

И.И. ДЕДОВ
В.А. ПЕТЕРКОВА

СПРАВОЧНИК ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА

**3-е издание, исправленное
и дополненное**



Москва
Издательство «Литтерра»
2020

Оглавление

Авторы	7
Список сокращений и условных обозначений	9
Глава 1. Заболевания гипофиза и гипоталамуса	13
Гипофиз	13
Анатомия и физиология гипофиза	13
Методы визуализации.	14
Аденомы гипофиза	15
Пролактиномы.	18
Причины гиперпролактинемии	18
СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза (соматотропиномы).	20
ТТГ-продуцирующие аденомы (тиреотропиномы).	22
Гормонально-неактивные аденомы	24
Краниофарингиома.	25
Киста кармана Ратке.	26
Другие периселлярные кисты	26
Гамартома гипоталамуса	27
Нейрогипофиз	28
Несахарный диабет	28
Другие водно-электролитные нарушения.	31
Центральный синдром потери соли (Cerebral salt wasting syndrome — CSWS)	32
Гипоталамус	33
Анатомия и физиология гипоталамуса	33
Гамартома гипоталамуса	34
Эпифиз	35
Анатомия и физиология эпифиза.	35
Интракраниальные и эпифизарные герминативно-клеточные опухоли.	35
Глава 2. Нарушения роста	37
Физиология роста	37
Низкорослость.	40
Дефицит других тропных гормонов	61
Вторичный гипокортицизм	62
Вторичный гипогонадизм	65
Дефицит пролактина.	66
Дефицит антидиуретического гормона	66
Задержка внутриутробного развития	74
Остеохондродисплазии.	74

Гипохондроплазия	76
Хромосомные нарушения	76
Высокорослость и быстрые темпы роста	78
Тактика ведения детей с высокорослостью	79
Глава 3. Заболевания щитовидной железы	81
Физиология щитовидной железы	81
Врожденный гипотиреоз	91
Диффузный токсический зоб	103
Тиреотоксический криз	110
Тиреоидиты	111
Острый тиреоидит	112
Хронический тиреоидит	116
Специфические тиреоидиты	120
Опухоли щитовидной железы	125
Эутиреоидный зоб	136
Эндемический зоб	136
Глава 4. Заболевания надпочечников	147
Физиология коры надпочечников	147
Надпочечниковая недостаточность у детей	149
Клинические варианты первичной надпочечниковой недостаточности	155
Аутоиммунные полигландулярные синдромы	158
Митохондриальные болезни	160
Нарушения метаболизма холестерина	160
Изолированная недостаточность минералокортикоидов	163
Кровоизлияния в надпочечники	164
Инфекционное поражение надпочечников	164
Метастатическое поражение надпочечников	165
Врожденная дисфункция коры надпочечников	172
Первичный альдостеронизм	192
Феохромоцитомы	203
Глава 5. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена	213
Роль кальция в организме	213
Гомеостаз кальция и фосфора	214
Гипокальциемия	216
Гиперкальциемия	224
Рахит и остеомаляция	233
Глава 6. Нарушения дифференцировки пола	236
Физиология дифференцировки пола	236

Глава 7. Нарушения полового созревания	258
Физиология полового развития	258
Преждевременное половое развитие	260
Задержка полового созревания	266
Классификация	267
Глава 8. Сахарный диабет	290
Классификация и диагностика	290
Этиологическая классификация нарушений гликемии	292
Сахарный диабет 1-го типа	294
Гипогликемия и гипогликемическая кома	334
Сахарный диабет 2-го типа	345
Моногенные формы сахарного диабета.	352
Глюкометры	357
Системы мониторингования.	368
Глава 9. Синдром гипогликемии у детей	370
Биохимическая основа и регуляция метаболизма глюкозы.	370
Глава 10. Ожирение	404
Этиология и патогенез ожирения	410
Классификация ожирения.	412
Клинические рекомендации	415
Плейотропные синдромы ожирения или синдромальные формы ожирения	418
Моногенные формы ожирения человека	420
Последствия ожирения.	423
Скрининг детей с ожирением для поиска метаболических осложнений.	427
Медикаментозное лечение.	430
Глава 11. Множественная эндокринная неоплазия (синдромы множественных эндокринных опухолей)	434
Глава 12. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта	445
Диффузная (АПУД) и нейроэндокринная система	445
Карциноидный синдром	448
Инсулинома	450
Гастронома (синдром Золлингера—Эллисона).	454
Глюкагонома.	456
Випома (синдром Вернера—Моррисона)	457
Соматостатинома.	459

Приложения	461
Приложение 1. Функциональные тесты в детской эндокринологии	461
Тесты для оценки функции коры надпочечников	461
Тесты для оценки функции гипофиза	467
Оценка секреции соматотропного гормона	467
Оценка секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)	471
Оценка секреции антидиуретического гормона (АДГ)	472
Оценка секреции инсулина	473
Пробы для оценки функции половых желез	474
Оценка состояния углеводного обмена и инсулиносекреции	476
Список литературы	478
Приложение 2. Нормативы специальных лабораторных показателей, используемых в детской эндокринологии	479
Предметный указатель	494

2. Глава 2 Нарушения роста

Физиология роста

Нормальные темпы роста человека можно разделить на три периода, находящихся под контролем различных факторов: период младенчества, детство и пубертат.

- Рост в младенчестве в значительной степени находится под влиянием факторов питания, имеющих решающее значение в первые два года жизни ребенка. В этом периоде у некоторых детей могут наблюдаться ускоренные или замедленные темпы роста, поэтому скорость роста в первые годы жизни в большей степени определяет прогноз конечного роста, чем длина при рождении.
- Дальнейший пропорционально стабильный рост в детстве до достижения пубертатного возраста непосредственно регулируется гормоном роста, а также тиреоидными гормонами, гормонами надпочечников.
- В пубертатном периоде совместное действие гормона роста и половых стероидов (эстрогенов) приводит к ускорению темпов роста (пубертатный ростовой скачок), прогрессивному костному созреванию, приводящему к закрытию зон роста и, в конечном счете, к достижению конечного роста. Именно эстрогены ответственны за закрытие зон роста как у женщин, так и у мужчин.

Половые различия

Конечный рост мужчин в среднем на 13 см выше, чем у женщин. В детстве начало пубертатного ростового скачка у девочек наступает раньше, чем у мальчиков.

Темпы роста

В пределах одного пола могут наблюдаться межиндивидуальные различия в темпах роста (или скорости достижения конечного роста). Скорость костного созревания, ее задержка или ускорение, определяет время начала и длительность полового развития. Часто эти особенности имеют семейный характер, указывая на вовлеченность генетических факторов. Сравнение «костного возраста» (определяется по рентгенограмме кистей рук с лучезапястными суставами) с хронологическим возрастом имеет важное значение в прогнозировании роста.

Конечный рост

Конечный рост определяется как достигнутый человеком рост на момент снижения темпов роста менее 2 см/год, что можно подтвердить закрытием зон роста на рентгенограмме кистей рук. Конечный рост генетически детерминирован. Прогнозируемый конечный рост может быть рассчитан у каждого ребенка индивидуально, исходя из роста его родителей.

Оценка роста

Измерение роста

В целях минимизации ошибки при расчете скорости роста (см/год), интервал между измерениями роста должен составлять как минимум 6 мес. Измерения должны проводиться на одном и том же стадиометре, желательнее одним и тем же персоналом.

Измерение роста сидя и сравнение с длиной ног (рост стоя — рост сидя) проводят с целью оценки пропорциональности телосложения.

Средний рост родителей

Средний родительский рост определяет генетический рост ребенка, который рассчитывается по формуле :

Для мальчиков = $\text{рост отца} + \text{рост матери} / 2 + 6,5 \text{ см}$

Для девочек = $\text{рост отца} + \text{рост матери} / 2 - 6,5 \text{ см}$.

Коэффициент стандартного отклонения

Для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным используют «коэффициент стандартного отклонения» (SDS, standard deviation score), показывающий сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет разница между измеренным значением и средним показателем роста для данного возраста и пола. Расчет SDS роста производится по формуле:

$$\text{SDS роста} = (x - X)/SD,$$

где x — рост ребенка, X — средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD — стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола. SDS роста можно рассчитать вручную, зная величину стандартного отклонения для данного возраста и пола, или с помощью компьютерных программ.

Кривые роста

Для оценки показателей роста в раннем детстве (от 0 до 36 мес) разработаны специальные весо-ростовые перцентильные кривые (рис. 2.1, 2.2). У детей старшего возраста используются другие перцентильные кривые (от 2 до 20 лет) (рис. 2.3, 2.4).

Костный возраст

Степень ossификации эпифизарный зон роста является важным критерием в диагностике нанизма и прогнозировании конечного роста. Различия между костным и хронологическим возрастом дают возможность прогнозировать темпы роста, время начала пубертата, который обычно наступает при достижении костного возраста 10,5 лет у девочек и 11–11,5 лет у мальчиков, однако связь между костным возрастом и временем начала пубертата относительна. Девочки достигают скелетной зрелости при костном возрасте в 15 лет, мальчики — 17 лет. Таким образом, по костному возрасту можно оценить остающийся ростовой потенциал,

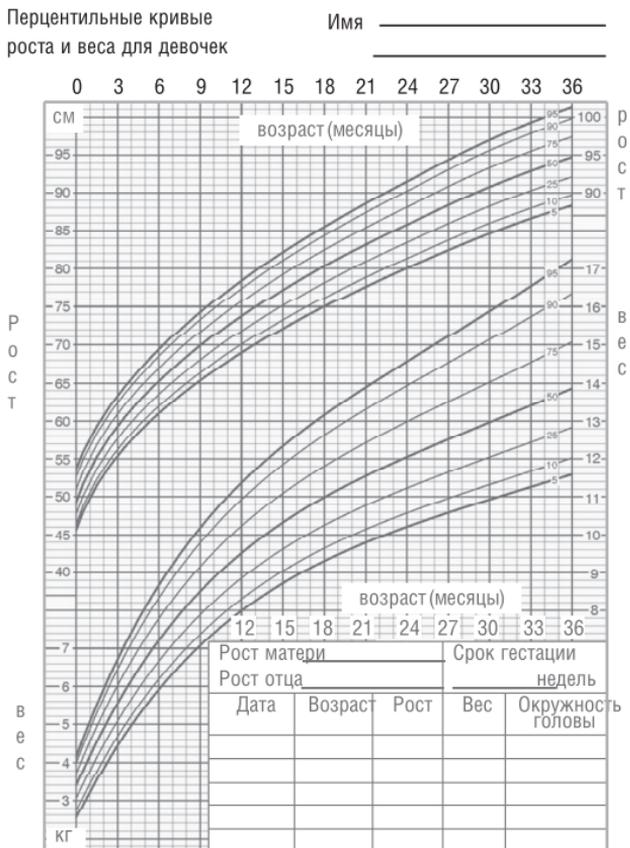


Рис. 2.1. Перцентильные кривые роста и веса для девочек (0–36 мес)

он может быть использован в прогнозировании конечного роста.

Низкорослость

Дефицит роста (низкорослость) — рост ниже 3 перцентили или ниже 2 стандартных отклонений ($< -2,0$ SDS) от популяционной средней для данного хронологического возраста и пола.

Перцентильные кривые
роста и веса для мальчиков

Имя _____

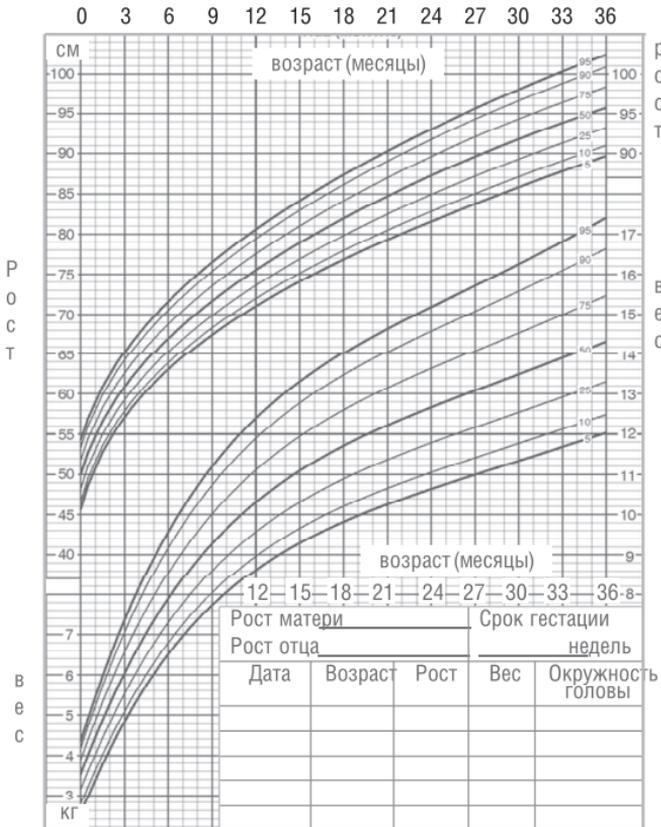


Рис. 2.2. Перцентильные кривые роста и веса для мальчиков (0–36 мес)

Нарушения роста могут присутствовать задолго до того момента, когда рост окажется ниже этого уровня и могут быть выявлены намного раньше при оценке скорости роста ребенка и анализе его индивидуальной кривой роста (рис. 2.5).

Перцентильные кривые
роста и веса для девочек

Имя _____

13 14 15 16 17 18 19 20

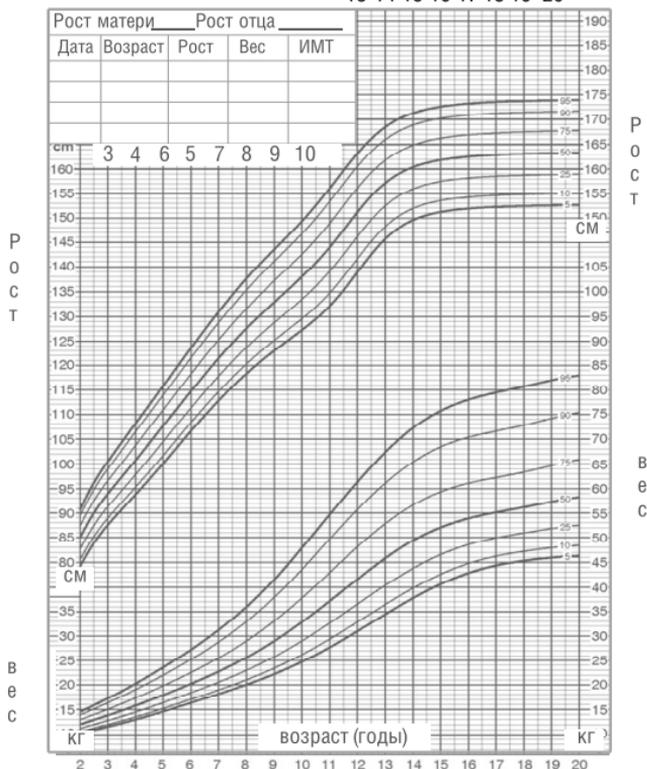


Рис. 2.3. Перцентильные кривые роста и веса для девочек (2–20 лет)

Пример ранней диагностики замедления темпов роста

Пациентка А. На момент диагностики (хронологический возраст 2 года 6 мес) SDS роста ~ -1,8. Заподозрить заболевание удалось в связи с замедлением темпов роста и высоким ростом родителей (мама — 178 см, папа — 194 см).

Кривая роста здорового ребенка в большинстве случаев не сильно отличается от перцентили среднего роста родителей. Отклонение от конституционально обусловленной

Перцентильные кривые
роста и веса для мальчиков

Имя _____

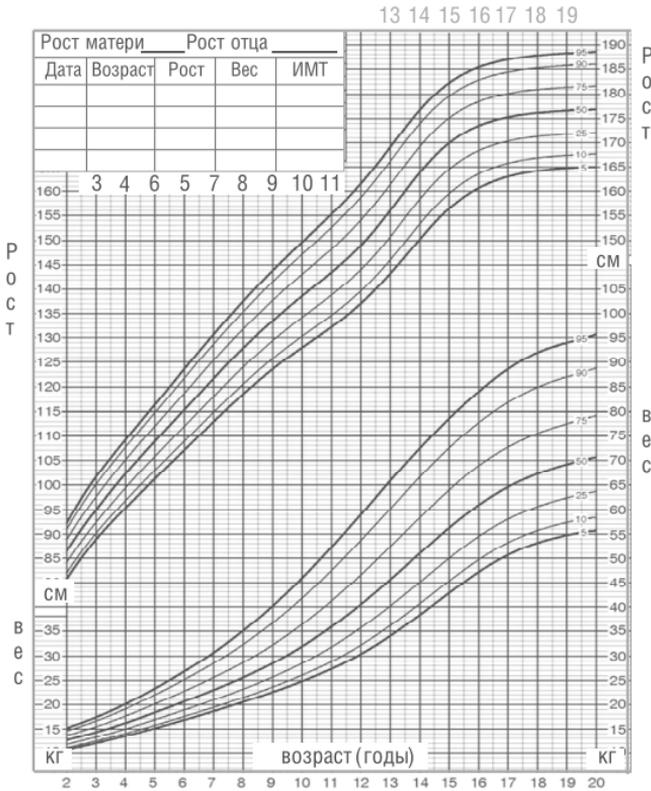


Рис. 2.4. Перцентильные кривые роста и веса для мальчиков (2–20 лет) кривой роста свидетельствует о наличии патологического фактора, влияющего на рост.

Причины низкорослости

- Семейная низкорослость.
- Конституциональная задержка роста и пубертата. (на долю первых двух причин приходится около 40% случаев низкорослости).

- Резистентность к СТГ (редкие генетические мутации).
- Внутриутробная задержка роста (10%).
- Остеохондродисплазии (ахондроплазия, гипохондроплазия).
- Хромосомные нарушения (синдром Шерешевского–Тернера, Дауна, Прадера–Вилли).
- Эндокринные заболевания (гипотиреоз, гипопаратиреоз, гипоркортицизм, преждевременное половое развитие).
- Хронические соматические заболевания (врожденные пороки сердца, хроническая почечная недостаточность, целиакия).
- Недоедание.

Семейная низкорослость

Имеется наследственная предрасположенность к задержке роста. Один или оба родителя, часто еще кто-либо из кровных родственников имеют низкий рост. Задержка роста отмечается с раннего возраста, однако дефицит роста соответствует дефициту родительского роста. Кривая роста идет ниже, но практически параллельно нижней границе нормы. Костный возраст, как правило, соответствует хронологическому. Уровни ИРФ-1 и стимулированная секреция СТГ в норме. Диагноз «семейная низкорослость» правомерен только в тех случаях, когда исключены другие возможные причины низкорослости. «Семейную» низкорослость нередко диагностируют у больных с гипохондроплазией.

Конституциональная задержка роста и пубертата

Наиболее часто встречается в подростковом возрасте, но может иметь место и в более раннем возрасте. Чаще встречается у мальчиков.

Индивидуальный график роста, как правило, соответствует 3 перцентили или несколько ниже нижней границы нормы. Скорость роста в пределах нормы. Отставание костного возраста от хронологического составляет 2–4 года, и эта разница с возрастом остается неизменной. За счет этого прогнозируемый конечный рост укладывается в пределы допустимых значений для данной семьи.

Начало полового развития, а вместе с ним и пубертатное ускорение роста отсрочены (сроки зависят от степени отставания костного возраста).

Как правило, данный вариант развития имеет семейный анамнез.

Секреция СТГ нормальная. Если костный возраст >10 лет, стимуляционный тест должен проводиться на фоне применения экзогенных половых гормонов (у мальчиков: однократно тестостерон 100 мг в/м с проведением пробы на стимуляцию СТГ на 5–7-е сутки после инъекции) — β -эстрадиол 2 мг (1 мг при массе тела <20 кг) в течение 2 дней, с приемом в вечерние часы, проба на стимуляцию СТГ проводится на утро 3-го дня. Альтернатива для мальчиков — применение β -эстрадиола (как у девочек).

Лечение

Терапию тестостероном (50–100 мг в/м, 1 раз в месяц в течение 3–6 мес) обычно назначают мальчикам 14 лет и старше, которые серьезно обеспокоены задержкой своего полового развития. У мальчиков, имеющих задержку костного возраста на 2 и более лет, особенно для занимающихся в серьезных спортивных секциях, допустимо назначение анаболических стероидов (нондролон или оксандролон) в возрастной дозировке под контролем костного созревания.

Дефицит соматотропного гормона

Дефицит гормона роста может быть вызван: полным или частичным нарушением секреции СТГ на уровне гипофиза, секрецией патологического гормона роста, либо опосредованно — снижением уровней ростовых факторов, зависимых от СТГ.

Различают тотальный (выраженный) и парциальный (умеренный) СТГ-дефицит, врожденный и приобретенный. Дефицит СТГ может быть изолированным (изолированный СТГ-дефицит, ИДГР) или сочетаться с дефицитом других тропных гормонов аденогипофиза [множественный дефицит гормонов аденогипофиз (МДГА), гипопитуитаризм].

Гипопитуитаризм определяется как отсутствие или снижение функции двух или более гипофизарных гормонов.

В настоящее время синдром СТГ-дефицита у детей рассматривается как комплекс патогенетически различных заболеваний, объединенных общей клинической симптоматикой (рис. 2.6).

Частота дефицита СТГ у детей — 1:10 000 новорожденных. Дефицит СТГ может быть идиопатическим и органическим, семейным и спорадическим, с выявленным генетическим дефектом (см. рис. 2.1, 2.2) и без него.

Врожденный СТГ-дефицит

Наследственные формы

Генетическая основа дефицита гормона роста при наличии родственников первой степени родства с той же патологией (с ростом $< -3SD$), встречается в 5–30% случаев.

Заподозрить генетическую основу дефицита СТГ можно при следующих условиях:

- раннее начало отставания в росте;
- отягощенный семейный анамнез в отношении низкорослости или близкородственный брак;
- рост ниже $(-3 SD)$ от среднего;
- крайне низкий ответ СТГ на фоне стимуляционных тестов;
- очень низкие уровни ИРФ-I и ИРФСБ-3 ($\geq 2 SD$ ниже средней для соответствующего возраста и пола).

Наследственный изолированный СТГ-дефицит

Врожденный изолированный дефицит СТГ ассоциирован с 5 различными наследуемыми заболеваниями (табл. 2.1, 2.2).

Таблица 2.1. Наследственный изолированный СТГ-дефицит

Аутосомно-рецессивное наследование	Аутосомно-доминантное наследование
ИДГР, тип IA	ИДГР, тип II
ИДГР, тип IB	X-сцепленная форма ИДГР
Дефекты рецептора ГР-РГ	

Таблица 2.2. Дефекты генов, ведущие к изолированному дефициту

Ген	Тип наследования	Молекулярный дефект	Проявления ДГР
<i>GH 1</i>			
Тип IA (ИДГР IA)	Аутосомно-рецессивный	Делеции или мутации <i>GH-1</i> (грубые дефекты)	Выраженная постнатальная задержка роста. Тяжелейшая недостаточность СТГ
Тип IB (ИДГР IB)	Аутосомно-рецессивный	Мутации или небольшие делеции <i>GH-1</i> ; мутации <i>GHRH-R</i>	Недостаточность СТГ менее выражена, чем при ИДГР IA
Тип II (ИДГР II)	Аутосомно-доминантный (один из родителей болен)	Мутации сплайсинга, миссенс-мутации <i>GH-1</i>	Проявления схожи с ИДГР IB
Тип III (ИДГР III)	X-сцепленный	X-сцепленный Смежные генные дефекты (мутации или делеции) на длинном плече X хромосомы (Xq21.3-q22), в области, содержащей два локуса, один – необходим для нормальной продукции иммуноглобулинов, второй – для экспрессии СТГ	Сочетается с гипоглобулинемией
<i>GHRH-R</i>	Аутосомно-рецессивный	Мутации	Дефицит роста при рождении. Выраженная постнатальная задержка роста. Микроцефалия. Асимптомная артериальная гипотония

гормона роста (ИДГР)

Гипогликемии	Микропенис (у мальчиков)	Эндогенный СТГ	Эффект терапии ГР
+	+	Синтез СТГ не происходит. Стимулированные уровни СТГ не определяемы	– Повышенный риск (в 50%) образования высокого титра антител к экзогенному ГР, которые блокируют ростостимулирующий эффект ГР
+/-	+/-	Синтез молекулы СТГ происходит, однако она неполноценная. Стимулированные уровни СТГ не определяемы или низкие	+
+/-	+/-	Стимулированные уровни СТГ низкие	++
+/-	+/-	Стимулированные уровни СТГ низкие	+
–	–	Стимулированные уровни СТГ низкие	+

Таблица 2.3. Дефекты генов, ведущие к врожденному гипопитуитаризму

Ген	Локализация гена	Дефицит гормонов	Размеры гипофиза	Сочетанная патология	Эффект терапии ГР
<i>POU1F1 (Pit1)</i>	3p11	СТГ / Прл / ТТГ	Гипоплазия/норма	-	+
<i>PROP1</i>	5q	СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ / ± АКТГ	Гипоплазия/норма/ гиперплазия	-	+
<i>HESX-1</i>	3p21.2	СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ / АКТГ	Гипоплазия	Септо-оптическая дисплазия	+
<i>LHX-3</i>	9q34	СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ	Гипоплазия/гиперплазия	Ограниченная ротация шеи, не связанная с патологией шейного отдела позвоночника	+
<i>LHX-4</i>		СТГ / ТТГ / АКТГ	Гипоплазия	Синдром разрыва гипофизарной ножки, сфеноидальные аномалии	+
<i>Pitx2</i>		СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ / АКТГ	Гипоплазия	Синдром Ригера	+

Наследственный множественный дефицит гормонов аденогипофиза.

Молекулярной основой множественного дефицита гипофизарных гормонов являются мутации в генах, кодирующих гипофизарные транскрипционные факторы, участвующие в эмбриогенезе аденогипофиза: *POUIF1 (PIT1)*, *PROPI*, *LHX-3*, *LHX-4*, *HESX-1*, *Pitx2*.

Для пациентов, имеющих мутации *POUIF1 (PIT1)*, характерен выраженный дефицит СТГ/пролактин, тогда как степень выраженности недостаточности ТТГ может варьировать.

Наиболее частым из всех известных в настоящее время генетических дефектов, лежащих в основе врожденного гипопитуитаризма, является патология *PROPI*. В отличие от лиц с дефектом *POUIF1 (PIT1)*, пациенты с мутацией *PROPI* имеют сопутствующий гипогонадизм и гипокортицизм. Гипокортицизм развивается постепенно и манифестирует, как правило, не ранее подросткового возраста, чаще на третьем десятилетии жизни, хотя могут встречаться случаи с дебютом в раннем детстве.

Около 20% пациентов с мутациями *PROPI* имеют гиперплазию аденогипофиза на МРТ с последующей ее инволюцией в процессе жизни, вплоть до развития «пустого турецкого седла». Ранее данную МРТ-картину гиперплазии аденогипофиза расценивали как опухолевый процесс (краниофарингиома, аденома гипофиза), что приводило порой к оперативным вмешательствам на гипофизе. В настоящее время подобная МРТ-картина у ребенка любого возраста с дефицитом СТГ/Прл/ТТГ является показанием для молекулярной диагностики, в первую очередь, для анализа гена *PROPI*.

Патология гена *HESX-1* («homeobox gene expressed in embryonic stem cells») описана у детей с гипопитуитаризмом, сочетанным с септо-оптической дисплазией (СОД) (синдром de Morsier). **Синдром de Morsier** подразумевает триаду врожденных аномалий среднего мозга, зрительного анализатора и гипофиза:

- гипоплазия зрительных нервов и хиазмы;

1		Идиопатический дефицит гормона роста	
1.1	Идиопатический дефицит гормона роста (классическая форма)		
1.2	Нейросекреторная дисфункция (НСД)		
2		Дефицит гормона роста известного происхождения (органический)	
2.1		Врожденный СТГ-дефицит	
2.1.1		Генетические причины дефицита ГР	
2.1.1.1		Патология гена GH-1 (тип IA, доминантный)	
2.1.3		Комплексный синдром врожденного дефицита гормона роста	
2.1.3.1		Панцитопения Фанкони	
2.1.3.2		Синдром Ригера	
2.1.3.9		Другие	
2.1.4		Пренатальная инфекция	
2.1.4.1		Краснуха	
2.1.4.9		Другие	
2.1.5		Синдром бионеактивного гормона роста	
2.1.5.1		Kowarski тип	
2.1.5.9		Другие	
2.1.6		Функциональный дефицит гормона роста	
2.1.6.1		Патология рецептора к гормону роста (тип Ларона)	
2.1.6.2		Дефект рецептора к ГР/пострецепторный дефект	
2.1.6.3		Резистентность к ИРФ	
2.1.6.9		Другие	
2.2		Приобретенный СТГ-дефицит	
2.2.1		Опухоли гипоталамо - гипофизарной области	
2.2.1.1		Краниофарингиома	
2.2.1.2		Герминома	
2.2.3.2		Лимфома	
2.2.3.2.1		Лимфома Ходжкина	
2.2.3.2.2		Неходжкинская лимфома	
2.2.3.2.9		Другие	
2.2.3.3		Солидная опухоль	
2.2.4		Другие причины приобретенного дефицита гормона роста	
2.1.4.1		Травма головы	
2.1.4.2		Инфекции центральной нервной системы	
2.1.4.3		Гидроцефалия	
2.1.4.4		Гранулематозные болезни	
2.2.4.5		Гистиоцитоз	
2.2.4.6		Аномалия сосудов	
2.2.4.9		Другие	

Рис. 2.6. Этиология дефицита гормона роста. KIGS Aetiology Classification List, Ranke M.B. 1999 г.

- агенезия/гипоплазия прозрачной перегородки и мозолистого тела;
- гипоплазия гипофиза и гипопитуитаризм.

Приобретенный дефицит СТГ

Наиболее частой причиной приобретенной недостаточности гормона роста являются опухоли центральной нервной системы различной этиологии, в первую очередь, затрагивающие гипоталамо-гипофизарную область. После проведенного лечения таких опухолей (операция, лучевая терапия, химиотерапия), как правило, проявления гипопитуитаризма нарастают.

Краниофарингиома, развивающаяся из остатков эпителия кармана Ратке, является опухолью гипоталамо-гипофизарной области, наиболее часто встречаемой в детском возрасте. На ее долю приходится около 56% среди всех опухолей хиазмально-селлярной области). У детей с краниофарингиомой до хирургического лечения СТГ-дефицит развивается в 97% случаев и в 100% — после операции.

В зависимости от места исходного роста опухоли выделяют три основные локализации:

- эндосупраселлярные (располагаются в полости турецкого седла, по мере своего роста приподнимают диафрагму, располагаясь перед хиазмой зрительных нервов);
- стебельные (рост из ножки гипофиза, образуют многочисленные кисты на основании мозга);
- интра-экстравентрикулярные (гистогенетически связаны с воронкой дна III желудочка и часто разрушают его) и две более редкие;
- субселлярные (рост из основной пазухи);
- интравентрикулярные (расположены в III желудочке, дно III желудочка при этом остается интактным).

Более редкими опухолями являются аденома гипофиза, герминома и гамартома.

Прогрессированный рост или проводимое лечение объемных образований (например, глиома зрительных нервов, астроцитомы), анатомически не связанных с гипофизом,

но локализующихся в непосредственной близости к гипоталамо-гипофизарной области, также могут осложняться недостаточностью СТГ.

Соматотрофы крайне чувствительны к облучению, которое применяется для лечения пациентов с медуллобластомой, ретинобластомой, лимфогранулематозом, острым лимфобластным лейкозом. Облучение головного мозга в дозе 40 Гр и выше практически в 100% вызывает развитие соматотропной недостаточности.

Развитие соматотропной недостаточности у детей в ряде случаев наблюдается после общего облучения при пересадке костного мозга, у пациентов, получающих химиотерапию по поводу онкологических заболеваний.

Приобретенная соматотропная недостаточность в большинстве случаев сочетается с дефицитом других тропных гормонов, вне зависимости от причин ее возникновения. При этом «выпадение» гипофизарных гормонов происходит не одновременно, а имеет определенную стадийность. Секретция СТГ страдает в первую очередь, и лишь затем может присоединиться недостаточность тиреотрофов, гонадотрофов, кортикотрофов. Гораздо реже развивается несахарный диабет.

Клиническая картина

Основными клиническими чертами соматотропной недостаточности являются:

- постнатальное отставание в росте;
- прогрессирующее замедление роста.

Клинические проявления СТГ-дефицита

Выраженная низкорослость, рост ниже 3 SD от популяционной средней

Рост более чем на 1,5 SD ниже среднего роста родителей

Рост более чем на 2 SD ниже, а скорость более чем на 1 SD ниже (при хронологическом возрасте >1 года) для данного хронологического возраста и пола; или снижение SD роста составляет более 0,5 в течение 1 года у ребенка старше 2 лет

При отсутствии низкорослости скорость роста за 1 год более чем на 2 SD ниже средней, или скорость роста за 2 года более чем 1,5 SD ниже средней

Мелкие черты лица («кукольное лицо», лицо «херувима») в сочетании с крупным нависающим лбом, за счет недоразвития костей лицевого скелета при удовлетворительном росте костей мозгового черепа. Могут встречаться запавшая переносица, мелкие орбиты, микрогнатия

* Характерные ранние постнатальные симптомы врожденного СТГ-дефицита: гипогликемии натощак, часто выраженная (<3 ммоль/л) длительная желтуха, неонатальный холестаз

Задержка костного созревания

* Позднее закрытие большого родничка

* Позднее прорезывание зубов, запоздалая смена зубов. Иногда — недоразвитие эмали, неправильный рост зубов. Нередко — множественный кариес зубов.

Истончение кожи

* Усиленная венозная сеть на волосистой части головы у детей раннего возраста (отчасти за счет истончения кожи)

Высокий голос

Тонкие, сухие, ломкие волосы

Медленный рост волос, ногтей

* Микропенис у мальчиков

* Задержка спонтанного пубертата при ИДГР

Симптоматика МДГА

Как правило нормальное интеллектуальное развитие

* — признаки, характерные для врожденного дефицита гормона роста.

Гипогликемии

Поскольку СТГ играет важную роль в регуляции углеводного обмена, активируя продукцию глюкозы печенью и замедляя ее периферический клиренс, в условиях дефицита гормона роста возможно развитие гипогликемии.

Гипогликемии более характерны для пациентов младшего возраста, выявляются примерно в 10% случаев. На первом году жизни риск развития гипогликемии гораздо выше. Клинические проявления гипогликемии: повышенный аппетит, бледность, потливость, беспокойство,

судорожный синдром, как правило, наблюдаются в ранние утренние часы, но могут возникать и во сне. Риск неонатальной гипогликемии выше при сопутствующей недостаточности АКТГ.

Принципы диагностики

Исследование кариотипа

У всех девочек с низкорослостью (рост $< -2,0$ SDS), даже в возрасте младше 2 лет, вне зависимости от наличия или отсутствия клинической симптоматики синдрома Шерешевского—Тернера, должен быть исследован кариотип.

СТГ-стимуляционные тесты

Играют ключевую роль в диагностике СТГ-дефицита. Провокационные тесты основаны на способности различных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами аденогипофиза.

Описано более 30 СТГ-стимулирующих тестов. Международный консенсус Общества по изучению гормона роста (1999 г.) и Национальный консенсус РФ «Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей» (2019 г.) рекомендует в большинстве случаев проведение двух разных СТГ-стимулирующих проб для подтверждения нарушенной секреции гормона роста (табл. 2.4).

Выбор конкретной пробы — решение лечащего врача, проводящего обследование. Так как каждая из проб имеет свои особенности, то в условиях одной клиники целесообразно постоянно использовать какие-либо две определенные.

В качестве первой пробы чаще всего принято проводить пробу с клонидином (Клофелином*), в качестве второго теста используется проба с инсулином или L-ДОПА.

У подростков (при наличии признаков полового созревания и достижения костного возраста 13 лет у мальчиков и 12 лет у девочек) или взрослых исследование начинают с инсулиновой пробы, далее проводят пробу с Клофелином*.

Таблица 2.4. Пробы для исследования стимулированной секреции гормона роста

Стимуляционная проба	Доза и метод введения препарата	Схема забора крови	Побочные эффекты
Клонидин (Клофелин*)	0,15 мг/мл, <i>per os</i>	0, 30, 60, 90, 120 мин; -30 (-15), ..., (150) мин	Снижение АД, брадикардия, сонливость
Инсулин короткого действия	0,1 МЕ/кг, внутривенно струйно	0, 15, 30, 45, 60, 90 мин; -30 (-15), ..., (120) мин	Гипогликемия: потливость, чувство голода, тахикардия, сонливость, тремор конечностей
L-ДОПА (Леводопа*)	125 мг (вес <15 кг); 250 мг (вес 15–35 кг); 500 мг (вес >35 кг); <i>per os</i>	0, 30, 60, 90, 120 мин; -30 (-15), ..., (150) мин	Тошнота, рвота, головокружение, головная боль, боли в животе
Глюкагон (применяется только у детей до 6-летнего возраста)	30 мкг/кг (макс. 1 мг); внутримышечно	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 мин; -30 (-15), ..., мин	Тошнота, рвота, боли в животе
L-аргинин гидрохлорид*	10% раствор, 0,5 г/кг (макс. 30 г) в физиологическом растворе (0,9% NaCl); внутривенно капельно в течение 30 мин	0, 30, 60, 90, 120 мин; -30 (-15), ..., мин	Гипогликемия
Орнитин	6,25% раствор; 12 г/мл; внутривенно капельно в течение 30 мин	0, 30, 60, 90, 120 мин; -30 (-15), ..., мин	Тошнота, рвота
ГР-релизинг-гормон	1 мкг/кг; внутривенно струйно	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин	Транзиторное покраснение лица

Примечание: результаты пробы с инсулином считаются достоверными при достижении адекватной гипогликемии: концентрация глюкозы в плазме <2,5 ммоль/л или ее снижение на 50% от исходного уровня. При уровне СТГ в крови 10 нг/мл и выше (на пробе с глюкагоном 7 нг/мл и выше) на первой пробе вторую пробу проводить не надо!

При уровне СТГ в крови 10 нг/мл и выше на первой пробе вторую пробу проводить не надо!

Изолированная оценка физиологической секреции гормона роста ребенка (базальный уровень гормона роста сыворотки крови; спонтанная секреция гормона роста; исследование экскреции гормона роста в моче; исследование секреции гормона роста при физической нагрузке) не является диагностическим критерием СТГ-недостаточности.

В некоторых случаях достаточно проведения только одной пробы!

Одну стимуляционную пробу проводят в следующих случаях:

- значительное отставание в росте (<-3 SDS) и низкий ИФР-1 при условии отсутствия тяжелых соматических заболеваний;
- множественный дефицит гормонов аденогипофиза (наличие у пациента лабораторно подтвержденного вторичного гипотиреоза, вторичного гипокортицизма);
- оперативное лечение опухоли гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе.

СТГ-дефицит можно диагностировать без проведения СТГ-стимуляционных проб при:

- наличии специфической для СТГ-дефицита патологии центральной нервной системы (классическая «триада» специфических признаков при МРТ-исследовании головного мозга: гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия воронки гипофиза, эктопия нейрогипофиза);
- облучение области «голова—шея» в анамнезе;
- наличие у пациента мутации генов, ассоциированных с развитием ИДГР и МДГА (*GHI*, *GHRH-R*, *HESX1*; *LHX3*; *PROPI*; *POU1F1*[*Pit-1*]).

Интерпретация СТГ-стимулирующих тестов:

- максимальная концентрация ГР на стимуляцию менее 10,0 нг/мл (на пробе с глюкагоном менее 7,0 нг/мл) — дефицит соматотропного гормона (гипофизарный нанизм);
- максимальная концентрация СТГ на двух СТГ-стимуляционных пробах до 7,0 нг/мл — тотальный дефицит СТГ;

- максимальная концентрация СТГ на одной из двух или двух ГР-стимуляционных пробах от 7,0 до 10,0 нг/мл — парциальный дефицит СТГ;
- при получении максимальной концентрации ГР на первой ГР-стимуляционной пробе более 10,0 нг/мл, вторая ГР-стимуляционная проба не проводится. СТГ-недостаточность исключается.

Ложноположительные результаты СТГ-стимулирующих тестов возможно при:

- наличии некомпенсированного гипотиреоза (первичного или вторичного);
- неблагоприятных психосоциальных факторов развития ребенка (неудовлетворительное питание, отношения в семье);
- ожирении;
- задержке полового развития;
- сопутствующей терапии (глюкокортикоиды, психотропные средства).

Ре-тестирование дефицита гормона роста

Цель проведения ре-тестирования: подтверждение (исключение) диагноза соматотропной недостаточности.

Показания к проведению ре-тестирования: все пациенты с изолированной соматотропной недостаточностью, леченные гормоном роста, достигшие социально приемлемого роста в позднем пубертатном или постпубертатном возрасте.

Методика проведения: ре-диагностику следует проводить после 1–3-месячного перерыва в лечении ГР. «Золотым стандартом» диагностики дефицита СТГ у взрослых является инсулиновая проба (инсулино-толерантный тест, ИТТ). У пациентов с противопоказаниями к ИТТ, альтернативным тестом является комбинированный тест аргинин+ГР-РГ.

При низких значениях СТГ на пробе (<5,0 нг/мл), диагноз «СТГ-недостаточность» сохраняется.

Перед проведением ре-теста необходимо оценить уровни других гипофизарных гормонов и ИФР-1 сыворотки крови.

Не нуждаются в проведении ре-тестирования:

- пациенты с множественным дефицитом гормонов аде-ногипофиза;
- при наличии приобретенных гипоталамо-гипофизарных повреждений вследствие операций на гипофизе и облучения гипоталамо-гипофизарной области;
- при наличии специфической для СТГ-дефицита патологии центральной нервной системы (классическая «триада» специфических признаков при МРТ-исследовании головного мозга);
- при наличии подтвержденной мутации гена гормона роста или гена рецептора гормона роста.

Оценка полученных результатов

- При проведении ре-тестирования, диагноз «идиопатический изолированный дефицит гормона роста» в 50–70% случаев не подтверждается. Особенно высок процент нормальных результатов ре-теста у пациентов с парциальным дефицитом гормона роста.
- При подтверждении сохраняющегося дефицита СТГ, лечение гормоном роста может быть возобновлено в метаболических дозах, рекомендованных для взрослых пациентов (0,0033–0,005 мг/кг/сут).

Инсулиноподобный ростовой фактор (ИРФ-1)

Уровень ИРФ-1 имеет лишь незначительные суточные колебания, поэтому его однократное определение является важным параметром в диагностике дефицита СТГ.

Кроме этого, уровень ИРФ-1 зависит от возраста, пола, стадии пубертата (*см. Приложения*). Существует зависимость уровня ИРФ-1 от питания ребенка, тиреоидного статуса и наличия хронических эндокринных (сахарный диабет) и не-эндокринных (патология печени, почек) заболеваний.

При диагностике дефицита гормона роста уровень определяемого ИРФ-1 используется в совокупности с результатами СТГ-стимуляционных проб (*рис. 2. 7*).

Нормальный уровень ИРФ-1 в сыворотке крови не исключает диагноз дефицита СТГ.



Рис. 2.7. Алгоритм диагностики дефицита гормона роста

Дефицит других тропных гормонов

Вторичный гипотиреоз

Клинические симптомы вторичного гипотиреоза, в отличие от первичного, более стертые (частота умственной недостаточности крайне редкая), появляются позднее (обыч-

но после 3-летнего возраста) и сочетаются с недостаточностями других тропных гормонов.

При вторичном гипотиреозе, в сыворотке крови наблюдаются низкие значения свободного и/или общего T_4 . При этом концентрации ТТГ могут быть нормальными (80–85% пациентов), низкими или даже несколько повышенными. В связи с этим, ориентироваться на уровни ТТГ при вторичном гипотиреозе нельзя. На фоне заместительной терапии тиреоидными препаратами уровень ТТГ снижается.

Лечение

Тиреоидная недостаточность сопровождается замедлением темпов роста и, следовательно, влияет на успешность терапии рГР. Лечение должно начинаться сразу после установления диагноза. Доза подбирается индивидуально, но, как правило, составляет 50 мкг/м² в сутки, или около половины дозы, используемой при лечении первичного гипотиреоза. Препаратами заместительной терапии при вторичном гипотиреозе является L-Тироксин* (Берлин-Хеми, Германия), Эутирокс* (Мерк, США). L-Тироксин* принимают внутрь один раз в день, утром за 20 мин до еды. Контроль адекватности дозы осуществляется по уровням свободного или общего T_4 в сыворотке. Доза оптимальна, если удается поддерживать концентрацию свободного или общего T_4 ближе к верхней границе нормы. На фоне лечения рГР потребность в тиреоидных препаратах может увеличиться. Длительная передозировка тиреоидными препаратами крайне нежелательна, поскольку может способствовать прогрессированию костного созревания и негативно сказаться на показателях конечного роста.

Вторичный гипокортицизм

Гипокортицизм является наиболее серьезной из всех гипофизарных недостаточностей, поскольку способен привести к жизнеугрожающему состоянию. Симптоматика вторичного гипокортицизма в обычном состоянии

или отсутствует, или имеет минимальные проявления: слабость, повышенная утомляемость, склонность к гипотонии. На фоне интеркуррентных заболеваний (инфекционные заболевания, травма, хирургическое вмешательство) и стрессорных ситуаций, дефицит АКТГ/кортизола способен вызвать криз острой надпочечниковой недостаточности, который (при отсутствии адекватной терапии) может привести к летальному исходу.

Вторичный гипокортицизм (дефицит АКТГ/кортизола) можно предположить на основании низких значений утреннего кортизола (8^{00}) в сыворотке крови при имеющейся у пациента СТГ-недостаточности. Диагноз устанавливается лабораторно путем определения исходного ($0'$) и стимулированного ($60'$) в ходе инсулинотолерантного теста уровня кортизола. В норме при достижении адекватной гипогликемии ($<2,5$ ммоль/л) выброс кортизола <300 нмоль/л свидетельствует о гипокортицизме, при показателях от 300 до 540 нмоль/л диагноз гипокортицизм сомнителен, но не исключается, требуется динамическое наблюдение.

Несмотря на то что инсулинотолерантный тест является «золотым стандартом» диагностики, его применение ограничено из-за риска развития тяжелой гипогликемии. В связи с этим, в клинической практике получил широкое применение чувствительный и безопасный тест с аналогом АКТГ короткого действия (Синактен \star).

Утренний кортизол (8^{00}) >175 нмоль/л в сочетании с выбросом кортизола >540 нмоль/л через 30 мин после введения Синактена \star исключает гипокортицизм.

Вторичный гипокортицизм может развиваться спустя многие годы после манифестации гипопитуитаризма. Кроме того, назначение заместительной терапии рГР и тиреоидными препаратами может привести к манифестации скрытого гипокортицизма.

Лечение

Заместительная терапия гипокортицизма у детей с гипопитуитаризмом проводится гидрокортизоном для перорального приема (Кортеф \star , Пфайзер, США). Препарат

назначают ежедневно в три приема: утром, днем и ранним вечером, при этом утренняя доза должна быть выше дневной и вечерней. Доза гидрокортизона, применяемая при вторичном гипокортицизме, должна быть максимально приближенной к минимальной заместительной дозе, что составляет около 10–12 мг/м² в сутки, в настоящее время ряд авторов рекомендуют дозы 5–10 мг/м². Чувствительность к глюкокортикоидам крайне вариабельна, и даже небольшая передозировка может замедлить темпы роста.

Необходимости назначения минералокортикоидов при вторичном гипокортицизме нет.

Вследствие короткого периода полувыведения экзогенных глюкокортикоидов, определение кортизола в сыворотке не является информативным. Оценка адекватности проводимой терапии проводится по общему состоянию, анализу темпов роста и выявлении симптомов недостаточности или избытка глюкокортикоидов.

При присоединении интеркуррентных заболеваний, на фоне стрессовых ситуаций доза гидрокортизона увеличивается в 2–3 раза в течение нескольких дней, в зависимости от тяжести состояния, с последующим возвращением на поддерживающую дозу.

Жидкие формы гидрокортизона (Солу-кортеф^а, суспензия гидрокортизона, преднизолон для инъекций) применяют при необходимости парентерального введения препарата (криз надпочечниковой недостаточности, тяжелое интеркуррентное заболевание, оперативное вмешательство, рвота). Применяют раствор гидрокортизона гемисукцината (внутривенно или внутримышечно) или гидрокортизона ацетата (только внутримышечно) 40–150 мг/м², разделив его на 3–4 введения. При тяжелой гипогликемии, наряду с пероральными инъекциями гидрокортизона, показано введение глюкагона 0,5–1,0 мг подкожно или 40% раствора глюкозы (1 мл/кг) внутривенно.

Все оперативные вмешательства проводят на фоне внутримышечного введения гидрокортизона, которое начинают за 12 ч до планируемой операции.

Вторичный гипогонадизм

Дефицит гонадотропинов не проявляется у детей раннего и препубертатного возраста, поскольку низкие уровни ЛГ/ФСГ характерны и для здоровых детей этого возраста. Вторичный гипогонадизм диагностируется на основании совокупных признаков:

- отсутствие признаков начала полового развития при костном возрасте 13 лет у мальчиков и 12 лет у девочек;
- низкие базальные концентрации половых гормонов;
- сниженные ответы ЛГ и ФСГ на стимуляцию ЛГ-РГ (Бусерелином[▲]).

Лечение

При своевременном начале и адекватной заместительной терапии рГР ребенок к моменту начала пубертата приходит с хорошими показателями линейного роста. В этом случае начало заместительной терапии половыми стероидами начинается при обычном возрасте начала пубертата: в 11–12 лет у девочек и в 12–13 лет у мальчиков. При неадекватном росте индукцию пубертата возможно отложить до достижения костного роста 12,5–13 лет у девочек и 13,5–14 лет у мальчиков.

Для манифестации полового развития у мальчиков возможно применение либо препаратов хорионического гонадотропина, либо андрогенов. Для стимуляции развития вторичных половых признаков используют преимущественно пролонгированные препараты тестостерона энантат для парентерального введения (Сустанон-250[▲], Омнадрен-250[▲]). Препараты вводят в/м с интервалом 3–4 нед. Доза составляет 50 мг в первый, 100 мг — во второй, 200 мг — в третий год лечения, далее — постоянная заместительная терапия. Для поддерживающей заместительной терапии возможно использование препаратов для кожного применения, выпускаемых в виде пластырей.

В качестве монотерапии могут использоваться и препараты хорионического гонадотропина, обладающие преимущественно ЛГ-подобной активностью: Профази[®] (Се-

роно, Швейцария), Прегнил* (Органон, Нидерланды), хорионический гонадотропин (Россия), Хорагон* (Феринг, Германия). Препараты вводят в/м 2–3 раза в неделю. Первоначальная доза составляет 1000–1500 МЕ на инъекцию. При недостаточном эффекте через 6 мес, дозу возможно увеличить до 4000–6000 МЕ/нед. Введение хорионического гонадотропина может сопровождаться образованием антител, что иногда вызывает резистентность к препарату.

Инициацию пубертата у девочек проводят препаратами эстрогенов. В последнее время для этих целей широко используются препараты конъюгированных эстрогенов (Премарин® 625 мкг в сутки) и препараты природных эстрогенов: производные β -эстрадиола — Эстрофем* (НовоНордиск), производные эстрадиола валериата — Прогинова* (Шеринг). Препараты этой группы назначают в дозе 1 мг в сутки. Возможно применение трансдермальных эстрогенов, выпускаемых в виде гелей — Дивигель* (Орион Фарма), который наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота.

Через 1 год монотерапии терапии эстрогенами переходят к циклической заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами. С этой целью широко используются препараты, содержащие естественные эстрогены: Дивина* (Орион Фарма), Цикло-прогинова* (Шеринг), Трисеквенс* (НовоНордиск).

Дефицит пролактина

Дефицит пролактина характерен для пациентов с мутациями *POU1F1 (Pit1)* (дефицит СТГ/Прл/ТТГ) и *PROPI* (дефицит СТГ/Прл/ТТГ/ЛГ, ФСГ/АКТГ). У детей и подростков недостаточность пролактина не имеет клинических проявлений, лечения не требует.

Дефицит антидиуретического гормона

Лечение проводится синтетическими аналогами десмопрессина (см. главу 1, раздел «Несахарный диабет»).

Магнитно-резонансная (компьютерная) томография головного мозга

МРТ головного мозга является наиболее чувствительным диагностическим методом визуализации гипоталамо-гипофизарной области.

Проведение МРТ (КТ) головного мозга с прицельным вниманием на гипоталамо-гипофизарную область проводится любому ребенку с подтвержденным диагнозом соматотропной недостаточности для выявления объемного процесса или врожденных аномалий развития головного мозга.

Анатомия гипоталамуса и гипофиза лучше визуализируются после введения специальных рентгеноконтрастных средств. При оценке размеров гипофиза необходимо помнить зависимость их от возраста, пола и стадии полового развития (размеры аденогипофиза повышаются в период детства, когда его высота составляет 2–6 мм). В пубертате размер гипофиза увеличивается, особенно у девочек, достигая высоты до 10 мм, отмечается неоднородность структуры аденогипофиза.

При исследовании гипофиза оцениваются:

- размеры гипофиза (высота, продольный и поперечный размер);
- общий объем гипофиза;
- анатомия гипофизарной ножки;
- состояние зрительной хиазмы;
- положение нейрогипофиза.

Изолированный дефицит гормона роста и множественная недостаточность гормонов аденогипофиза ассоциированы с различными дефектами развития головного мозга.

Эктопия нейрогипофиза наблюдается у 40–60% пациентов с гипопитуитаризмом. Эктопированный нейрогипофиз локализуется, как правило, в области дна III желудочка.

Патологические изменения гипоталамо-гипофизарной области

1. Дефекты развития головного мозга, ассоциированные с гипопитуитаризмом:

- гипоплазия аденогипофиза;
- гипоплазия (или аплазия) гипоталамо-гипофизарной ножки;
- эктопия нейрогипофиза;
- синдром «пустого турецкого седла»;
- гипоплазия/аплазия зрительной хиазмы и/или зрительных нервов;
- гипоплазия/аплазия прозрачной перегородки и/или мозолистого тела;
- киста кармана Ратке;
- аномалия Арнольда—Киари.

2. Объемные образования:

- краниофарингиома (эндоселлярная, супраселлярная, эндосупраселлярная, стебельная, внутрижелудочковая);
- гиперплазия аденогипофиза (при мутации *PROP1* гена);
- глиома зрительного нерва;
- герминома;
- гипоталамические астроцитомы;
- супраселлярные арахноидальные кисты и др.

Классической «триадой» специфических признаков при МРТ-исследовании головного мозга, ассоциированных с изолированной соматотропной недостаточностью и с гипопитуитаризмом является сочетание: гипоплазии аденогипофиза, гипоплазии (аплазии) ножки гипофиза, эктопии нейрогипофиза.

Септо-оптическая дисплазия (синдром De Morsier), проявляющаяся изолированным дефицитом гормона роста или пангипопитуитаризмом, характеризуется сочетанием гипоплазии/аплазии хиазмы зрительных нервов, гипоплазии/аплазии прозрачной перегородки, и/или мозолистого тела.

При гипопитуитаризме, с подтвержденной мутацией *PROP1* гена, при МР-томографии головного мозга возможно обнаружение гиперплазии аденогипофиза. Генетически

подтвержденная мутация гена *PROPI* позволяет избежать пациентам оперативного вмешательства.

На фоне терапии рГР размеры гипофиза уменьшаются и при повторной МР-томографии отмечается уменьшение размеров гипофиза вплоть до его гипоплазии и формирования «пустого турецкого седла».

Молекулярно-генетическое исследование

При молекулярно-генетическом исследовании проводится исследование генов, ассоциированных с формированием гипоталамо-гипофизарной оси, развитием передней доли гипофиза, генов, регулирующих синтез и секрецию гормона роста.

Лечение СТГ-дефицита

С 1985 г. в клинической практике применяется исключительно рекомбинантный гормон роста человека (рГР), синтезируемый методом рекомбинантной ДНК. При рано начатой и адекватно проводимой терапии рГР возможно достижение популяционных значений конечного роста.

В настоящее время в России прошли клиническую апробацию и разрешены к использованию следующие рекомбинантные препараты гормона роста человека (табл. 2.5).

Таблица 2.5. Препараты рГР, разрешенные к применению в Российской Федерации

Название препарата	Фирма-производитель	Страна-производитель	Форма выпуска	Средства введения
Растан ^а , раствор для внутривенного введения	Фармстан-дарт	Россия	картридж 15 мг	шприц-ручка
Нордитропин-НордиЛет ^а	NovoNordisk	Дания	картридж 10 мг	шприц-ручка
Генотропин ^а	Pfiser	США	картридж 5,3 мг	шприц-ручка
Сайзен ^а	Serono	Швейцария	картридж 8 мг	шприц-ручка
Хуматроп ^а	Ely Lilly	США	картридж 6 мг	шприц-ручка
Омнитроп ^а	Sandoz	Австрия	картридж 10 мг	шприц-ручка

Противопоказания для лечения рГР:

- закрытые зоны роста;
- активные злокачественные новообразования;
- прогрессирующий рост интракраниальных опухолей;
- гиперчувствительность к составляющим препарата или растворителя.

До назначения рГР интракраниальные опухоли должны быть инактивированы, противоопухолевая терапия завершена.

Стандартная заместительная доза рГР, используемая в настоящее время у детей с соматотропной недостаточностью, составляет 0,025–0,050 мг/кг/сут, средняя — 0,033 мг/кг/сут.

рГР назначается в виде ежедневных подкожных инъекций в вечернее время (21⁰⁰–23⁰⁰). При подкожном способе введения концентрация ГР в крови достигает максимальных значений через 2–6 ч после инъекции и снижается до исходных значений примерно через 12 ч, что является наиболее приближенным к физиологическому ритму секреции СТГ. В последние годы апробируются и в некоторых странах зарегистрированы пролонгированные формы ГР, которые вводятся 1 раз в 2–4 нед.

Места инъекции: плечи и бедра (передне-боковая поверхность) с обязательным их чередованием.

Побочные эффекты рГР

Результаты многолетних международных исследований по изучению побочных эффектов применения рГР у детей с дефицитом СТГ, а также данные многолетней рутинной практики его применения свидетельствуют о безопасности данного лечения.

Серьезные побочные эффекты на фоне заместительной терапии рГР у детей крайне редки.

Наиболее часто встречаются:

- доброкачественная внутричерепная гипертензия;
- артралгии;
- отеки;
- препубертатная гинекомастия.

Лечение пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза

При наличии гипопитуитаризма необходимо замещение всех имеющихся гипофизарных недостаточностей. У детей с диагнозом «изолированный дефицит гормона роста» следует помнить о возможности присоединения недостаточностей других тропных гормонов и развития гипопитуитаризма. Это особенно актуально при наличии эктопии нейрогипофиза или других аномалий развития sella-области.

Принципы лечения каждой конкретной тропной недостаточности представлены на *рис. 2.8*.

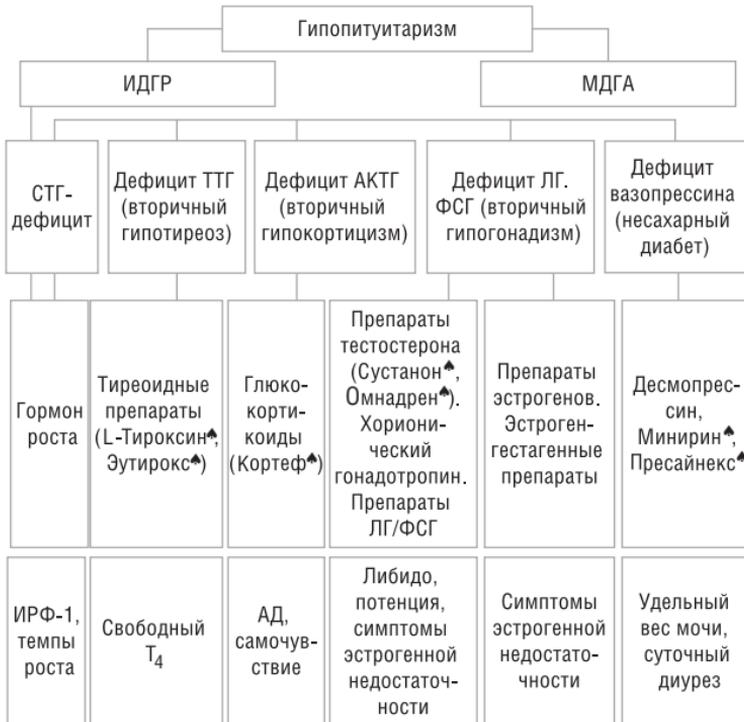


Рис. 2.8. Алгоритм заместительной терапии при гипопитуитаризме

Мониторинг терапии рГР у детей

Заместительную терапию рГР в «ростовой» дозе прекращают при (рис. 2.9):

- закрытии зон роста;
- достижении околочечного роста (скорость роста < 2 см/год) на фоне лечения рГР;
- достижении социально приемлемого роста, сравнимого со средним ростом родителей.



Рис. 2.9. Схема наблюдения педиатра-эндокринолога за пациентами, получающими заместительную терапию рГР

После достижения конечного роста и прекращения ростостимулирующей терапии рГР обязательно проведение ретестирования на наличие соматотропной недостаточности.

При подтверждении сохраняющейся соматотропной недостаточности лечение рГР продолжают в меньшей, «взрослой» метаболической дозе. Начальная метаболическая доза рГР выше, чем у взрослых пациентов и составляет у молодых 0,020 мг/кг/сут (средняя поддерживающая метаболическая доза 0,0035 мг/кг/сут). Постепенная титрация дозы рГР от начальной до поддерживающей под контролем ИРФ-1 позволяет достичь оптимальных результатов при минимальных побочных эффектах.

Резистентность гормона роста

Дефект рецептора гормона роста — это аутосомно-рецессивное заболевание, вызывающее резистентность к гормону роста на уровне тканей-мишеней. Патология описана Цви Лароном в 1966 г. и получила название «синдром Ларона».

Описано свыше 50 мутаций GHR (нонсенс и миссенс мутации, мутации сдвига рамки считывания, мутации сплайсинга). Подавляющее число молекулярных дефектов GHR затрагивает внеклеточный домен рецептора и ассоциировано с выраженной резистентностью к СТГ. Такие мутации приводят к значительной или полной потере связывания СТГ рецептором, в последующем — практически полной утрате СТГ-индуцированного эффекта.

Клинические проявления сходны с таковыми при классической форме гипофизарной карликовости, чаще в более выраженной форме, но уровень гормона не снижен, а часто повышен при низких цифрах ИРФ-1. При проведении 3–5 дней пробы с введением ежедневно препарата гормона роста не наблюдается повышения ИРФ-1. Молекулярно-генетический анализ подтверждает дефект гена рецептора гормона роста. Лечение проводится генно-инженерными препаратами ИФР-1. Заболевание встречается редко.

Задержка внутриутробного развития

ЗВУР определяется как задержка роста, выявляемая при проведении УЗИ в антенатальном периоде. Чаще используют следующее определение: малый вес/рост при рождении — вес и/или рост при рождении меньше -2 SDS (или ниже 3 перцентили) для соответствующего гестационного возраста.

ЗВУР встречается примерно у 10% новорожденных. У 85% детей, родившихся с ЗВУР, показатели линейного роста нормализуются в первые 2–3 года жизни. Однако 15% остаются низкорослыми. У таких детей отсутствуют догоняющие темпы роста, позволяющие вернуться ребенку на его генетическую кривую. При отсутствии спонтанного ускорения роста, дети остаются низкорослыми, составляя 14–22% у взрослых, чей рост меньше $-2SD$: 145–150 см у женщин и 155–160 см у мужчин.

Большинство низкорослых детей с ЗВУР не имеют дефицита СТГ, в соответствии с классическими критериями. Тем не менее, для них характерна аномальная модель секреции СТГ, которая включает: повышенную частоту СТГ-пиков и сниженную их амплитуду, сочетающуюся с повышенным уровнем базальной секреции. Данные особенности наиболее выражены у маленьких детей. Средние уровни ИРФ-1 снижены.

Диагноз «низкорослость вследствие ЗВУР» ставится не ранее 2–3-летнего возраста после исключения всех других возможных причин низкорослости.

Лечение низкорослости вследствие ЗВУР подразумевает применение рГР в дозе 0,033–0,067 мг/кг/сут. Терапия рГР имеет дозозависимый эффект, наиболее выраженный в первые 2–3 года применения. После трех лет лечения вопрос о продолжении лечения решается индивидуально.

Остеохондродисплазии

Остеохондродисплазии представляют гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся патологией хряща или кости, или того и другого.

Описано более 100 остеохондродисплазий, классификация которых включает:

- патологию длинных трубчатых костей и позвоночника, проявляющуюся с рождения (танатоформная дисплазия, ахондроплазия, хондроэктодермальная дисплазия и др.) или в более позднем возрасте (гипохондроплазия, метафизарные хондродисплазии);
- дефекты развития хряща и фиброзного компонента скелета (множественные хрящевые экзостозы, фиброзная дисплазия);
- дефекты толщины кортикального слоя диафизов и/или моделирования диафизов (несовершенный остеогенез, диафизарная дисплазия и др.).

В большинстве случаев клиническая симптоматика (диспропорциональное телосложение) позволяет установить диагноз. Как правило, заболевание имеет семейный анамнез. С целью выявления стертых, трудно диагностируемых форм, помимо анамнестических и клинических данных требуется проведение рентгенологической диагностики скелета, измерение соотношения «верхний сегмент/нижний сегмент» (табл. 2.3), окружности головы, размаха рук (при пропорциональном телосложении размах рук равен росту).

Таблица 2.3. Средний коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент» (Kaplan S., 1989 г.)

Возраст	Мальчики	Девочки	Возраст	Мальчики	Девочки
0,5–1,4	1,81	1,86	9,5–10,4	1,12	1,11
1,5–2,4	1,61	1,80	10,5–11,4	1,10	1,08
2,5–3,4	1,47	1,44	11,5–12,4	1,07	1,07
3,5–4,4	1,36	1,36	12,5–13,4	1,06	1,07
4,5–5,4	1,30	1,29	13,5–14,4	1,04	1,09
5,5–6,4	1,25	1,24	14,5–15,4	1,05	1,10
6,5–7,4	1,20	1,21	15,5–16,4	1,07	1,12
7,5–8,4	1,16	1,16	16,5–17,4	1,08	1,12
8,8–9,4	1,13	1,14	17,5–18,4	1,09	1,12

Для многих форм хондродисплазий возможна молекулярная диагностика генетического дефекта.

Применение гормона роста при врожденных хондродисплазиях мало эффективно.

Гипохондроплазия

Аутосомно-доминантное заболевание, однако высокая частота спорадических случаев. В основе лежат мутации гена *FGFR3*.

Характерные особенности:

- задержка роста, более выраженная после 3–4 лет;
- диспропорциональное телосложение (укорочение конечностей), нередко проявляющееся только в пубертате;
- поясничный лордоз;
- нормальное половое развитие;
- конечный рост 130–150 см;
- характерный Rg-признак — отсутствие увеличения расстояния между отростками позвонков в поясничном отделе позвоночника L₁–L_v или уменьшение этого расстояния.

Хромосомные нарушения

Синдром Шерешевского–Тернера

СШТ — клиническое проявление аномалии одной из X-хромосом у женщин. Встречается приблизительно у одной из 2000–2500 новорожденных девочек. Чаше встречается моносомия — кариотип 45X0, однако возможны различные варианты мозаицизма: 45X/46XX; 45X/46X, I (Xq); 45X/46Xdel(X); 45X/46XY и многие другие.

В СШТ входят:

- низкорослость;
- характерные фенотипические особенности;
- пороки развития внутренних органов;
- гипергонадотропный гипогонадизм.

Низкорослость при СШТ встречается в 98%, в связи с чем обследование любой низкорослой девочки начинают с кариотипирования.

Характер роста у девочек с СШТ:

- при рождении:
 - умеренная задержка внутриутробного развития (средняя длина и масса новорожденных примерно на 1 SD ниже нормальных показателей);
- первые 3 года жизни:
 - темпы роста в этот период относительно стабильны, от нормы отличаются незначительно;
- 3–14 лет:
 - прогрессивное и постепенное снижение темпов роста;
- старше 14 лет:
 - низкая скорость роста, отсроченное закрытие зон роста.

Фенотипические особенности при СШТ:

- отечность кистей/стоп при рождении;
- множественные пигментные невусы, дисплазия ногтей;
- бочкообразная грудная клетка, широко расставленные «втянутые» соски;
- короткая шея с крыловидными кожными складками;
- микрогнатия, готическое нёбо, нарушения прикуса;
- вальгусная девиация локтевых суставов, деформация Маделунга;
- короткие метакарпальные кости, сколиоз;
- птоз, эпикант, миопия, нистагм;
- деформация ушных раковин.

Сопутствующая патология при СШТ:

- пороки аорты и аортальных клапанов (коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан, аневризма аорты);
- пороки мочевыводящей системы: «подковообразная почка», удвоение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), вторичный пиелонефрит;
- аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз;
- нарушенная толерантность к углеводам;
- остеопороз;
- частые средние отиты/нарушение слуха;
- эмоциональная лабильность, проблемы с обучением.

Гипергонадотропный гипогонадизм встречается в 95–98% случаев. Для него характерны:

- отсутствие менструаций;
- отсутствие вторичных половых признаков;
- часто отсутствие яичников на УЗИ;
- недоразвитие матки;
- бесплодие.

Целями **терапии** при СШТ являются:

- оптимизация роста в детстве и нормализация конечного роста;
- лечение кардиоваскулярной и почечной сопутствующей патологии;
- формирование вторичных половых признаков, установление регулярного менструального цикла.

Для этого при СШТ применяется:

- терапия гормоном роста (0,050 мг/кг/сут) (нормализация роста), к сожалению, эффективность невысокая — за 5 лет лечения удается увеличить конечный рост в среднем на 7 см;
- терапия половыми стероидами (индукция пубертата);
- специфическая терапия и хирургическое лечение для коррекции пороков развития.

Высокорослость и быстрые темпы роста

Определение

По данным статистики, у многих детей рост составляет более +2SD и менее -2SD, при этом по поводу низкого роста к врачам обращаются гораздо чаще, чем по поводу высокорослости. Если в социальном плане для юношей рост более 200 см является вполне приемлемым, то для девушек рост более 180 см может быть весьма нежелателен. При этом высокий рост и быстрые темпы роста могут быть признаками различных эндокринных заболеваний, таких как соматотропинома и преждевременное половое развитие (см. соответствующие разделы).

Причины высокорослости у детей

Варианты нормы:

- семейная высокорослость;
- раннее созревание (в основном семейный вариант, но этому также могут содействовать питание детей младшего возраста и ожирение. При этом конечный рост не сильно превышает верхнюю границу нормы, поскольку имеет место ускорение костного возраста).

Гормональные нарушения:

- преждевременное половое развитие (см. главу «Нарушения полового созревания»);
- очень редкая причина высокорослости — избыточная секреция СТГ или РГ-ГР в результате наличия аденомы гипофиза или их эктопической секреции;
- другие гормональные нарушения — гипертиреоз, гиперинсулинизм, ВДКН;
- в редких случаях задержка полового развития (вызванная дефицитом ароматазы или эстрогеновых рецепторов) и закрытия зон роста приводит к большому конечному росту во взрослом возрасте.

Хромосомные аномалии:

- ХХУ (синдром Клайнфельтера);
- ХУУ, ХУУУ (каждая дополнительная Y-хромосома добавляет к росту в среднем 13 см).

Другие редкие синдромы:

- избыточный рост и признаки дисморфизма наблюдаются при синдроме Марфана, гомоцистинурии, синдромах Сотоса, Беквита–Видемана, Вивера.

Тактика ведения детей с высокорослостью

После того, как исключены патологические причины ускоренного роста, часто бывает необходимо только повторное измерение роста и информация о прогнозируемом конечном росте. У детей младшего возраста возможна ранняя индукция пубертата с помощью низких доз половых стероидов, которые делают более ранним пубертатный скачок роста и последующее более раннее закрытие

зон роста. У детей более старшего возраста, которые уже вступили в пубертат, для индукции быстрого созревания скелета используется терапия высокими дозами эстрогенов у девочек и тестостерона у мальчиков. При этом теоретически побочные эффекты высоких доз эстрогенов включают тромбэмболическую болезнь и риск возникновения онкологических заболеваний. По этой причине проводятся исследования по применению других препаратов, ингибирующих центральную секрецию ГР (например, аналоги соматостатина или антихолинергические препараты) или блокирующих периферическое действие ГР.