкожной клетчатки, нефроптоз.

### **Синдром хрупкой Х-хромосомы (синдром Мартина–Белла)**

Популяционная частота — 0,5 : 1000 мальчиков. Тип наследования — Х-сцепленный рецессивный. *Минимальные диагностические признаки:* умеренная или глубокая умственная отсталость, большие оттопыренные ушные раковины, выступающий лоб и массивный подбородок, макроорхидизм, ломкость участка Xq 28.

Масса тела и длина при рождении нормальные или незначительно превышают популяционную норму, увеличена окружность головы. Отмечаются оттопыренные большие ушные раковины. У старших детей лицо имеет прямоугольную форму с высоким лбом, тонким длинным носом, гиперплазией нижней челюсти, часто встречаются расщелины неба. Кисти широкие. С началом полового созревания отмечается макроорхидизм. Характерно отставание в умственном развитии. Может наблюдаться аутизм, гиперреактивность, мышечная гипотония, судороги.

У некоторых пациентов отмечаются ожирение, гинекомастия, гипоспадия, пролапс митрального клапана.

**Синдром Клайнфелтера.** Популяционная частота *синдрома Клайнфелтера (СК) (Klinefelter, ХХУ-синдром)* — 1 : 500–1000 мальчиков. При классическом СК отмечается кариотип 47 ХХУ. Возможны следующие варианты: 46 ХУ/ХХУ мозаицизм; 48 ХХУУ; 48 ХХХУ; 49 ХХХУУ; 49 ХХХХУ. Клинические проявления СК наблюдаются у фенотипических мальчиков с кариотипом 46 ХХ в результате транслокации У (SRY) на Х-хромосому. Кариотип 46 ХХ встречается у 1 : 20 000 мальчиков. Большинство описанных случаев носит спорадический характер. *Минимальные диагностические признаки:* гипогенитализм, первичный гипогонадизм, аномалия кариотипа.

Большинство пациентов с СК имеют высокий рост, евнухоидные пропорции тела, непропорционально длинные нижние конечности. Отличительным признаком является гипоплазия яичек и полового члена. Часто

наблюдаются гинекомастия, ожирение, оволосение на лобке по женскому типу. При гистологическом исследовании яичек отмечаются гиалиноз и фиброз семенных канальцев, уменьшение количества клеток Лейдига. Характерны снижение полового влечения, импотенция, бесплодие.

Показатели индекса IQ составляют 85–90, выраженная умственная отсталость наблюдается редко (в основном у пациентов, имеющих в кариотипе три и более X-хромосом). Могут отмечаться трудности в обучении, задержка речевого развития.

Пациенты с СК имеют повышенный риск снижения минеральной плотности костной ткани и развития остеопороза, сахарного диабета 2-го типа, варикозного поражения, тромбозов, легочной эмболии. Пациенты с кариотипом 46 XX имеют нормальные пропорции скелета, низкорослы, снижение интеллекта у данной группы выражено незначительно.

**Ожирение.** Заболевание связано с избыточным увеличением массы ребенка относительно его роста, прогрессирующим половой зрелости и изменением вида тела, характерного для данного возраста. Основным показателем избыточной массы тела и ожирения у детей является индекс массы тела (ИМТ — масса тела (кг) / рост (м<sup>2</sup>)). ИМТ ребенка, соответствующий показателям от 90-й до 97-й перцентили для данного возраста и пола, указывает на наличие избыточной массы тела, более 97-й перцентили — на развитие ожирения.

Экзогенно-конституциональное (алиментарное) ожирение часто сопровождается ускорением линейного роста. Костный возраст обычно незначительно опережает хронологический. Раннее половое созревание ускоряет закрытие эпифизарных зон роста, но окончательный рост пациентов с алиментарным ожирением входит в генетический ростовой коридор. Ожирение у детей имеет следующие проявления:

1. Гормональные:
  - а) гиперинсулинемия;
  - б) снижение спонтанной и стимулированной секреции гормона роста;
  - в) повышение концентрации белков, связывающих гормон роста и ростовые факторы;
  - г) нормальная или повышенная продукция кортизола (повышение активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси), часто преждевременное адренархе;
  - д) повышенный уровень лептина.
2. Нейроэндокринные: низкая концентрация кортикотропин-рилизинг-гормона, серотонина и его метаболитов в цереброспинальной жидкости.
3. Метаболические:
  - а) инсулинорезистентность;

б) повышение в плазме свободных жирных кислот, гиперлипидемия, гипертриглицеролемиа;

в) низкое соотношение липопротеидов высокой/низкой плотности;

г) изменение активности адренергической нервной системы;

4. Другие:

а) психосоциальные проблемы (низкая самооценка, социальная изоляция, нарушение поведенческих реакций, синдром «псевдотумора», нарушение памяти и обучения, суицид);

б) кардиоваскулярные нарушения (ранний атеросклероз, артериальная гипертензия);

в) респираторные нарушения (гиповентиляция, синдром обструктивного апноэ во сне);

г) ортопедические нарушения (остеоартроз, вывих головки femорального эпифиза, гиперостоз и/или остеопороз);

д) гастропатии (желчнокаменная болезнь, жировой гепатоз);

е) изменения кожных покровов и их придатков (акантоз, грибковые поражения, гирсутизм);

ж) синдром внутричерепной гипертензии;

з) ночной энурез;

и) гиперурикемия и мочекаменная болезнь;

к) нарушение свертываемости крови;

л) гинекомастия.

**Гиперпродукция гормона роста. Акромегалия** — это нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией ГР у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов с нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной систем, периферических эндокринных желез, обмена веществ.

опухоль гипофиза (95 %) — аденома, аденокарцинома;

– эктопическая секреция СТГ (менее 2 %) — эндокраниальная (опухоль глоточного и сфеноидального синуса), экстракраниальная (опухоль поджелудочной железы, легких, средостения);

– эктопическая секреция соматолиберина (менее 3 %) — эндокраниальная (гамартома, ганглиоцитома), экстракраниальная (карциноид поджелудочной железы, бронхов, желудочно-кишечного тракта);

– в рамках наследственных синдромов — синдром МакКьюн–Олбрайта, синдром МЭН-1 и др.)

*По размерам выделяемой аденомы гипофиза различают:*

– микроаденому (менее 10 мм);

– макроаденому (более 10 мм).

*Патогенез.* В большинстве случаев акромегалия и гигантизм обусловлены избыточной первичной секрецией СТГ аденомой гипофиза. Опухоль возникает вследствие генных мутаций в  $\alpha$ -субъединице G-белка (появление Gsp-онкогена). Под влиянием Gsp-онкогена происходит пролиферация опухолевых клеток и повышение секреции СТГ, которая не регулируется обычными секреторными механизмами. Избыток СТГ вызывает увеличение секреции ростовых факторов (ИФР-1) в печени и их локальную продукцию в различных тканях, включая кости и хрящи. Под воздействием ростовых факторов увеличивается продукция коллагена, пролиферация хрящей, что приводит к росту и утолщению мягких, костной и хрящевой тканей.

При данном заболевании в патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы. Характерными *клиническими симптомами* являются (по И. И. Дедову, Г. А. Мельниченко, 2006):

1. Поражение кожи и мягких тканей:
  - огрубение черт лица;
  - утолщение пальцев;
  - себорея;
  - угри;
  - гирсутизм;
  - профузная потливость;
  - гидраденит.
2. Поражение костной системы:
  - диастема;
  - прогнатия;
  - фронтальный гиперостоз;
  - заболевания височно-нижнечелюстного аппарата;
  - остеоартриты;
  - дорзальный кифоз.
3. Поражение эндокринной системы и метаболические нарушения:
  - нарушение менструального цикла;
  - лакторея с/без гиперпролактинемии;
  - узловой зоб с/без нарушения функции;
  - гипертриглицеролемиа;
  - нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, гиперкальциурия с уrolитиазом;
  - холелитиаз.
4. Поражение центральной и периферической нервной системы:
  - сужение полей зрения (при супраселлярной аденоме);
  - парез черепно-мозговых нервов;
  - синдром запястного канала;

- проксимальная миопатия;
  - радикулопатия.
5. Поражение сердечно-сосудистой системы:
- артериальная гипертензия;
  - кардиомиопатия (гипертрофия левого желудочка, нарушение сердечного ритма и др.);
  - нарушение мозгового кровообращения.
6. Поражение дыхательной системы:
- апноэ во сне;
  - рестриктивные заболевания.

Дополнительными методами исследования (см. «Диагностика высокорослости») при гиперпродукции гормона роста являются ультразвуковое исследование щитовидной железы, сердца и органов малого таза, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиограмма, МРТ/КТ грудной и брюшной полости, определение СТГ в крови, оттекающей из нижних кавернозных синусов (при подозрении на эктопированную продукцию СТГ), определение уровня ГР-РГ в сыворотке крови (при подозрении на эктопическую продукцию соматолиберина).

*Диагноз акромегалии и гигантизма подтверждается:*

- при базальном уровне СТГ  $> 0,4$  нг/мл;
- минимальном уровне СТГ на фоне ОГТТ  $> 1$  нг/мл;
- повышенном уровне ИФР-1.

**ГР-продуцирующая аденома как составляющая синдромов МакКьюн–Олбрайта или МЭН-1.** Для *синдрома МакКьюн–Олбрайта (McCune–Albright)* характерна *специфическая триада*: полиостотическая фиброзная дисплазия, ППР, специфические пигментные пятна бледно-кофейного цвета. ППР начинается позже и протекает медленнее, чем при других формах преждевременного созревания. Часто первым признаком у девочек являются маточные кровотечения, возникающие задолго до появления телархе и адренархе. Кровотечения вызваны повышенным уровнем эстрогенов. ППР у мальчиков наблюдается значительно реже и характеризуется гиперплазией клеток Лейдига. Уровни гонадотропных гормонов обычно низкие или супрессированы. У некоторых пациентов показатели ЛГ и ФСГ могут повышаться, вызывая развитие истинного ППР.

В основе эндокринных нарушений лежит спорадическая мутация гена GNAS1 (стимулятор  $\alpha$ -субъединицы G-белка), который связывает рецепторы ЛГ и ФСГ с аденилатциклазой в гонадах. Мутантный белок постоянно активирует аденилатциклазу при отсутствии гонадотропных гормонов, что ведет к усилению секреции эстрогенов. Предполагают, что мутация гена происходит на ранних этапах эмбриогенеза.

*Клинические проявления гигантизма или акромегалии у пациентов с синдромом МакКьюн–Олбрайта* вызваны СТГ-продуцирующей аденомой

гипофиза. Гиперпролактинемия часто является сопутствующим признаком у детей с гиперпродукцией ГР. Гипертиреоз и автономно функционирующие аденомы щитовидной железы наблюдаются у 33 % пациентов с синдромом МакКьюн–Олбрайта. Возможно развитие синдрома Кушинга вследствие узловой гиперплазии или одиночной аденомы надпочечников. Неэндокринные поражения включают аритмии, тяжелый неонатальный холестаза.

Клиническая картина гигантизма с развитием аденомы может быть проявлением синдрома *множественной эндокринной неоплазии (МЭН-1 синдром) (синдром Вермера)*. Для этого синдрома обязательным является наличие гормонально-активных опухолей паращитовидных желез, островков поджелудочной железы, аденомы гипофиза.

Частота заболевания составляет 1 : 30 000 человек с пиком манифестации на четвертой-пятой декадах жизни. Число известных наблюдений этого синдрома в детском возрасте невелико, выявление МЭН-1 до десятилетнего возраста ребенка отмечается в единичных случаях. МЭН-1 является заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования или встречается спорадически. В его основе часто лежат мутации гена супрессии опухолей МЭН-1 (менина), расположенного на хромосоме 11q13.

Клиническая диагностика синдрома основана на определении у пациента двух из трех характерных признаков (аденом паращитовидных желез, эндокринных неоплазий поджелудочной железы и опухолей аденогипофиза). Для семейной формы заболевания достаточно выявить у больного один типичный симптом МЭН-1 при наличии родственников 1-й степени родства с одной из трех вышеуказанных опухолей. Описано более 20 различных эндокринных и неэндокринных неоплазий, лежащих в основе МЭН-1. Классической триаде заболевания могут сопутствовать опухоли надпочечников, бронхов, гастроинтестинального тракта, тимуса, липомы, ангиофибромы, шванномы, опухоли яичек, нейрофибромы.

Опухоли аденогипофиза являются первым признаком клинической манифестации МЭН-1 в 25 % спорадических и менее 10 % семейных случаев. Опухоли встречаются у 15–90 % пациентов с данным заболеванием и различаются показателями секреции гипофизарных гормонов (пролактина, гормона роста, адренокортикотропного гормона и др.) с развитием характерных клинических симптомов и/или размерами образования с эффектом компрессии окружающих тканей. Одной из наиболее часто встречаемых гормонально-активных неоплазий передней доли гипофиза является *СТГ-продуцирующая аденома*, к типичным клиническим признакам которой относятся гигантизм, увеличение размеров конечностей, изменение внешности (укрупнение носа, языка, утолщение кожи, надбровных дуг, диастема, прогнатизм), синдром карпального канала, сужение полей зрения, проксимальная миопатия, артериальная гипертензия, нарушение углеводного

обмена, галакторея. Согласно принятому в 2001 г. Консенсусу по диагностике и лечению пациентов с синдромом МЭН-1, скрининговое мониторирование аденом гипофиза включает определение сывороточных концентраций пролактина и ИФР-1, выполнение магнитно-резонансной томографии области гипофиза.

**Преждевременное половое развитие.** Высокорослость может быть одним из клинических признаков ППР. Для ППР характерно появление некоторых или всех вторичных половых признаков у девочек младше 8 лет или у мальчиков младше 10 лет.

При истинном ППР формирование вторичных половых признаков (изосексуальное — соответствующее генетическому и гонадному полу ребенка), обусловленное активацией гипоталамуса и гиперсекрецией гонадотропных гормонов, является завершенным.

Ложное ППР вызвано автономной избыточной секрецией эстрогенов в надпочечниках или яичниках у девочек либо приемом эстрогенов или гонадотропных гормонов, или автономной гиперсекрецией андрогенов или хорионического гонадотропина у мальчиков. Всегда незавершенное. Может быть изосексуальным и гетеросексуальным.

Последовательность развития вторичных половых признаков обычно такая, как и при нормальном половом созревании, пубертатный скачок роста составляет 8–12 см в год. Под влиянием половых гормонов значительно ускоряется закрытие эпифизарных зон роста, вследствие чего окончательный рост пациентов значительно ниже генетического.

**Гомоцистинурия (синоним: дефицит синтеза цистатионина).** *Минимальные диагностические признаки:* марфаноподобный фенотип, повышение концентрации метионина и гомоцистина в моче и крови. Популяционная частота неизвестна. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Внешний вид напоминает пациентов с синдромом Марфана. Скелетные аномалии включают долихостеномелию, воронкообразную или килевидную деформацию грудной клетки, сколиоз, деформацию коленных суставов, изменение формы и расположения зубов, остеопороз, склонность к переломам, ограничение подвижности суставов. Часто у детей с гомоцистинурией имеются подвывих хрусталика, миопия, атрофия зрительного нерва, отслойка сетчатки, глаукома. Отмечается умственная отсталость различной степени выраженности.

Нередко наблюдаются тромбоз коронарных, сонных, почечных артерий, генерализованный венозный тромбоз, которые являются причиной ранней смерти.

В плазме выявляются повышение концентрации метионина, гомоцистеина и гомоцистина, уменьшение количества цистина. Повышена экскреция с мочой гомоцистина.

**47 ХУУ-синдром (УУ-синдром).** *Минимальные диагностические признаки:* высокорослость, легкая задержка умственного развития. Частота — 1 : 800 мальчикам. Практически всегда возникает de novo. Очень редко встречается мозаицизм с 45 X или 46 ХУ.

У пациентов отмечается превышение генетического роста более чем на 10 см, нередко рост детей с УУ-синдром достигает 1,95–2,15 см. Отмечаются непропорционально длинные конечности, длинные кисти и стопы, тенденция к макроцефалии, антимоңголоидный разрез глаз, глубоко расположенные глаза, готическое небо, деформация ушных раковин и др. Наблюдается легкое снижение интеллекта. Фертильность нормальная, либидо повышено. Характерен варикоз.

**Гипертиреозидизм.** Данный синдром обусловлен избыточным синтезом и секрецией тироксина и трийодтиронина и характеризуется усилением обмена веществ во всех тканях-мишенях этих гормонов.

*Причинами тиреотоксикоза* являются диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса–Базедова), токсическая аденома щитовидной железы, чрезмерное количество тиреоидных гормонов, избыток тиреотропного гормона, тиреотоксическая стадия подострого тиреоидита, хашитоксикоз при хроническом лимфоцитарном тиреоидите, йод-индуцированный тиреотоксикоз. В 98 % случаев тиреотоксикоз у детей обусловлен развитием болезни Грейвса–Базедова. Более 75 % детей заболевают в период полового созревания. Девочки болеют в 4–6 раз чаще мальчиков. Генетическая предрасположенность определяется ассоциацией с антигенами HLA В 8 и Вw 35.

*Основные клинические проявления:* офтальмопатия Грейвса — 50 %, увеличение размеров щитовидной железы — 99 %, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия — 85 %, аритмии, увеличение пульсового давления (митральная регургитация) — 40 %). Отмечаются возбудимость, раздражительность, эмоциональная лабильность, нарушение концентрации внимания, мелкий тремор, гиперрефлексия. У девочек может наблюдаться задержка менархе, у мальчиков — гинекомастия.

При тиреотоксикозе характерно кратковременное ускорение роста, при этом костный возраст опережает паспортный более чем на 1 год. Окончательный рост пациентов с тиреотоксикозом не выходит за пределы генетического ростового коридора.

*Диагноз тиреотоксикоза* подтверждается определением в сыворотке низких или супремированных значений тиреотропного гормона, повышенными уровнями общего/свободного тироксина и общего/свободного трийодтиронина (Т3 токсикоз характерен для ранних стадий заболевания и предшествует повышению тироксина), повышенными титрами антител к тиреоидной пероксидазе (антитела к ТПО) и рецепторам тиреотропного гормона.

## ПОСТНАТАЛЬНОЕ ОПЕРЕЖЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, ВЕДУЩЕЕ К ВЫСОКОРОСЛОСТИ У ВЗРОСЛЫХ

Семейная (конституциональная) высокорослость (см. выше). **Дефицит андрогенов или эстрогенов/резистентность к эстрогенам (у мальчиков).** Основным симптомом дефицита половых гормонов у мальчиков является допубертатный объем яичек (до 4 мл) к 14 годам, у девочек — отсутствие развития молочных желез к 13 годам и/или менструальной функции к 15 годам. У подростков отсутствуют вторичные половые признаки: у мальчиков — мутация голоса, оволосение на лице, мышечная гипертрофия плечевого пояса, активность потовых и сальных желез, у девочек — перераспределение жира по женскому типу. При длительной задержке полового созревания отмечаются рост конечностей, снижение соотношения верхнего и нижнего сегментов тела, формирование евнухоидных пропорций. Дифференцировка костного скелета до пубертатного возраста соответствует фактическому возрасту ребенка, и только с 13–14 лет наблюдается отставание костного возраста. Конечный рост нелеченных детей может превышать генетически детерминированный рост, так как зоны роста долго остаются открытыми, и способность к линейному росту сохраняется до 20 лет и более.

**Тестикулярная феминизация.** Синдром тестикулярной феминизации (резистентности к андрогенам) относится к группе ложного мужского гермафродитизма. Распространенность синдрома составляет от 1 : 20 000 до 1 : 64 000 новорожденных мальчиков.

Минимальные диагностические признаки: аменорея, бесплодие, кариотип 46 XY, недоразвитость вторичных половых признаков. Выделяют две основные формы синдрома: полную — форма, при которой наружные половые органы имеют нормальное строение по женскому типу, и частичную — форма, при которой строение наружных гениталий отражает различную степень маскулинизации.

В основе андрогеновой нечувствительности лежит отсутствие активации гена рецептора андрогена и нарушение связывания с ним тестостерона и его активного метаболита — дегидротестостерона. Нарушение рецепторного связывания с тестостероном и его активной формой приводит к отсутствию адекватного ответа на андрогеновый стимул, что проявляется формированием наружных гениталий по женскому типу. Нормальная продукция антимюллерового фактора яичками приводит к регрессии у больших производных мюллеровых протоков (матки, фаллопиевых труб, верхней части влагалища). Нижняя часть влагалища укорочена и слепо заканчивается, большие половые губы недоразвиты.

Производные вольфовых протоков (семявыносящий проток, семенные пузырьки и придаток семенника) в различной степени гипоплазированы, могут находиться в брюшной полости или паховых каналах, реже — в

больших половых губах. Яички нормально развиваются в препубертатном возрасте, однако гистологически отмечается гиперплазия клеток Лейдига. В пубертате наблюдается диффузное или узловое перерождение гиперплазированных клеток Сертоли с развитием тубулярных аденом. Процесс сперматогенеза заканчивается на ранней фазе, до созревания сперматозоидов.

При полной нечувствительности к андрогенам больные с рождения воспитываются в женском паспортном поле. Психосексуальное поведение соответствует женскому типу. В пубертатном возрасте формируется нормальный женский фенотип. У больных хорошо развиты молочные железы с дифференцированной железистой тканью, половое оволосение слабо выражено или отсутствует. Отмечается превышение конечного роста данной группы пациентов относительно их фенотипически-генетических показателей, что вероятно обусловлено влиянием генов, экспрессирующихся на Y-хромосоме.

При лабораторном обследовании больных с полной формой заболевания уровни ЛГ повышены, ФСГ — нормальные. Высокие значения тестостерона являются результатом повышенной по механизму обратной связи секреции ЛГ. Конверсия тестостерона в дегидротестостерон снижена. Концентрации Э<sub>2</sub> превышают уровни, характерные для нормальных мужчин, но низкие по сравнению с нормативами для женщин в фолликулиновую фазу цикла. Повышенные показатели Э<sub>2</sub> являются следствием периферической ароматизации большого количества тестостерона и достаточны для феминизации пациентов. В периоде пубертата больные обращаются к врачу по поводу отсутствия менструаций.

Гиперпродукция гормона роста, синдром Марфана, синдром Клайнфелтера, 47 XYY-синдром (см. выше).

### **Лечение гиперсекреции гормона роста**

*Главные цели лечения:*

- устранение клинических симптомов заболевания;
- нормализация секреции СТГ и ИФР-1, ИФРСБ-3;
- ликвидация источника повышенной продукции СТГ;
- предупреждение рецидива заболевания.

*Основные методы лечения:*

- хирургический;
- медикаментозный;
- лучевой.

**Хирургическое лечение.** В настоящее время аденомэктомия является *методом выбора при лечении акромегалии и гигантизма*. Способ оперативного вмешательства (трансфеноидальный или транскраниальный) определяется размерами аденомы и особенностями ее распространения.

Главным преимуществом оперативного вмешательства является быстрый эффект. При успешной (радикальной) операции в раннем послеоперационном периоде отмечается нормализация уровней СТГ (<1 нг/мл при ОГТТ) и показателей ИФР-1 (соответствуют возрастным параметрам).

Ремиссия заболевания зависит от размера и характера распространения аденомы (при эндоселлярной аденоме частота ремиссии составляет до 88 %, при экстраселлярной — до 45 %), степени технического оснащения (использование эндоскопического контроля, нейронавигации, интраоперационного гормонального анализа и МРТ-контроля), квалификации нейрохирурга (опыт — не менее 200 операций с применением эндоскопического контроля, нейронавигации). Отсутствие морфологических признаков агрессии опухоли и признаков ее инвазии также свидетельствует о ремиссии заболевания.

При успешном оперативном вмешательстве частота послеоперационных осложнений (назальная ликворея, несахарный диабет, гипопитуитаризм, зрительные нарушения, менингит) составляет не более 2 %.

**Терапия аналогами соматостатина.** В настоящее время применяются 3 класса лекарственных средств:

- аналоги соматостатина;
- антагонисты рецепторов ГР;
- агонисты дофаминовых рецепторов.

*Длительно действующие селективные аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид, сандостатин-ЛАР)* являются препаратами выбора при медикаментозном лечении акромегалии и гигантизма. Применяются:

- при терапии в послеоперационном периоде, если неэффективно хирургическое вмешательство;
- после лучевой терапии до достижения ее результата;
- в предоперационной подготовке (уменьшают размеры опухоли);
- при первичной терапии больных, отказавшихся от операции или имеющих противопоказания.

Клинический эффект быстрый и выраженный. У 95 % больных улучшается общее состояние, уменьшаются головная боль, отечность, потливость, артралгии. Отмечается обратное развитие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы: уменьшаются симптомы кардиомиопатии, снижаются системная артериальная гипертензия, левожелудочковая гипертрофия, улучшаются гемодинамические показатели, уменьшается частота ночных апноэ.

*Антагонисты рецепторов ГР (пегвисомант)* — самое эффективное медикаментозное средство лечения акромегалии и гигантизма. Через 3 мес. от начала терапии ремиссия заболевания наблюдается у 97 % пациентов.

Пегвисомант применяют при отсутствии эффективности от терапии аналогами соматостатина при сроке лечения не менее 3 мес. или при со-

хранении выраженных побочных эффектов после 6 мес. терапии, несмотря на клинико-гормональную эффективность данных препаратов. Отмечается нормализация уровней инсулина, липидов.

*Агонисты дофаминовых рецепторов* используются при невысокой активности заболевания (уровень ИФР-1 не более 750 нг/мл) и наличии у больного смешанной (СТГ-пролактин-секретирующей) аденомы гипофиза как дополнительная терапия к хирургическому лечению/лучевой терапии. Возможна комбинация с аналогами соматостатина.

**Лучевая терапия** ( $\gamma$ -терапия, протонотерапия) занимает третье место по значимости в лечении акромегалии и гигантизма из-за существенных недостатков (отдаленность во времени производимого эффекта: не ранее 6–24 мес. от момента проведения облучения; развитие пангипопитуитаризма у 60 % больных) и совершенствования медикаментозных и хирургических методов.

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Для оценки эффективности проводимой терапии контроль уровней СТГ и ИФР-1 проводится через 3–6–12 мес. от начала терапии, МРТ-контроль — через 6–12 мес. Критериями ремиссии гиперсекреции ГР являются клинико-гормональные показатели, установленные на основании Консенсуса ведущих нейроэндокринологов и нейрохирургов (A. Guistina, A. Barkan, F. F. Casanueva et al., 2000) (табл. 3).

Таблица 3

#### Критерии ремиссии акромегалии (гигантизма)

Степень контроля	Критерии
Полная ремиссия	Отсутствие клинических признаков активности. СТГ базальный < 2,5 нг/мл. Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл. Нормальный уровень ИФР-1 соответственно полу и возрасту
Неполная ремиссия	Отсутствие клинических признаков активности. Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ >1 нг/мл. Повышенный уровень ИФР-1
Отсутствие ремиссии	Наличие клинических признаков активности. Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ >1 нг/мл. Повышенный уровень ИФР-1

## Лечение семейной (конституциональной) и синдромальной высокорослости

*Показаниями* для начала лечения являются:

- прогнозируемый рост более 3 SD от средних значений для пола (198 см для мальчиков и 180 см для девочек);
- наличие значительных психосоциальных проблем.

Применяются препараты половых стероидов, которые вызывают раннее половое созревание и быстрое закрытие эпифизарных зон роста.

Начинать лечение у девочек следует при достижении костного возраста 11–11,5 лет. Препараты эстрогенов уменьшают прогнозируемый рост на 5–10 см. Традиционно начинают терапию высокорослости с назначения этинилэстрадиола per os в дозе 0,15–0,5 мг/сут до закрытия зон роста. При необходимости через год монотерапии эстрогенами переходят к циклической терапии эстроген-прогестагеновыми препаратами.

У мальчиков используются преимущественно пролонгированные препараты эфиров тестостерона. Лечение начинают при достижении костного возраста 13–13,5 лет. Применяют тестостерона энантат в дозе 500 мг каждые 2 нед. внутримышечно на протяжении 6 мес.

Побочные эффекты гормональной терапии включают нарушение липидного спектра, склонность к тромбозам, холелитиаз, артериальную гипертензию, нарушение менструального цикла.

## Литература

1. Дедов, И. И. Половое развитие детей : норма и патология / И. И. Дедов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова. М., 2002. 232 с.
2. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. И. Козлова [и др.]. Ленинград : Медицина, 1987. 320 с.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М., 2006. 1080 с.
4. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. М., 2008. С. 352–356.
5. Эндокринология / под ред. Н. Лавина. М., 1999. С. 480–518.
6. Leiber, B. Die Klinischen Syndrome / B. Leiber. Muenchen ; Wien ; Baltimore : Urban&Schwarzenberg, 1990. P. 805.
7. Ranke, M. B. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents / M. B. Ranke. Leipzig : Heidelberg, 1996. P. 448
8. Sperling, M. A. Pediatric Endocrinology / M. A. Sperling. New York : Alan R. Liss, 2002. P. 796.

## Оглавление

Список сокращений .....	3
Высокорослость. Классификация. ....	4
Диагностика высокорослости .....	6
Дифференциальная диагностика высокорослости .....	8
Фетальная макросомия.....	10
Постнатальное опережение физического развития, ведущее к высокорослости в детском возрасте .....	11
Постнатальное опережение физического развития, ведущее к высокорослости у взрослых.....	20
Лечение гиперсекреции гормона роста.....	21
Оценка эффективности лечения .....	23
Лечение семейной (конституциональной) и синдромальной высокорослости.....	24
Литература.....	25

Учебное издание

**Солнцева Анжелика Викторовна**

# **ВЫСОКОРОСЛОСТЬ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало  
Редактор Н. В. Тишевич  
Компьютерная верстка В. С. Римошевского

Подписано в печать 21.05.09 Формат 60 × 84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,18. Тираж 99 экз. Заказ 643.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.