

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

**А. В. СОЛНЦЕВА**

# **СОМАТОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616.432-008.64 (075.8)

ББК 54.15 я 73

С 60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 25.03.2009 г., протокол № 7

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. А. П. Шепелькевич; канд. мед. наук, доц. В. В. Строгий

**Солнцева, А. В.**

С 60 Соматотропная недостаточность у детей и подростков : учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева. – Минск : БГМУ, 2009. – 27 с.

ISBN 978-985-528-048-5.

Обобщены современные взгляды на классификацию, клинику, методы ранней диагностики и лечения дефицита гормона роста у детей и подростков.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического факультета, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616.432-008.64 (075.8)

ББК 54.15 я 73

ISBN 978-985-528-048-5

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2009

## Список сокращений

А/Д — аутосомно-доминантный  
АД — артериальное давление  
АКТГ — адренокортикотропный гормон  
А/Р — аутосомно-рецессивный  
ГР — гормон роста  
ГР-РГ — гормон роста-рилизинг-гормон  
ДГР — дефицит гормона роста  
ИНГР — изолированная недостаточность гормона роста  
ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1  
ИФР-2 — инсулиноподобный фактор роста-2  
ИФРСБ-3 — связывающий белок-3 инсулиноподобного фактора роста  
ЛГ — лютеинизирующий гормон  
МНГГ — множественная недостаточность гормонов гипофиза  
ПРЛ — пролактин  
ТТГ — тиреотропный гормон  
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

## Введение

Соматотропная недостаточность у детей и подростков проявляется выраженной низкорослостью, которая характеризуется совокупностью антропометрических, клинических, генетических, рентгенологических, метаболических и гормональных нарушений. В последние годы, благодаря развитию фундаментальных наук (молекулярная эндокринология, генная инженерия, иммунология и др.), достигнуты большие успехи в понимании причин, лежащих в основе дефицита гормона роста. Соматотропная недостаточность может быть связана с полным или частичным отсутствием гормона роста (ГР) или его патологической секрецией, вызвана снижением уровней ростовых факторов. В зависимости от используемых диагностических критериев частота низкорослости, обусловленная выраженным дефицитом гормона роста (ДГР), составляет 1 : 4000–10 000 детей и подростков.

## Регуляция синтеза и секреции гормона роста

ГР секретируется аденогипофизом в виде молекулы размером 22 кДа. Его секреция носит пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом. Развитие, дифференцировка гипофиза и экспрессия гена ГР регулируется многими транскрипционными факторами гипофиза (по П. Коэну и Р. Дж. Розенфельду, 2008):

1. HESX1 (экспрессия генов гомеоблока в эмбриональных стволовых клетках).

2. Prop-1 («предсказатель» Pit-1).

3. POU1F1 (POU-домен/ Pit-1).

4. RIEG (ген синдрома Рейгера).

5. LHX3 (белок гомеодомена LIM).

Гены Pit-1 и Prop-1 (кодирующие белки) часто мутируют или подвергаются делеции в случае наследственного гипопитуитаризма.

Основное количество ГР секретируется в ночное время в начале глубокого сна ребенка и зависит от возраста, пола, стадии полового созревания, составляя 0,02–0,06 МЕ/кг/сут.

Регуляция синтеза и секреции ГР осуществляется гипоталамическими нейропептидами: ГР-РГ (соматолиберином) и соматостатином. Их эффекты опосредуются гипоталамическими нейротрансмиттерами, которые оказывают стимулирующее ( $\alpha$ -адренергические, серотонинергические, дофаминергические рецепторные системы) или тормозящее ( $\alpha$ -адренергические и серотонинергические антагонисты,  $\beta$ -адренергические агонисты) влияние на секрецию ГР.

Стимулирующим действием обладают тиреоидные и половые гормоны, вазопрессин, АКТГ, меланоцитостимулирующий гормон. Глюкокортикоиды оказывают стимулирующее (при острой нагрузке высокими дозами) и тормозящее влияние (при длительном хроническом избытке) на секрецию ГР. Недавно открытый гормон — грелин выделяется желудком и действует как стимулятор секреции ГР через специальный рецептор, а также как гормон, повышающий аппетит. Стимулирующее влияние на секрецию ГР оказывают глюкоза и определенные аминокислоты. Известны экзогенные физиологические и фармакологические факторы, повышающие выделение ГР, многие из которых (например, клонидин, L-допа, физические упражнения) используются в тестах стимуляции ГР (рис.).

Попадая в кровь, ГР взаимодействует со связывающим белком (ИФРСБ-3) и в связанном состоянии проникает в печень, где происходит активация выработки ИФР-1 и ИФР-2. Кроме печени ростовые факторы вырабатываются в надпочечниках, хрящевой ткани, легких, почках, половых железах. Биологическое действие ИФР-1 и ИФР-2 характеризуется острыми анаболическими сдвигами в белковом обмене, позднее — в сти-

муляции пролиферации и дифференцировки клеток различных типов, в первую очередь, хрящевой и костной ткани.

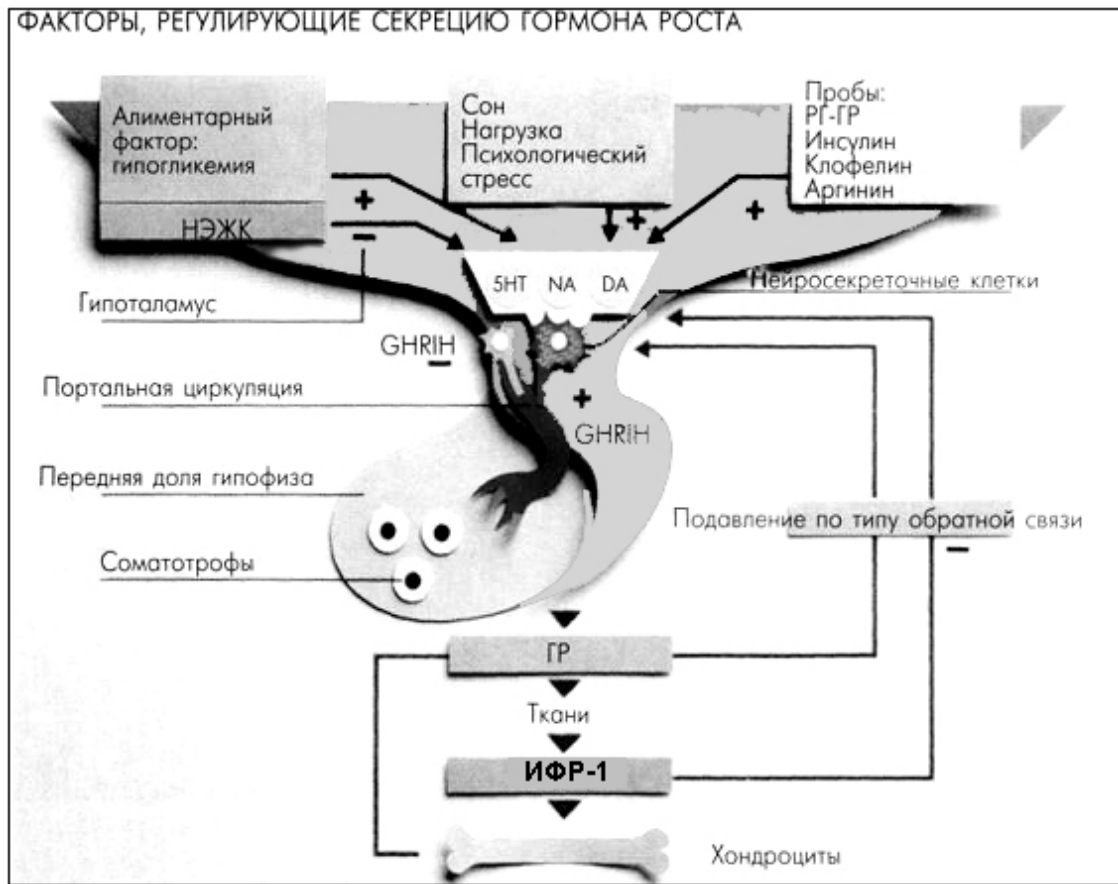


Рис. Регуляция секреции гормона роста

Основной эффект ГР на детский организм проявляется в стимуляции продольного роста костей, преимущественно длинных трубчатых и в меньшей степени губчатых костей (например, позвонков). Пролиферирующие хондроциты эпифизарной ростовой пластинки формируют хрящевую матрицу, которая в последующем подвергается дегенерации и замещается костной тканью по направлению к метафизу кости.

ГР вместе с половыми гормонами и модуляторами фосфорно-кальциевого обмена (паратгормон, витамин Д, кальцитонин) являются активными участниками системы регуляции метаболизма костной ткани. ГР активизирует ее обмен, вызывая усиление остеобразования и в меньшей степени — остеорезорбции.

Влияние ГР на углеводный, белковый и жировой обмены может осуществляться в два этапа: острых и поздних эффектов. Острые эффекты заключаются в инсулиноподобном действии: стимуляции гликогенеза в печени, синтезе белка в печени и мышцах, утилизации глюкозы в жировой и мышечной тканях. Поздние эффекты проявляются противоположным действием: стимуляцией гликогенолиза, липолиза, торможением утилизации глюкозы тканями.

## Классификация дефицита гормона роста

Совершенствование диагностических методов (генетические исследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга) и их использование в клинической практике позволили выделить формы нанизма в зависимости от нарушения уровня регуляции секреции и действия ГР: гипофизарный (первичная патология гипофиза); гипоталамический (дефицит биосинтеза и секреции ГР-РГ); тканевая резистентность к действию ГР (патология рецепторов на уровне тканей-мишеней). Различают органический (как результат внутричерепного повреждения различной этиологии) или идиопатический (при отсутствии специфической патологии гипоталамо-гипофизарной области) ДГР; семейный или спорадический; с известным генетическим дефектом или связанный с нейроэндокринной дисфункцией секреции ГР; полный или парциальный (частичный) ДГР; изолированный или сочетанный с дефицитом других тропных гормонов аденогипофиза (составная часть множественной недостаточности гормонов гипофиза (МНГГ)); врожденный или приобретенный. Согласно классификации педиатрических эндокринологических диагнозов, принятых Европейской ассоциацией детских эндокринологов (2007), выделяют следующие формы ДГР (табл. 1):

*Таблица 1*

### Классификация дефицита гормона роста у детей и подростков (ESPE, 2007)

Форма	МКБ-10
В случае МНГГ каждый дефицит тропных гормонов классифицируется отдельно: <ul style="list-style-type: none"> <li>– дефицит АКТГ;</li> <li>– дефицит ТТГ;</li> <li>– дефицит гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ);</li> <li>– дефицит ПРЛ;</li> <li>– несахарный диабет (дефицит вазопрессина)</li> </ul>	E23.0
<b>1. Врожденный ДГР</b>	E23.0
1.1. Связанный с врожденными дисморфическими синдромами: <ul style="list-style-type: none"> <li>– почечным канальцевым синдромом де Тони–Дебре–Фанкони;</li> <li>– синдромом Рейгера;</li> <li>– синдромом Кабуки</li> </ul>	
1.2. Связанный с другими синдромами: синдром эктродактилии и эктодермальной дисплазии, расщелины губы/неба	E23.0
1.3. Известные генетические дефекты: <ul style="list-style-type: none"> <li>– HESX1;</li> <li>– LHX3;</li> <li>– LHX4;</li> <li>– Prop-1;</li> <li>– POU1F1 (Pit-1);</li> <li>– ген рецептора ГР-РГ;</li> </ul>	E23.0

Форма	МКБ-10
– ГР; – другие специфические генетические дефекты	
1.4. Связанный с синдромами «дефекта срединной трубки»: септооптической дисплазией, синдромом пустого турецкого седла, гипоплазией аденогипофиза с эктопией нейрогипофиза и агенезией гипофизарной ножки, арахноидальной кистой, врожденной гидроцефалией	Q04.4 Q37.9 Q35.0
1.5. Связанный с пренатальными инфекциями: например, краснухой	P35.0
1.6. Связанный с другими заболеваниями	E23.0
1.7. Идиопатический: – «классический» идиопатический ДГР; – нейросекреторная дисфункция	E23.0
<b>2. Приобретенный ДГР</b>	E23.0
2.1. Краниофарингиома	D44.4
2.2. Другие гипофизарные опухоли, например: герминома, гамартома	M9064/3
2.3. Опухоли других отделов мозга, например: астроцитомы, эпендимомы, глиомы, медуллобластомы, назофарингиальная опухоль	C71 M9400/3 M9391/3 M9380/3 M9470/3
2.4. Некраниальные опухоли, например: лимфома, лейкемия	C91–96
2.5. Травма черепа	S06
2.6. Инфильтративные болезни, например, гистиоцитоз	D76
2.7. Сосудистая патология	Q28
2.8. Другие неспецифические причины	E23.0

### Врожденный дефицит гормона роста

**Врожденный ДГР** (изолированный или множественный) встречается у 1 из 3500–4000 детей и подростков, что составляет около 1 % от всех пациентов с нанизмом. Среди детей с ДГР, имеющих родственников первой степени родства с выраженной низкорослостью (рост ниже –3 стандартных отклонений), в 5–30 % случаев подтверждается генетический фактор заболевания.

Врожденный наследственный ДГР обусловлен наличием молекулярных аномалий, передающихся по наследству. Различают несколько наследственных форм соматотропной недостаточности (табл. 2, 3).

**Дефект гена ГР-1** (табл. 2) развивается вследствие различных мутаций и делеций и приводит к изолированной недостаточности гормона роста (ИНГР). Выделяют следующие типы ИНГР.

Таблица 2

**Молекулярные дефекты, приводящие к генетической недостаточности ГР  
(по Р. С. Sizonenko, Р. Е. Clayton, Р. Cohen, 2001)**

Генетический тип	Наследование	Эндогенный ГР	Другие проявления	Ответ на лечение ГР	Молекулярная основа
<b>ГР-РГ</b>					Не установлена
Ген рецептора ГР-РГ	Не уточнено	Низкий	Нет ответа на ГР-РГ	Положительный	Мутации
<b>Ген ГР-1 мутации/делеции</b>					
Тип 1А	А/Р	Не определяется	—	Появление ГР-антител и резистентность	Мутации, делеции
Тип 1Б	А/Р	Отсутствует или низкий	—	Положительный	Мутации
Тип II	А/Д	Низкий	Гиперинсулинемия	Положительный	Мутации
Тип III	Х-связанный	Низкий	Гипо-γ-глобулинемия	Положительный	Х-связанный
<b>Нарушение развития гипофиза</b>					
Prop-1 ген	А/Р	Очень низкий	ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, ± АКТГ	Положительный	Мутации
Pit-1 ген	А/Р	Очень низкий	ТТГ, ПРЛ	Положительный	Мутации
HESX1/Hesx-1*	Не уточнено	Низкий	ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, АКТГ	Положительный	Мутации

\* Причины септооптической дисплазии.

Таблица 3

**Формы множественной гипофизарной недостаточности (по Д. С. Парксу, 2003)**

Тип наследования	ДГР	Недостаточность гормонов гипофиза	Ген-кандидат	Дефект гена
А/Р	Полная	ПРЛ, ТТГ	Pit-1	Делеции, мутации
	Полная*	ТТГ, ЛГ, ФСГ	Не известен	Не исследован
	Частичная	ТТГ, ЛГ, ФСГ, ±АКТГ	Prop-1 ген	Не исследован
А/Д	Полная	ПРО, ТТГ	Pit-1	Мутации
Х-сцепленный	Частичная	ТТГ, ЛГ, ФСГ, ±АКТГ	Не известен	Не исследован

\* Данная категория МНГГ связана с увеличением передней доли гипофиза и турецкого седла.



ИНГР (тип 1А) обусловлена делецией/точечной мутацией гена ГР, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Особенностью является тяжелая недостаточность ГР и повышенный риск образования антител при введении экзогенного ГР с резким снижением эффекта терапии.

ИНГР (тип 1Б) развивается вследствие мутации гена ГР, передающейся по аутосомно-рецессивному типу наследования. Характерны наличие остаточной стимулированной секреции ГР, отсутствие образования антител при заместительном лечении экзогенным ГР.

ИНГР (тип II) обусловлена мутацией гена ГР, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу.

При ИНГР (тип III) наследование сцеплено с X-хромосомой. Полная форма заболевания включает в себя гипогаммаглобулинемию и ИНГР. Генетический дефект представлен мутациями или делециями в районе X-хромосомы, содержащем 2 локуса, один из которых необходим для нормальной продукции иммуноглобулинов, другой — для секреции ГР.

В некоторых случаях низкий эффект или его отсутствие на введение ГР-РГ указывает на возможный изолированный **дефицит ГР-РГ** (табл. 2). До настоящего времени этиологический фактор не уточнен и мутации гена ГР-РГ не найдены. Подобный ответ соматотропного гормона на действие ГР-РГ наблюдается при дефекте гена рецептора ГР-РГ.

Врожденные эмбриональные нарушения в настоящий момент рассматриваются как результат **мутации генов**, кодирующих факторы транскрипции и участвующих в органогенезе гипоталамо-гипофизарной оси (**Prop-1 ген, Pit-1 ген, HESX1/ HESX-1**) (табл. 2). Врожденная поломка этих генов часто приводит к развитию МНГГ. Известны нарушения развития гипоталамо-гипофизарной системы без установленного генетического дефекта, такие как патология срединной трубки (синдром Рейгера, септо-оптическая дисплазия, трансфеноидальные миеломенингоцеле, кисты кармана Ратке), микроэнцефалия и голопроэнцефалия, связанные с ИНГР или МНГГ.

### **Множественная недостаточность гормонов гипофиза**

Описано несколько форм наследуемой МНГГ (пангипопитуитаризм). В табл. 3 суммированы результаты исследования разных типов наследования и перечислены гормоны, дефицит которых характерен для каждого из состояний МНГГ. Наиболее часто встречается сочетанная недостаточность всех гормонов, кроме, возможно, ПРЛ. Сомнения относительно ПРЛ связаны с тем, что его дефицит не приводит к развитию определенного клинического фенотипа, и в большинстве проводившихся ранее исследований уровень данного гормона не измерялся.

Различают А/Р, А/Д и рецессивную Х-сцепленную формы пангипопитуитаризма.

**Дефицит Pit-1-гена** — это дефицит гипофизарного специфического транскрипторного фактора-1, который ответственен за транскрипцию гена, отвечающего за синтез трех гипофизарных гормонов: ГР, ПРЛ и ТТГ. Приводит к недостаточности вышеуказанных гормонов.

**Дефицит фактора Prop-1 и другие формы наследственного пангипопитуитаризма.** Дефект гена Prop-1 (активатор транскрипции) является одной из самых частых причин недостаточности ГР в сочетании с дефицитом всех тропных гормонов аденогипофиза (ПРЛ, ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ) и нейрогипофиза (вазопрессина).

**Симптомами, характерными для всех форм врожденного ДГР у детей,** являются:

- выраженная прогрессирующая низкорослость (дефицит роста ребенка по отношению к среднему показателю для возраста составляет больше  $-3$  стандартных отклонений);
- снижение скорости роста меньше  $-1$  стандартного отклонения в год (при полном ДГР ребенок растет не более 2–3 см/год);
- выраженная задержка костного возраста относительно хронологического (на 4–5 лет);
- позднее прорезывание и смена зубов;
- нормальные пропорции тела или увеличение отношения длины туловища к длине нижнего сегмента тела (детские пропорции);
- акромикрия;
- избыток массы тела по отношению к росту, часто с видимым отложением подкожного жира;
- окружность головы пропорциональна росту, однако рост лицевых костей может отставать: характерно наличие большого выступающего лба, впавшей переносицы («кукольное лицо»);
- высокий тембр голоса;
- тонкая кожа, ее преждевременное старение;
- тонкие волосы;
- новорожденные и дети раннего возраста могут иметь тяжелые гипогликемии с судорогами (при сочетании с дефицитом АКТГ);
- у мальчиков — микропенис, или микрогенитализм.

**Особенности клинической картины при аутосомно-рецессивных формах ИНГР:**

- тяжелый ДГР;
- рост новорожденных ниже среднепопуляционной нормы;
- выраженные гипогликемии, связанные с сопутствующим дефицитом АКТГ и развитием вторичного гипокортицизма;

- скорость роста резко замедлена: в 1–2-й год жизни ребенка рост ниже –4 и более стандартных отклонений;
- ГР в сыворотке не определяется, стимуляционные тесты отрицательные;
- значительно снижен ИФР-1;
- заместительная терапия ГР эффективна только в течение нескольких месяцев, в дальнейшем развивается резистентность к лечению вследствие выработки блокирующих антител против экзогенного ГР.

***Особенности клинической картины при аутосомно-доминантных формах ИНГР:***

- нанизм менее тяжелый;
- уровень сывороточного ГР низкий;
- стимуляционные пробы на ГР дефицитарные;
- отсутствие образования антител при заместительной терапии экзогенным ГР, лечение эффективно.

***Особенности клинической картины при патологии Pit-1:***

- выраженный нанизм;
- гипотиреоз.

***Особенности клинической картины при патологии Prop-1:***

- тяжелое течение заболевания;
- недостаточность всех тропных гормонов аденогипофиза и антидиуретического гормона.

***Особенности клинической картины при врожденных дефектах гипоталамо-гипофизарной системы:***

- нормальный рост при рождении;
- часто при рождении — гипогликемия;
- выраженная желтуха;
- замедление роста с 2–3 лет жизни, сопровождается множественными челюстно-лицевыми аномалиями, которые характерны для данной формы патологии (срединной трубки);
- низкорослость часто сочетается с другими клиническими проявлениями врожденного гипопитуитаризма.

**Идиопатический дефицит гормона роста.** В настоящее время наиболее распространенная форма ДГР — идиопатическая (65–75 %). По мере совершенствования диагностических методов и использования их в клинической практике, с взрослением ребенка доля пациентов с идиопатическим ДГР уменьшается.

Идиопатическая недостаточность ГР может быть изолированной или в сочетании с дефицитом других гипофизарных гормонов (ТТГ, АКТГ и др.). У 40–75 % больных с идиопатическим ДГР выявляется гипоталамическая форма. В ряде случаев недостаточность ГР может быть обусловле-

на дисфункцией вышележащих отделов ЦНС, но провести топическую верификацию такого процесса в настоящий момент невозможно.

Идиопатический ДГР — этиологически разнородная группа заболеваний, связанных, чаще всего, с перинатальным повреждением гипоталамо-гипофизарной области. К факторам риска родовой травмы у таких детей относятся сравнительно высокая частота ножного или ягодичного предлежания в родах, низкий рост матери.

Диагноз полного идиопатического ДГР выставляется на основании следующих критериев:

- отставание в росте — не менее чем  $-2,0$  стандартных отклонения;
- скорость роста после 2-летнего возраста ребенка — менее  $-1,0$  стандартного отклонения для хронологического возраста (т. е. не более 5 см/год);
- уровень ГР в сыворотке крови — меньше 5 нг/мл после минимум 2 стимуляционных тестов;
- 25 % детей имеют низкий уровень ГР (определение низкой спонтанной секреции ГР в течение ночи).

### **Приобретенный дефицит гормона роста**

**Опухоли гипоталамо-гипофизарной системы.** Клиника приобретенной недостаточности ГР аналогична таковой у детей с врожденными формами заболевания, однако для нее характерны некоторые особенности. Отсутствуют признаки, обусловленные перинатальным ДГР:

- недоразвитие костей лицевого скелета;
- акромикрия;
- микрогениализм;
- гипогликемические реакции.

Типичным началом заболевания является резкая задержка роста при отсутствии прогрессирующих отклонений роста от перцентильной кривой с рождения. Как правило, рост ребенка длительное время соответствует генетическому ростовому коридору, и только на фоне манифестации основного заболевания происходит его замедление. В редких случаях при раннем или врожденном опухолевом повреждении гипоталамо-гипофизарной системы соматограмма напоминает таковую при врожденном ДГР.

При развитии недостаточности ГР после завершения пубертатного скачка в росте низкорослость отсутствует, клиническая симптоматика обусловлена метаболическими нарушениями (ожирение, уменьшение мышечной массы, снижение минеральной плотности костной ткани и замедление остеоформирования, инсулинорезистентность).

**Краниофарингиома** — доброкачественная опухоль, которая может быть локально инвазивной. Является частой причиной приобретенного ДГР в детском возрасте (чаще диагностируется в возрасте 5–10 лет). В 30–40 % случаев опухоль имеет гипофизарное происхождение, в 60–70 % — супраселлярное. Размеры объемного образования варьируются от 0,5 до 10 см. Характерными клиническими проявлениями являются:

- замедление роста;
- задержка полового развития;
- частые головные боли;
- сужение полей зрения без изменения остроты зрения;
- атрофия зрительного нерва;
- типичный признак на рентгенограмме черепа — наличие кальцинатов;
- отсутствие повышенного внутричерепного давления.

Первоочередным диагностическим мероприятием при подозрении на приобретенный ДГР вследствие объемного образования гипоталамо-гипофизарной области является выполнение КТ/МРТ головного мозга, не ожидая получения результатов гормонального исследования.

### **Диагностический поиск соматотропной недостаточности у детей**

Диагностический поиск включает 5 ступеней:

#### **Ступень 1-я. Определение риска дефицита ГР/ИФР-1 и ИФРСБ-3:**

##### **1. Факторы риска:**

- в анамнезе — опухоль, краниальные воздействия или другие органические поражения гипофиза;
- в анамнезе — перинатальная патология с асфиксией и фетальным дистрессом вследствие травмы (ягодичное или ножное предлежание), наложения акушерских щипцов, вакуум-экстракции, стремительных или длительных родов;
- наличие у родителей/сисбсов ДГР;
- гипогликемия натощак у детей раннего возраста;
- в результате МРТ-исследования — признаки поражения гипофиза.

##### **2. Клиническое обследование (антропометрия):**

- выраженная низкорослость (рост ниже –3 стандартных отклонений);
- выраженное снижение скорости роста — более –2 стандартных отклонений на протяжении 12 мес.;
- рост — ниже –2 стандартных отклонений и скорость роста — менее –1 стандартного отклонения на протяжении 12 мес.;

– рост — ниже  $-1,5$  стандартных отклонений и скорость роста — менее  $-1,5$  стандартного отклонения на протяжении 2 лет.

### **Ступень 2-я. Скрининг дефицита ГР/ИФР-1 и ИФРСБ-3:**

#### **1. Лабораторные исследования:**

- R-грамма левой кисти и лучезапястного сустава;
- КТ (скан не менее 1,5 мм)/МРТ головного мозга;
- определение тиреоидной функции (ТТГ, свободный тироксин);
- определение уровня кортизола, АКТГ;
- кариотип (девочки).

#### **2. Определение ИФР-1 и ИФРСБ-3:**

- ИФР-1/ИФРСБ3  $< -1$  стандартного отклонения, рекомендуется клиническое наблюдение и возврат к 1-й ступени через 6 мес.;
- ИФР-1/ИФРСБ3  $< -2$  стандартных отклонений, то переходим на ступень 4. Если на КТ/МРТ головного мозга выявлена патология, то проведение ГР-стимуляционных тестов является факультативным. При отсутствии патологии переходим на ступень 3.

### **Ступень 3-я. Определение секреции ГР:**

- однократное измерение базального уровня ГР в сыворотке крови не имеет диагностического значения;
- проводят не менее 2 стимуляционных тестов (с клофелином, аргинином, инсулином, глюкагоном, L-допой);
- диагностический уровень пика ГР в крови составляет менее 10 нг/мл, полный дефицит ГР — до 7 нг/мл, частичный дефицит ГР — 7–10 нг/мл;
- если ГР в 2 тестах  $< 10$  нг/мл, то переходим на ступень 5;
- при выявлении в первой пробе пика выброса ГР  $> 10$  нг/мл вторая проба не проводится, и диагноз ДГР исключается.

### **Ступень 4-я. Обследование гипоталамо-гипофизарной области:**

- МРТ;
- при необходимости — тесты исследования гипоталамо-гипофизарной системы.

### **Ступень 5-я. Лечение ДГР.**

#### **Стимуляционные тесты для оценки секреции гормона роста**

ГР выделяется в кровь в виде секреторных импульсов, в промежутках между которыми определяются низкие уровни гормона, близкие к нулевым значениям. Такой характер синтеза и секреции полностью исключает целесообразность определения однократных базальных или спонтанных концентраций гормона для диагностики соматотропной недостаточ-

ности у детей и подростков. В связи с этим используются определение пика выброса ГР на фоне стимуляции, исследование ростовых факторов и ИФРСБ-3. Наиболее распространенными стандартными пробами в клинической практике являются провокационные тесты с фармакологическими препаратами (инсулин, аргинин, клонидин, L-допа, глюкагон и др.), физической нагрузкой, которые стимулируют секрецию и выброс ГР соматотрофами.

#### **Проба с клонидином.**

Принцип: клонидин (клофелин) — селективный  $\alpha_2$ -адренергический агонист адренорецепторов — стимулирует секрецию ГР через ГР-РГ.

Показания: задержка роста/подозрение на недостаточность передней доли гипофиза.

Противопоказания: нет.

Условия проведения: проба выполняется строго натощак (не менее 8 ч голода). Ребенок находится в лежачем положении во время и после проведения пробы. Обязательно присутствие при пациенте медсестры во время теста. Необходимый материал: катетер и пробирки для внутривенного забора крови, таблетки клофелина в дозе  $0,15 \text{ мг/м}^2$  (табл. 4).

Побочные эффекты: слабость, вялость, снижение АД, брадикардия.

Таблица 4

**Протокол пробы с клофелином**

Протокол пробы	Время забора крови (мин)	-15	0	30	60	90	120
	Время фактическое (мин)						
Определение ГР		+	+	+	+	+	+
Другие исследования			+				
Клофелин: внутрь в дозе $0,15 \text{ мг/м}^2$ _____ мг, после забора крови в точке 0			▲				
АД и пульс — каждые 30 мин и в течение 3 ч после окончания теста				+	+	+	+
Прием пищи после теста (по необходимости)							
Наблюдение за пациентом							

Примечание:

– максимальное повышение концентрации ГР между 90 и 120 мин после введения препарата;

– если уровень ГР меньше 10 нг/мл, то ДГР при одиночном тесте доказан у 80 % обследованных;

– при значительном снижении АД после пробы ввести кофеин подкожно в возрастной дозировке или гидрокортизон (12,5–50 мг) внутримышечно.

#### **Проба с L-допой.**

Принцип: L-допа (леводопа) — синтетический агонист дофамина — стимулирует высвобождение ГР-РГ.

Показания: задержка роста/подозрение на недостаточность передней доли гипофиза.

Противопоказания: возраст менее 4 лет.

Условия проведения: проба выполняется строго натощак (не менее 8 ч голода). Ребенок находится в лежачем положении во время и после проведения пробы. Обязательно присутствие при пациенте медсестры во время теста. Необходимый материал: катетер и пробирки для внутривенного забора крови, капсулы леводопы (проглотить с небольшим количеством воды (в особом случае содержимое капсулы можно растворить); доза при массе тела <15 кг — 125 мг; <35 кг — 250 мг; >35 кг — 500 мг (табл. 5)).

Побочные эффекты: бледность, боль в животе, тошнота, рвота во время или в конце теста, головокружение, головная боль.

Таблица 5

#### Протокол пробы с L-допа

Протокол пробы	Время забора крови (мин)	-15	0	30	60	90	120
	Время фактическое (мин)						
Определение ГР		+	+	+	+	+	+
Другие исследования			+				
L-Допа, внутрь в дозе при массе тела <15 кг — 125 мг, <35 кг — 250 мг, >35 кг — 500 мг, после забора крови в точке 0			▲				
АД и пульс — за 15 мин до пробы или при наличии недомогания				+	+	+	+
Прием пищи после теста (по необходимости)							
Наблюдение за пациентом							

Примечание:

- максимальное повышение концентрации ГР между 30 и 120 мин после введения препарата;
- если уровень ГР < 6 нг/мл, у 80 % обследованных при одиночном тесте подтверждается дефицит ГР, если  $\leq 7$  — у 56 % обследованных детей имеется ДГР.

#### Проба с инсулином.

Принцип: инсулин активирует гипоталамические нейроны, стимулирующие секрецию ГР-РГ.

Показания: задержка роста/подозрение на недостаточность передней доли гипофиза.

Противопоказания:

- возраст — менее 1 года;
- масса тела — менее 10 кг;
- подозрение на надпочечниковую недостаточность;
- судорожный синдром в анамнезе;
- выраженная гипогликемия (базальный уровень сахара крови — <3 ммоль/л);



- эпилепсия и/или лечение ее в анамнезе;
- текущая терапия противоэпилептическими препаратами;
- патологии сердца.

Условия проведения: проба выполняется строго натощак (не менее 8 ч голода). Ребенок находится в лежачем положении во время и после проведения пробы. Непременное постоянное присутствие врача во время теста. Обязательно мониторирование глюкозы на протяжении всей пробы. Проводится только в стационаре! Необходимый материал: катетер и пробирки для внутривенного забора крови, инсулин короткого действия — в дозе 0,1 ЕД/кг (в возрасте до 4 лет и при подозрении на врожденный дефицит ГР — 0,05–0,07 ЕД/кг), 40%-ный раствор глюкозы или глюкагон, глюкометр и полоски для определения гликемии (табл. 6).

Побочные эффекты: бледность, сонливость, заторможенность.

Таблица 6

#### Протокол пробы с инсулином

Протокол пробы	Время забора крови (мин)	-15	0	15	30	45	60	90	120
	Время фактическое (мин)								
Определение ГР + гликемия		+	+	+	+	+	+	+	+
Другие исследования			+						
Инсулин короткого действия: в дозе 0,1–0,05 ЕД/кг			▲						
Контроль гликемии каждые 15 мин во время проведения теста									
АД и пульс — при наличии недомогания или гликемии $\leq 3,3$ ммоль/л									
Прием пищи после пробы (по необходимости)									
Наблюдение за пациентом									

Примечание:

- во время пробы обязательно снижение базальной гликемии на 50 % и более или не менее 2,2 ммоль/л;
- измерение уровня ГР после введения глюкозы (глюкагона) на фоне гипогликемии должно быть продолжено;
- максимальное повышение концентрации ГР отмечается через 15–30 мин после введения инсулина;
- если уровень ГР  $< 3$  нг/мл, то у 100 % обследованных подтвержден дефицит ГР при проведении одиночной пробы, если уровень ГР  $< 10$  нг/мл, то у 80 % обследованных — дефицит ГР.

#### Проба с глюкагоном.

Принцип: глюкагон — панкреатический селективный  $\alpha$ -адренергический агонист, стимулирующий секрецию ГР.

Показания: задержка роста/подозрение на недостаточность передней доли гипофиза.

Противопоказания: нет.

Условия проведения: проба выполняется строго натощак (не менее 8 ч голода). Ребенок находится в лежачем положении во время и после проведения пробы. Обязательно присутствие при пациенте медсестры во время теста. Необходимый материал: катетер и пробирки для внутривенного забора крови, глюкагон (флакон 1 мг) (табл. 7).

Побочные эффекты: боль в животе, тошнота, рвота во время или в конце теста.

Таблица 7

#### Протокол пробы с глюкагоном

Протокол пробы	Время забора крови (мин)	0	30	60	90	120	150	180
	Время фактическое (мин)							
Определение ГР		+	+	+	+	+	+	+
Другие исследования			+					
Глюкагон пово: внутримышечно в дозе 0,1 мг/кг, не превышая 1 мг, если вес >10 кг: _____ мкг, после забора крови в точке 0		▲						
Прием пищи после теста (по необходимости)								
Наблюдение за пациентом								

Примечание: одновременно можно оценить состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с определением уровня кортизола на 0, 120 и 150-й мин.

#### Проба с аргинином.

Принцип: аргинин —  $\alpha$ -адренергический агонист, метаболический стимулятор, стимулирующий освобождение ГР-РГ.

Показания: задержка роста/подозрение на недостаточность передней доли гипофиза.

Противопоказания: нет.

Условия проведения: проба выполняется строго натощак (не менее 8 ч голода). Ребенок находится в лежачем положении во время и после проведения пробы. Обязательно присутствие при пациенте медсестры во время теста. Необходимый материал: катетер и пробирки для внутривенного забора крови, 10%-ный раствор аргинина гидрохлорида в дозе 0,5 г/кг (максимум 30 г) (табл. 8).

Побочные эффекты: гипогликемия в конце теста.

Таблица 8

#### Протокол пробы с аргинином

Протокол пробы	Время забора крови (мин)	-30	0	30	60	90	120
	Время фактическое (мин)						
Определение ГР		+	+	+	+	+	+
Другие исследования			+				

Окончание табл. 8

Протокол	Время забора крови (мин)	-30	0	30	60	90	120
----------	--------------------------	-----	---	----	----	----	-----

пробы	Время фактическое (мин)						
Аргинина гидрохлорид: 10%-ный раствор, 0,5 г/кг (максимум 30 г) внутривенно капельно в течение 30 мин, после забора крови в точке 0	▲						
Прием пищи после теста (по необходимости)							
Наблюдение за пациентом							

Примечание:

- максимальные концентрации — через 60 мин после начала инфузии;
- практикуется совмещение 2 тестов (аргининового и инсулинового), при этом инсулин вводится через 60 мин от начала инфузии аргинина в тех же дозах, как и при раздельном введении. Забор крови проводится на –30, 0, 15, 30, 45, 60, 80, 90, 105, 120, 150-й мин.

**Один ГР-стимулирующий тест является достаточным:**

- при сочетании значительного дефицита роста (<–3 сигмальных отклонений) и низкого уровня ИФР-1;
- МНГГ;
- патологии центральной нервной системы по данным МРТ: триада — гипоплазия гипофиза/агенезия гипофизарной ножки/эктопия нейрогипофиза.

**ГР-стимулирующий тест можно отложить**, если возраст ребенка меньше 3 лет, при наличии гипогликемии и симптоматики МНГГ.

**ГР-стимулирующие тесты можно не проводить** при наличии в анамнезе операции по поводу краниофарингиомы.

### **Методы оценки спонтанной секреции гормона роста**

Ни одна из используемых стимуляционных проб для исследования функции соматотропных клеток гипофиза не является полностью информативной и абсолютно безопасной для пациента. Результаты проведенных провокационных проб могут не коррелировать с уровнем спонтанной секреции ГР, что в клинической практике проявляется замедлением роста ребенка при адекватных концентрациях на фоне стимуляции и низких физиологических уровнях ГР.

Несмотря на то, что стимуляционные тесты являются общепринятым стандартом изучения функции соматотропных клеток, дополнительными методами диагностики низкорослости у детей являются методы оценки физиологической секреции ГР.

**Исследование спонтанной суточной секреции гормона роста.** При оценке параметров суточной секреции ГР учитывают импульсный характер и короткий период полувыведения ГР. Это требует измерений уровней гормона в достаточном количестве проб крови (48–72 пробы за

сутки с интервалом 20–30 мин). Применяют два метода забора: прерывистый (дискретный) и непрерывный (интегрированный).

При прерывистом исследовании пробы берут через определенный промежуток времени, что позволяет измерять концентрацию ГР в строго фиксированной точке. Данный метод не требует специального оборудования, но он достаточно трудоемкий и обременительный для медицинского персонала и ребенка. При непрерывном заборе крови применяют специальный гепаринизированный катетер и портативную помпу, регулируемую скорость оттока крови от 0,5 до 6 мл/ч; кровь собирается в определенную порцию за заданный промежуток времени с расчетом усредненного уровня ГР между двумя точками. Изучение ритма секреции требует оценки концентрации гормона на протяжении суток, однако для выявления секреторных пиков достаточно определить колебания ГР в первые часы сна ребенка. Установлено, что максимальные спонтанные концентрации ГР регистрируются во время медленноволнового сна (3-я и 4-я фазы сна). Механизмы влияния сна на функцию клеток гипофиза до настоящего времени полностью не раскрыты, предполагается, что во время сна происходит резкое снижение соматостатинового тонуса.

Протокол исследования ночной секреции ГР: в 20.00 устанавливают внутривенный катетер, через 30 мин после засыпания ребенка начинают забор проб с интервалом 30 мин в течение 2,5 ч. В норме первый пик спонтанной секреции ГР наблюдается через 60 мин после засыпания, при этом амплитуда гормонального выброса сопоставима с секрецией ГР после фармакологических стимуляторов (глюкагон, леводопа). Через 3–3,5 ч после начала сна отмечается второй спонтанный пик ГР.

Изучение спонтанной секреции ГР не нашло широкого практического применения и используется преимущественно в научных целях.

### **Исследование ИФР и ИФР-связывающих белков**

В педиатрии для косвенной оценки уровня циркулирующего ГР применяется определение **ИФР-1**. Установлена возрастная корреляция уровней ИФР-1. Наиболее низкие концентрации ростового фактора выявлены при рождении ребенка. В течение периода детства они повышаются, достигая максимальных показателей на фоне полового созревания, после чего происходит их постепенное снижение. Концентрация ИФР-1 лучше коррелирует со степенью полового развития ребенка, чем с хронологическим возрастом. Возрастная динамика уровня ИФР-1 представлена в табл. 9.

**Возрастные нормы уровня ИФР-1 в сыворотке (нг/мл)  
(метод РИА, по W. F. Blum, 1994)**

Возраст (лет), пол	Перцентиль					
	0,1	5	10	50	90	95
0–2	13	28	34	66	128	156
2–4	20	40	48	87	159	189
4–6	26	50	59	108	196	233
6–7	34	62	72	124	212	248
7–8	45	78	90	148	243	281
8–9: девочки	55	99	115	193	324	376
мальчики	54	90	102	160	250	284
9–10: девочки	68	114	130	205	323	369
мальчики	63	102	115	176	269	304
10–11: девочки	81	134	153	239	374	426
мальчики	77	117	130	189	274	305
11–12: девочки	91	160	185	305	503	581
мальчики	85	129	144	209	304	339
12–13: девочки	116	201	231	377	614	707
мальчики	88	141	159	243	371	419
13–14: девочки	163	256	287	428	637	716
мальчики	111	179	203	311	477	540
14–15: девочки	193	284	314	443	625	691
мальчики	140	229	260	404	628	713
15–16: девочки	187	279	309	442	632	700
мальчики	176	269	299	433	626	697
16–17: девочки	183	270	298	422	597	660
мальчики	178	267	296	424	607	673
17–18: девочки	176	246	268	362	488	533
мальчики	173	243	265	358	484	527

На концентрацию ИФР-1, наряду с возрастом ребенка, влияют следующие факторы: алиментарный, нарушение функции печени и почек, травмы, системные аутоиммунные заболевания, опухолевые процессы, кахексия, гипотиреоз. Инсулин оказывает опосредованный эффект на продукцию ИФР-1, например, при впервые выявленном сахарном диабете сниженный уровень ростового фактора увеличивается с началом инсулинотерапии. Глюкокортикоиды вызывают значительное повышение сывороточных показателей ИФР-1, что обусловлено результатом стимуляции экспрессии гена в печени.

Разработаны методики определения **ИФР-2** в сыворотке крови. В норме концентрация ИФР-2 практически не изменяется с возрастом ребенка и не зависит от стадии пубертата. Факторы, участвующие в регуляции уровня данного ростового фактора, до настоящего времени полностью не изучены. Низкие показатели ИФР-2 при дефиците ГР или резистентности к ГР обусловлены не столько прямым эффектом ГР на продукцию

ИФР-2, сколько его влиянием на связывающий белок ИФРСБ-3. В настоящее время дискутируется диагностическая значимость определения данного ростового фактора для оценки спонтанной секреции ГР.

**ИФРСБ-3** является основным протеином, связывающим ИФР-1. Существует тесная взаимосвязь между концентрациями этих двух факторов в крови. Определение показателя ИФРСБ-3 имеет ряд преимуществ по сравнению с ИФР-1: связывающий белок имеет более длительный период элиминации, его радиоиммунный анализ не требует предварительной экстракции.

Главным регулятором концентрации ИФРСБ-3, как и ИФР-1, является ГР. Уровни связывающего белка меняются с возрастом, но эта динамика не так выражена, как для ИФР-1 (табл. 10). Значения ИФРСБ-3 коррелируют с показателями ростового фактора при голодании, нарушении функции печени, гипотиреозе, гиперпролактинемии. Но при хронической почечной недостаточности, в отличие от ИФР-1, концентрация связывающего белка повышена вследствие накопления низкомолекулярных форм связывающих белков.

Таблица 10

**Возрастные нормы уровня ИФРСБ-3 в сыворотке (нг/мл)  
(метод РИА, по W. F. Blum, 1990)**

Возраст, пол	Перцентили				
	5	20	50	80	95
0–1 нед.	0,42	0,57	0,77	1,05	1,41
1–4 нед.	0,77	0,99	1,29	1,68	
1–3 мес.	0,87	1,13	1,48	1,94	2,52
3–6 мес.	0,98	1,25	1,61	2,07	2,65
6–12 мес.	1,07	1,35	1,72	2,19	2,76
1–3 лет	1,41	1,69	2,05	2,48	2,98
3–5 лет	1,52	1,84	2,25	2,75	3,33
5–7 лет	1,66	2,01	2,44	2,97	3,59
7–9 лет: девочки	1,88	2,25	2,72	3,28	3,94
мальчики	1,73	2,07	2,50	3,02	3,61
9–11 лет: девочки	2,20	2,62	3,13	3,75	4,45
мальчики	1,99	2,36	2,81	3,35	3,97
11–13 лет: девочки	2,24	2,74	3,38	4,17	5,10
мальчики	2,19	2,63	3,18	3,84	4,62
13–15 лет : девочки	2,39	2,91	3,56	4,36	5,30
мальчики	2,24	2,76	3,42	4,24	5,22
15–17 лет : девочки	2,26	2,73	3,31	4,02	4,85
мальчики	2,36	2,84	3,44	4,17	5,01
17–20 лет	2,24	2,72	3,33	4,07	4,95

Одновременное исследование ИФР-1 и ИФРСБ-3 позволяет точно охарактеризовать изменение соматотропной функции у детей и подростков. Учитывая, что ни один из стандартных стимуляционных тестов не яв-

ляется абсолютно информативным и безопасным, а исследование спонтанной суточной секреции ГР трудоемко, определение ИФР-1 и ИФРСБ-3 рекомендуется в качестве первого скринингового теста при подозрении на ДГР в педиатрической практике. При снижении их концентраций ниже 5-й возрастной перцентиля необходимо проведение стимуляционных проб (табл. 11). Определение уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3 используется для оценки адекватности заместительной терапии ГР у детей и подростков.

Таблица 11

**Возможные причины несоответствия сывороточных уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3 и результатов ГР-стимуляционных тестов (по W. F. Blum, 1996)**

<b>Несоответствие ИФР-1, ИФРСБ-3 и ГР</b>	<b>Возможные причины</b>
Низкие ИФР-1 и ИФРСБ-3, нормальный ГР	Лабораторная ошибка, нейросекреторная дисфункция, транзиторное повышение секреции ГР, бионеактивный ГР, первичная (частичная) нечувствительность ГР, вторичная нечувствительность ГР (голодание, болезни печени)
Нормальные ИФР-1 и ИФРСБ-3, но низкий ГР	Лабораторная ошибка, заниженные стимуляционные тесты (особенно часто — перед началом пубертата), ожирение
Нормальный ИФР-1, высокий ИФРСБ-3, нормальный ГР	Заболевания почек

### **Лечение соматотропной недостаточности**

С 1985 г. в педиатрической практике для лечения пациентов с соматотропной недостаточностью применяются только генно-инженерные препараты ГР человека: Нордитропин (НордиЛет) (Ново Нордиск, Дания), Хуматроп (Лилли Франс, Франция), Генотропин (Пфайзер Хелс АБ, Швеция), Сайзен (Индустрия Фармасьютика Серано, Италия) и др. Данные препараты имеют одинаковую ростстимулирующую активность, вводятся мультидозными шприц-ручками соответствующих фирм-производителей.

**Дозировка препаратов ГР.** При терапии ДГР у детей имеется четкая связь «доза – ростовой эффект», особенно выраженная в первый год лечения. Рекомендуемая стандартная доза ГР при соматотропной недостаточности у детей и подростков составляет 0,033 мг/кг/сут (0,1 МЕ/кг/сут). У детей с ДРГ в начале пубертата рекомендовано увеличение дозы препарата до 0,045–0,05 мг/кг/сут. ГР вводится подкожно, ежедневно перед сном.

Критерием эффективности терапии является увеличение скорости роста от исходной в несколько раз. Максимальная скорость роста отмеча-

ется в первые 3–6 мес. лечения, достигая 8–13 см/год и постепенно замедляясь ко второму году терапии (более 5–6 см/год).

Применение ГР **противопоказано**:

- при закрытых зонах роста;
- наличии активных злокачественных новообразований, прогрессирующем росте интракраниальных опухолей;
- гиперчувствительности к любым составляющим препарата или растворителя.

До назначения ГР интракраниальные опухоли должны быть инактивированы, а противоопухолевая терапия завершена. Отсутствие роста внутричерепной опухоли или ее рецидива должно быть документировано в течение 6–12 мес. (доброкачественная опухоль) или 24 мес. (злокачественная опухоль) до начала лечения ГР.

**Сроки прекращения лечения.** Ростстимулирующая терапия ГР продолжается до достижения конечного роста ребенка, или до закрытия эпифизарных зон роста.

Терапия ГР прекращается:

- при снижении скорости роста — меньше 2 см/год на фоне лечения ГР;
- костном возрасте — 14–15 лет для девочек и 16 лет для мальчиков;
- достижении социально-приемлемого роста: для девочек — 155–160 см, для мальчиков — 165–170 см.

При наличии гипопитуитаризма необходимо замещение соответствующих тропных функций гипофиза. Заместительная терапия включает левотироксин при дефиците ТТГ (вторичный гипотиреоз), гидрокортизон при дефиците АКТГ (вторичный гипокортицизм), половые стероиды при дефиците ЛГ и ФСГ (вторичный гипогонадизм), минирин при несахарном диабете. Заместительная терапия гипогонадизма начинается при достижении костного возраста: 12 лет у девочек и 14 лет у мальчиков.

**Побочные эффекты лечения ГР.** Многолетний отечественный и зарубежный опыт по изучению побочных эффектов применения препаратов рекомбинантного ГР у детей и подростков с соматотропной недостаточностью показал безопасность данного лечения. Выраженные побочные эффекты на фоне терапии ГР редки в детском возрасте. Они включают отеки, артралгию, доброкачественную внутричерепную гипертензию, допубертатную гинекомастию. При развитии побочных явлений доза препарата ГР может быть уменьшена (на 30–50 %) или временно прекращена и через 2–4 нед. возвращена к оптимальной.

При отсутствии других факторов риска нет данных, что вероятность развития лейкемии, рецидива опухолей мозга, диабета повышена у детей, длительное время получающих ГР.



## РЕ-диагностика

По достижении конечного роста пациенты должны подвергаться ре-диагностике для подтверждения диагноза соматотропной недостаточности. Ее следует проводить после 1–3-месячного перерыва в лечении ГР. В ре-тестировании используется проба с инсулином, диагностический уровень составляет менее 3 нг/мл. Повторный тест должен проводиться при адекватной заместительной терапии всех тропных функций гипофиза.

Не нуждаются в повторной диагностике больные:

- с МНГГ;
- приобретенными гипоталамо-гипофизарными повреждениями вследствие операций на гипофизе и облучением гипоталамо-гипофизарной области;
- триадой (выявленной на МРТ) — гипоплазия гипофиза/агенезия гипофизарной ножки/эктопия нейрогипофиза;
- дефектами генов системы «ГР–ИФР-1».

В случае подтверждения соматотропной недостаточности лечение ГР возобновляется в метаболических дозах, составляющих 0,003–0,01 мг/кг/сут, подкожно, ежедневно, под контролем уровня ИФР-1. Это лечение целесообразно для достижения нормального пика костной массы и компенсации метаболических нарушений, обусловленных ДГР.

## Диспансерное наблюдение

Мониторинг детей и подростков с соматотропной недостаточностью, получающих лечение ГР, должен осуществляться регулярно детским эндокринологом по месту жительства больного. Частота осмотра — 1 раз в 3 мес. в начале лечения, 1 раз в 6 мес. в последующем.

Основные параметры наблюдения:

- определение ростового ответа на терапию ГР;
- коррекция дозы препарата;
- оценка побочных явлений.

**Антропометрия.** Антропометрические показатели мониторинга включают оценку ростового ответа на проводимое лечение: увеличение абсолютных показателей роста и динамику скорости роста.

**Гормональный статус.** Гормональный мониторинг включает контроль сывороточных уровней кортизола (до начала терапии глюкокортикоидами), свободного тироксина, ЛГ, ФСГ, половых стероидов (по достижении пубертатных значений костного возраста) и ИФР-1 и/или ИФРСБ-3.

**Костный возраст.** Мониторинг костного возраста (1 раз в год) используется для определения остающегося ростового потенциала до достижения пациентом конечного роста и сроков начала заместительной терапии половыми стероидами при вторичном гипогонадизме.

**Консультация окулиста.** Осмотр окулистом глазного дна показан до и в процессе лечения ГР. При появлении симптомов доброкачественной внутричерепной гипертензии (головная боль, тошнота, рвота, нарушение зрения) осмотр окулистом проводится внепланово, консультация невролога — по показаниям.

### Литература

1. Дедов, И. И. Соматотропная недостаточность / И. И. Дедов, А. Н. Тюльпаков, В. А. Петеркова. М., 1998. 302 с.
2. Молекулярная эндокринология / под ред. Б. Д. Вайнтрауба. М. : Медицина, 2003. С. 459–493.
3. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. М., 2008. С. 160–162, 334–356.
4. Эндокринология / под ред. Н. Лавина. М., 1999. С. 151–159, 480–518.
5. Leiber, B. Die Klinischen Syndrome / B. Leiber. Muenchen ; Wien ; Baltimore : Urban & Schwarzenberg, 1990. P. 805.
6. Pfaeffle, R. Understanding the genetics of growth hormone deficiency / R. Pfaeffle, W. F. Blum. UK TMG Healthcare Communications, 2000. P. 87.
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
Введение .....	3
Регуляция синтеза и секреции гормона роста .....	4
Классификация дефицита гормона роста .....	6
Врожденный дефицит гормона роста.....	7
Множественная недостаточность гормонов гипофиза .....	9
Приобретенный дефицит гормона роста .....	12
Диагностический поиск соматотропной недостаточности у детей .....	13
Стимуляционные тесты для оценки секреции гормона роста .....	14
Методы оценки спонтанной секреции гормона роста .....	19
Исследование ИФР и ИФР-связывающих белков.....	20
Лечение соматотропной недостаточности.....	23
Ре-диагностика.....	24
Диспансерное наблюдение .....	25
Литература .....	26

Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна

# **СОМАТОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало  
Редактор Н. В. Тишевич  
Компьютерная верстка О. Н. Быховцева

Подписано в печать 26.03.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,21. Тираж 99 экз. Заказ 642.

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.