

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков

К.м.н. Е.В. НАГАЕВА

Центр роста Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва

Список сокращений

АКТГ	— адренорикотропный гормон
ГП	— гипопитуитаризм
ГР	— гормон роста
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
МРТ	— магнитно-резонансная томография
Прл	— пролактин
rГР	— рекомбинантный гормон роста
СОД	— септо-оптическая дисплазия
СТГ	— соматотропный гормон
СТГ-РГ	— СТГ-релизинг гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
SD	— стандартное отклонение
SDS	— коэффициент стандартного отклонения

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 2).

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференциях детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск) и 5—6 сентября 2013 г. (Сочи). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы, с целью оценить, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (A—D) приводится при изложении текста рекомендаций.

2. Определение, этиология, классификация

Гипопитуитаризм (ГП) [код по МКБ E23.0] — эндокринное заболевание, обусловленное полным или частичным снижением секреции одного или более гормонов аденогипофиза. В рамках ГП наиболее часто встречается дефицит соматотропного гормона (СТГ), который может

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай—контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай—контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай—контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай—контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описание случаев, серии случаев)
4	Мнение экспертов

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, или группа доказательств, включающие результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

быть изолированным или сочетаться с недостаточностями других тропных гормонов.

Частота ГП у детей колеблется от 1:4 000 до 1:10 000 новорожденных (B).

Различают врожденный гипопитуитаризм и приобретенный гипопитуитаризм. Врожденный ГП может развиваться в результате пренатальной и родовой травмы, а также может быть вызван мутациями в генах: контролирующей продукцию СТГ, вовлеченных в формирование гипофиза, ответственных за реализацию сигнала гормон роста (ГР) — рилизинг-гормон (РГ). Помимо этого, врожденный ГП может являться составной частью врожденных «синдромов дефекта среднего мозга». Наиболее частой патологией в этой группе является септо-оптическая дисплазия, характеризующаяся агенезией/гипоплазией зрительных нервов, прозрачной перегородки и мозолистого тела, и разной степенью нарушения зрения (D).

Единой общепринятой классификации ГП не существует.

ГП может быть органическим (этиологический фактор выявлен) или идиопатическим, семейным (наследственным), или спорадическим с выявленным генетическим дефектом, или не выявленным.

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

Наиболее удобной для клиницистов считается классификация, в основе которой лежат причины гипопитуитаризма.

I. Врожденный ГП

1. Наследственный изолированный дефицит СТГ

A. Мутации гена гормона роста (GH-1)

- 1) Тип IA: делеция гена *CTT*, аутосомно-рецессивный тип наследования (Illeg-тип СТГ-дефицита);
- 2) Тип IB: аутосомно-рецессивный тип наследования;
- 3) Тип II: аутосомно-доминантный тип наследования;
- 4) Тип III: X-связанная рецессивная форма наследования.

B. Мутации гена рецептора к СТГ-рилизинг-гормону (GHRH-R)

Множественный дефицит гормонов аденогипофиза

- 1) мутации гена *PIT-1*
- 2) мутации гена *PROPI*

2. Идиопатический дефицит СТГ-РГ.

3. Дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы.

- 1) Патология срединной трубки:
 - анэнцефалия;
 - голопрозэнцефалия;
 - септо-оптическая дисплазия.
- 2) Дисгенез гипофиза:
 - врожденная аплазия гипофиза;

- врожденная гипоплазия гипофиза;
- эктопия гипофиза.

II. Приобретенный ГП

1. Опухоли гипоталамуса и гипофиза

- краниофарингиома;
- гамартома;
- нейрофиброма;
- герминома;
- аденома гипофиза.

2. Опухоли других отделов мозга

- глиома зрительного перекреста.

3. Травмы

- черепно-мозговая травма;
- хирургическое повреждение гипофизарной ножки.

4. Инфекции

- вирусный, бактериальный энцефалит и менингит;
- неспецифический (аутоиммунный?) гипофизит.

5. Супраселлярные арахноидальные кисты, гидроцефалия, симптом «пустого турецкого седла»

6. Сосудистая патология

- аневризмы сосудов гипофиза;
- инфаркт гипофиза.

7. Облучение головы и шеи

- лейкемия, медуллобластома, ретинобластома;
- другие опухоли головы и шеи;
- общее облучение всего тела (например, при пересадке костного мозга).

8. Токсические последствия химиотерапии

9. Инфильтративные болезни

- гистиоцитоз;
- саркоидоз.

3. Этиология

3.1 Врожденный ГП

Наследственные формы

Генетическая основа дефицита гормона роста при наличии родственников первой степени родства с той же патологией (с ростом ≤ 3 стандартных отклонений (SDS), встречается в 5—30% случаев (D).

Заподозрить наследственную форму СТГ-дефицита можно при следующих условиях:

- раннее начало отставания в росте;
- отягощенный семейный анамнез в отношении низкорослости или близкородственный брак;
- рост ниже -3 SDS от среднего;
- крайне низкий ответ СТГ на фоне СТГ-стимуляционных тестов;
- очень низкие уровни инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1) (≥ 2 SD) ниже средней для соответствующего возраста и пола).

3.1.1. Наследственный изолированный дефицит гормона роста (ИДГР)

Врожденный изолированный дефицит СТГ (ИДГР) ассоциирован с 5 различными наследуемыми заболеваниями (табл. 3, 4).

3.1.2 Наследственный множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА)

Таблица 3. Наследственный изолированный дефицит гормона роста

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

Помимо изолированной формы, известны наследственные варианты недостаточности СТГ, сочетающиеся с дефицитом других тропных гормонов гипофиза. Молекулярной основой множественного дефицита гипофизарных гормонов являются мутации в генах, кодирующих гипофизарные транскрипционные факторы, участвующие в эмбриогенезе аденогипофиза. К данным генам относятся гены: *POU1F1 (PIT-1)*, *PROP-1*, *LHX-3*, *LHX-4*, *HESX-1*, *Pitx2* (табл. 5).

Для пациентов, имеющих мутации *POU1F1 (PIT-1)*, характерен выраженный дефицит СТГ/Пролактин, тогда как степень выраженности недостаточности тиреотропного гормона (ТТГ) может варьировать.

Наиболее частым из всех известных в настоящее время генетических дефектов, лежащих в основе врожденного ГП, является патология *PROP-1*. В отличие от лиц с дефектом *POU1F1 (PIT-1)*, пациенты с мутацией *PROP-1* 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 *PROP-1* имеют гиперплазию аденогипофиза при проведении магнитно-резонансной томографии (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 даже 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 *PROP-1*.

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

- гипоплазия зрительных нервов и хиазмы,
- агенезия/гипоплазия прозрачной перегородки и мозолистого тела,
- гипоплазия гипофиза и гипопитуитаризм.

3.2. Приобретенный ГП

Наиболее частой причиной приобретенного ГП 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 является опухолью гипоталамо-гипофизарной области, наиболее часто встречаемой в детском возрасте. Поскольку краниофарингиома развивается из остатков эпителия кармана Ратке, соединяющего в эмбриональном периоде глотку с гипофизом, вероятность

Таблица 4. Дефекты генов, ведущие к изолированному дефициту гормона роста

Ген	Тип наследования	Молекулярный дефект	Проявления ДГР	Гипогликемии	Микропенис (у мальчиков)	Эндогенный СТГ	Эффект терапии ГР
<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	+	+	Синтез СТГ не происходит. Стимулированные уровни СТГ не определяемы	Повышенный риск (на 50%) образования высокого титра антител к экзогенному ГР, которые блокируют ростостимулирующий эффект ГР
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	+/-	+/-	Синтез молекулы СТГ происходит, однако она неполноценная. Стимулированные уровни СТГ не определяемы или низкие	+
Тип II (ИДГР II)	Аутосомно-доминантный (один из родителей болен)	Мутации сплайсинга, миссенс-мутации <i>GH-1</i>	Проявления схожи с ИДГР IB	+/-	+/-	Стимулированные уровни СТГ низкие	++
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 — необходимый для нормальной продукции иммуноглобулинов, второй — для экспрессии СТГ	Сочетается с типом-g-глобулинемией	+/-	+/-	Стимулированные уровни СТГ низкие	+
<i>GHRH-R</i>	Аутосомно-рецессивный	Мутации	Дефицит роста при рождении. Выраженная постнатальная задержка роста Микроцефалия. Асимптомная артериальная гипотония	-	-	Стимулированные уровни СТГ низкие	+

Примечание. *GH-1* — ген ГР, *GHRH-R* — ген рецептора к ГР-рилизинг гормону.

Таблица 5. Дефекты генов, ведущие к врожденному гипопитуитаризму

Ген	Локализация гена	Дефицит гормонов	Размеры гипофиза	Сочетанная патология	Эффект-терапии ГР
<i>POU1F1 (PIT-1)</i>	3p11	СТГ/Прл/ТТГ	Гипоплазия/норма	—	+
<i>PROPI</i>	5q	СТГ/Прл/ТТГ/ЛГ, ФСГ/±АКТГ	Гипоплазия/норма/гиперплазия	—	+
<i>HEX-1</i>	3p21.2	СТГ/Прл/ТТГ/ЛГ, ФСГ/АКТГ	Гипоплазия	Септооптическая 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	+

поражения гипоталамо-гипофизарной системы при краниофарингиоме крайне велика (СТГ-дефицит развивается в 97% случаев у детей с краниофарингиомой до хирургического лечения и в 100% после операции).

Более редкой причиной дефицита гормона роста у детей являются аденома гипофиза, герминома и гамартома.

Ряд объемных образований анатомически не связаны с гипофизом, однако их прогрессирование или проводимое лечение могут осложняться недостаточностью СТГ. Так, глиома зрительных нервов, астроцитомы, локализующиеся в непосредственной близости к гипоталамо-гипофизарной области, могут сопровождаться явлениями гипопитуитаризма.

Для лечения пациентов с медуллобластомой, ретинобластомой, лимфогранулематозом, острым лимфобластным лейкозом применяются высокие дозы облучения. Вместе с тем показано, что облучение головного мозга в дозе 40 Гр и выше практически в 100% вызывает развитие соматотропной недостаточности. Вследствие этого, СТГ-дефицит в данных случаях развивается как результат лучевой терапии опухолевого процесса. Несмотря на попытки ограничения повреждающего влияния радиации на окружающие ткани, часть дозы неминуемо приходится на гипоталамо-гипофизарную область.

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

Приобретенная соматотропная недостаточность, вне зависимости от причин ее возникновения, в большинстве случаев сочетается с дефицитом других тропных гормонов, однако «выпадение» гипофизарных гормонов происходит не одновременно, а имеет определенную стадийность. Вместе с тем секреция СТГ, являясь, по-видимому, наиболее чувствительной к действию повреждающего фактора, страдает в первую очередь, и лишь затем может присоединиться недостаточность тиреотрофов, гонадотрофов, кортикотрофов. Гораздо реже развивается несхарный диабет (при поражении гипоталамических ядер или повреждении воронки гипофиза).

4. Клинические особенности ГП у детей и подростков

4.1. Антропометрические особенности

Основными клиническими чертами соматотропной недостаточности являются:

- постнатальное отставание в росте (рост ниже 3-й перцентили или ниже 2 стандартных отклонений ($< -2,0$ SDS) от популяционной средней для соответствующего хронологического возраста и пола);

- прогрессирующее замедление темпов роста.

SDS (Standard Deviation Score) — коэффициент стандартного отклонения — интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным. SDS показывает, сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет разница между средним арифметическим и измеренным значением.

Расчет SDS производится по формуле:

$$SDS \text{ роста} = (x - X) / SD,$$

где x — рост ребенка, X — средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD — стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола.

SDS = -2 соответствует 3-й перцентили;
 SDS = 0 соответствует 50-й перцентили;
 SDS = +2 соответствует 97-й перцентили.

Постнатальный рост детей с ГП различается в зависимости от этиологии заболевания. При заболевании вследствие генетических дефектов, отставание в росте наблюдается уже в первые месяцы жизни. Повреждения в гипоталамо-гипофизарной области, возникшие во время родов, манифестируют несколько позднее, как правило проявляются отставанием в росте с 3—4 лет. Задержка роста вследствие приобретенных причин наблюдается позднее, обычно после 5—7 лет.

Для оценки генетического компонента рассчитывается «целевой» рост (ЦР):

$$\text{ЦР}_{\text{для мальчиков}} = \frac{\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13 \text{ см}}{2} \pm 7 \text{ см};$$

$$\text{ЦР}_{\text{для девочек}} = \frac{\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13 \text{ см}}{2} \pm 7 \text{ см}.$$

Для оценки показателей роста в раннем детстве разработаны специальные весо-ростовые перцентильные таблицы (рис. 1—4).

Скорость роста

Анализ скорости роста позволяет выявить отклонение от кривой роста в ранние сроки. Для оценки скорости роста необходимо располагать данными как минимум двух точных измерений. Для минимизации погрешностей расчетов предпочтительнее, чтобы интервал между измерениями был не менее 6 мес.

Скорость роста рассчитывается по формуле:

Скорость роста (см/год) = (рост 2 — рост 1)/хронологический возраст 2 — хронологический возраст 1

При нормальном или незначительно сниженном росте, скорость роста является ключевым показателем патологического процесса. Поскольку параметр оценивается в возрастном аспекте, предпочтительнее пользоваться SDS скорости роста.

Скорость роста и SDS скорости роста наиболее информативны у детей допубертатного возраста. У детей старше 10—11 лет оценка данных показателей может быть сопряжена со значительными погрешностями в связи с быстрой динамикой скорости роста в этом возрасте и различными сроками вступления в пубертат.

Пропорциональность телосложения

Для соматотропной недостаточности характерно пропорциональное телосложение.

Оценка пропорциональности телосложения проводится для дифференциальной диагностики с различными формами скелетных дисплазий. С целью выявления стер-

тых, трудно диагностируемых форм, помимо анамнестических и клинических данных требуется проведение рентгенологической диагностики, измерение соотношения «верхний сегмент/нижний сегмент» (табл. 6), окружности головы, размаха рук (при пропорциональном телосложении размах рук равен росту).

4.2. Клинические особенности гипопитуитаризма

— Выявленная низкорослость (рост ниже 3-й перцентили или ниже 2 стандартных отклонений (< -2.0 SDS) от популяционной средней для данного хронологического возраста и пола; рост более чем на 1,5 SD)

— Постнатальное отставание в росте

— Прогрессирующее замедление роста (скорость роста 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 на 1,5 SD ниже средней

— Пропорциональное телосложение (размах рук равен росту, окружность головы соответствует росту, коэффициент «верхний/нижний сегмент» ненормальных значений. При значительном отставании костного созревания, при оценке пропорциональности телосложения необходимо учитывать «костный возраст» ребенка

— *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

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

— *Позднее закрытие большого родничка

— Задержка костного созревания

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

— Истончение кожи

— Высокий голос

— Тонкие ломкие сухие волосы

— Медленный рост волос, ногтей

— *Микропенис у мальчиков

— *Задержка спонтанного пубертата при ИДГР

— Как правило, нормальное интеллектуальное развитие

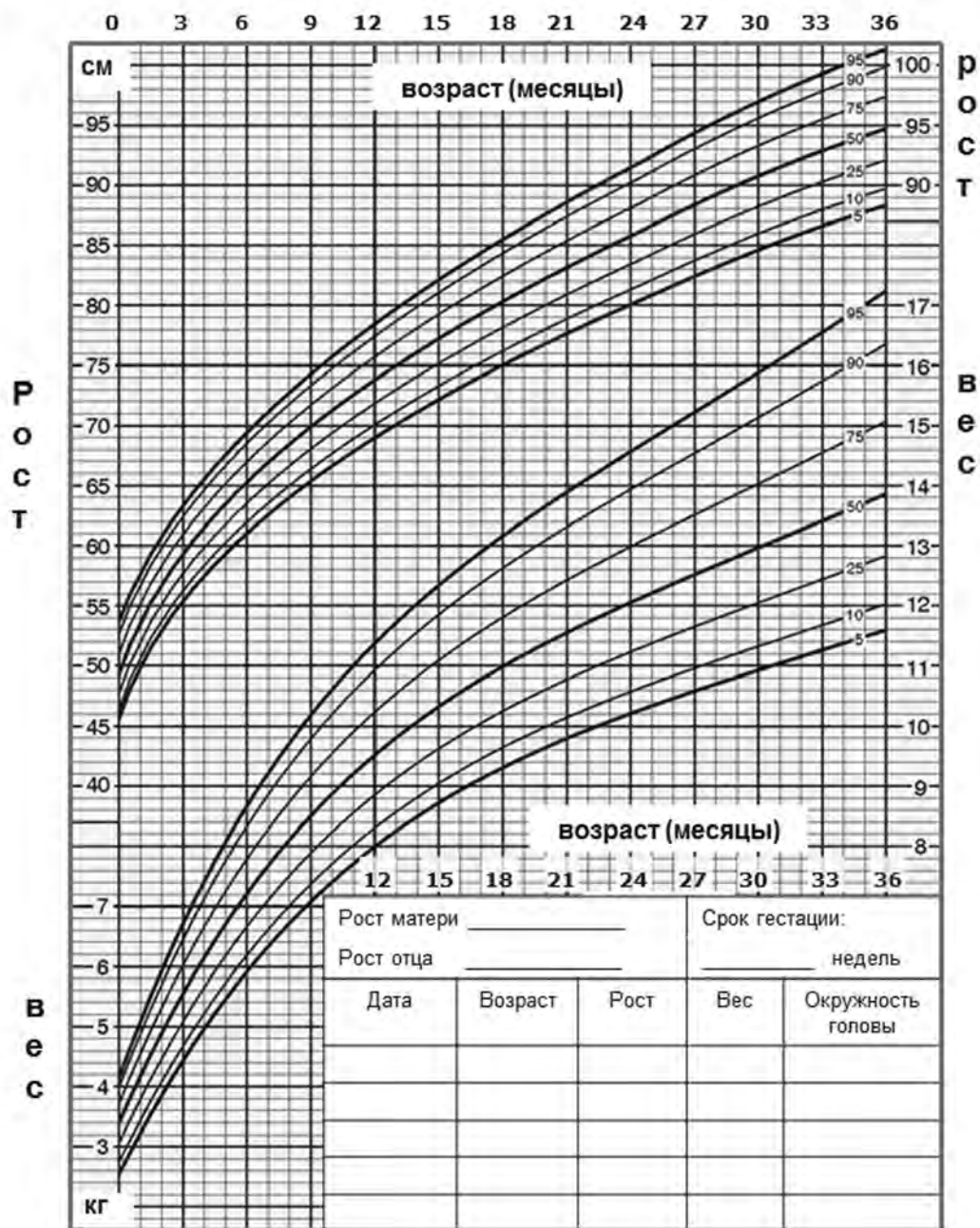
* — признаки, характерные для врожденного дефицита гормона роста.

Таблица 6. Средний коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент» (S. Kaplan, 1989)

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—5,4	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

Перцентильные кривые роста и веса для девочек

Имя _____



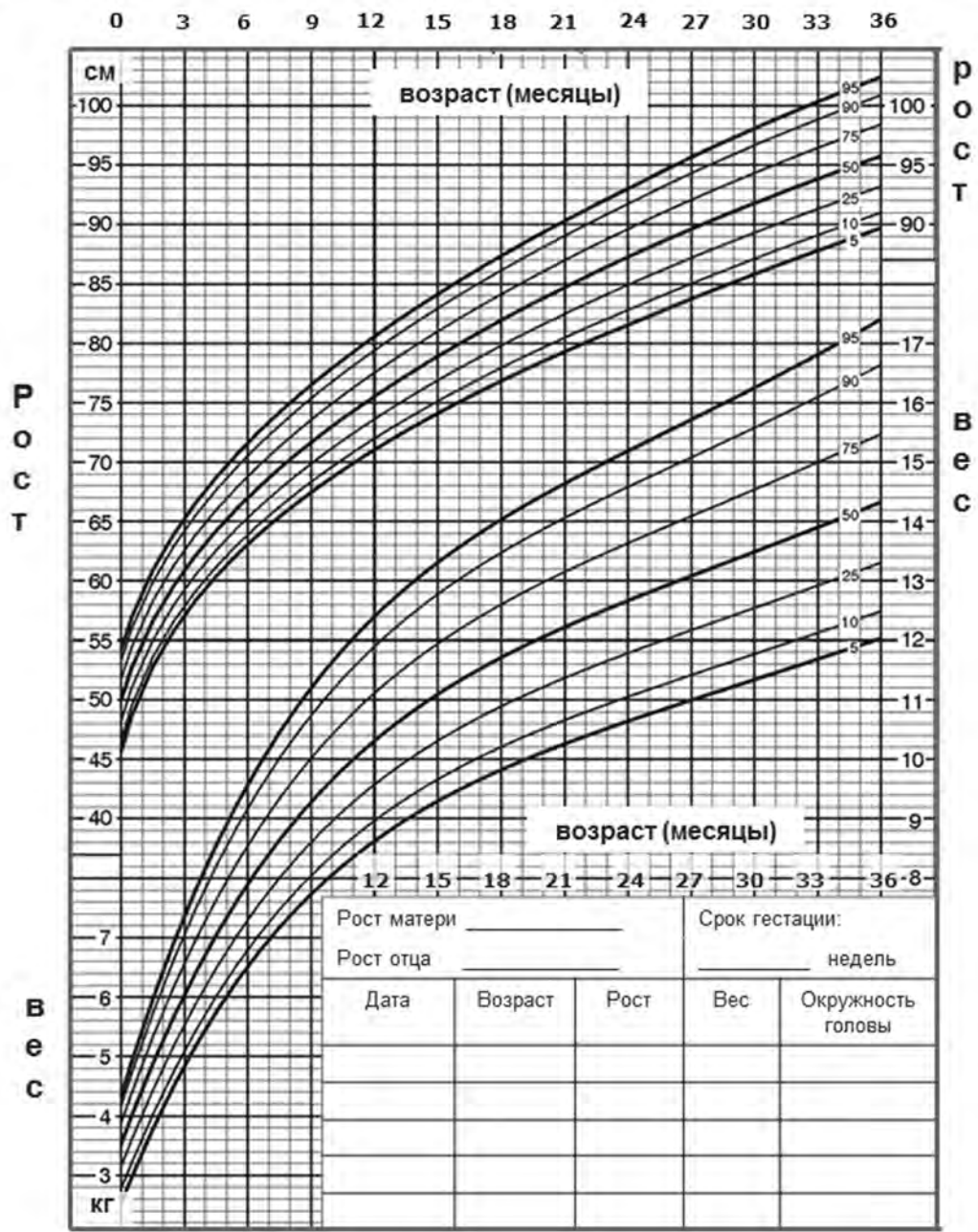
National Center for Health Statistics,
National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, США 2000
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

Рис. 1. Весо-ростовые перцентильные таблицы для мальчиков в возрасте 0—36 мес.

National Center for Health Statistics, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, США, 2000 <http://www.cdc.gov/growthcharts>

Перцентильные кривые роста и веса для мальчиков

Имя _____



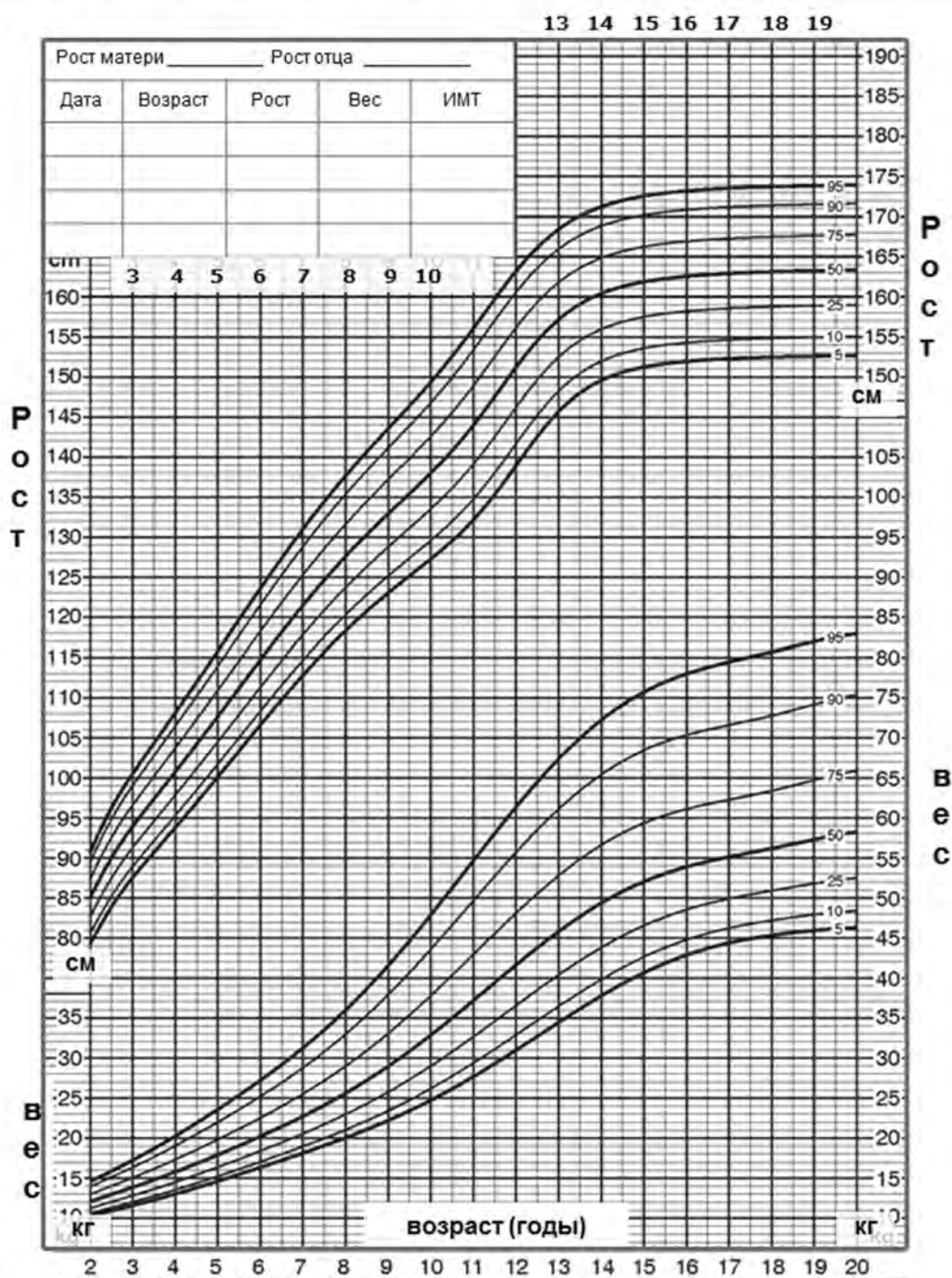
National Center for Health Statistics,
National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, США 2000
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

Рис. 2. Весо-ростовые перцентильные таблицы для девочек в возрасте 0—36 мес.

National Center for Health Statistics, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, США, 2000 <http://www.cdc.gov/growthcharts>

Перцентильные кривые роста и веса для девочек

Имя _____



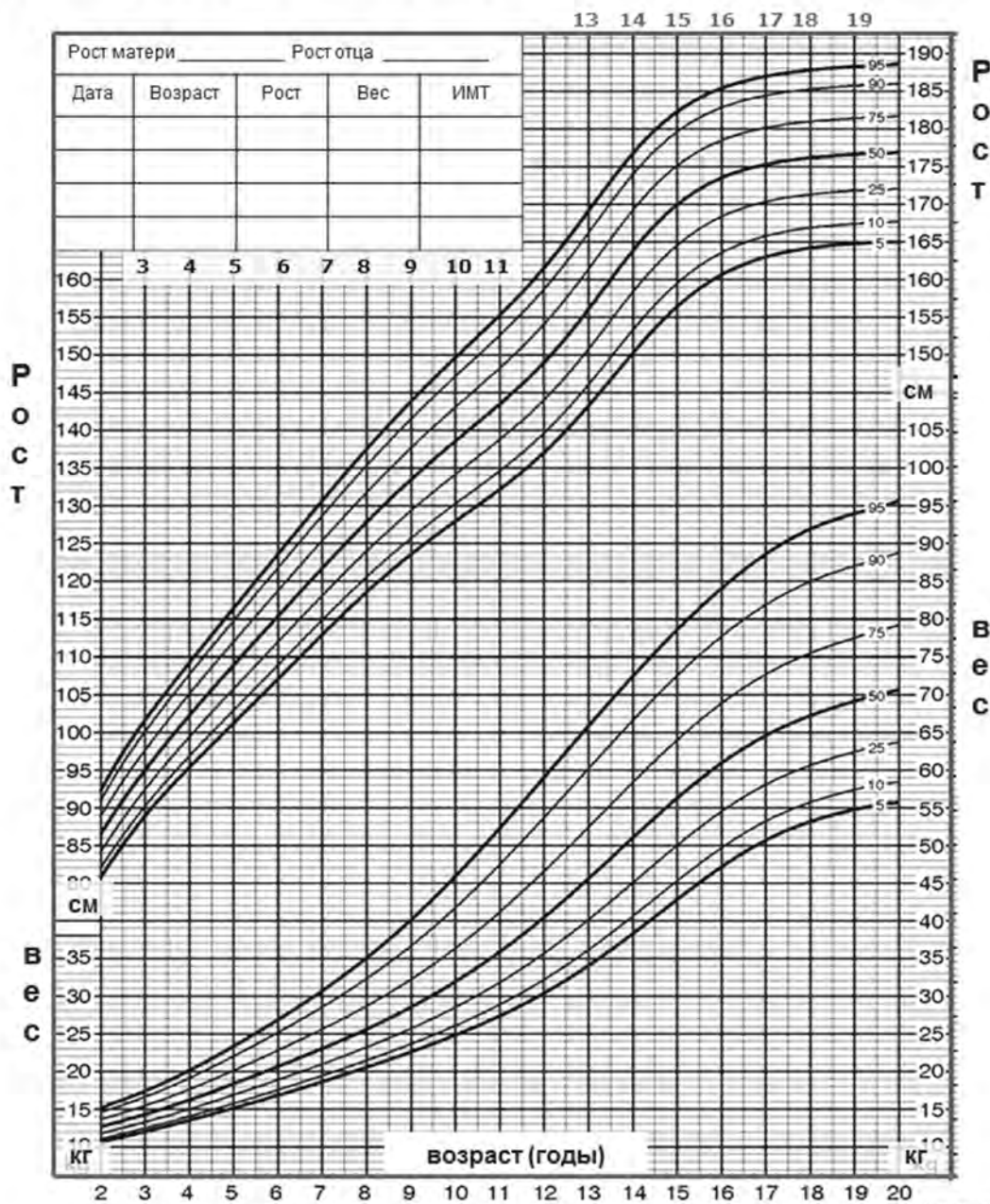
National Center for Health Statistics,
National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, США 2000
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

Рис. 3. Весо-ростовые перцентильные таблицы для мальчиков в возрасте 2—20 лет.

National Center for Health Statistics, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, США, 2000 <http://www.cdc.gov/growthcharts>

Перцентильные кривые роста и веса для мальчиков

Имя _____



National Center for Health Statistics,
National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, США 2000
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

Рис. 4. Весо-ростовые перцентильные таблицы для девочек в возрасте 2—20 лет.

National Center for Health Statistics, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, США, 2000 <http://www.cdc.gov/growthcharts>

Пациенты с ГП могут значительно отличаться фенотипически, даже в пределах одного генетического дефекта.

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 аденокортикотропного гормона (АКТГ).

Дефицит других тропных гормонов

Вторичный гипотиреоз

Симптоматика: брадикардия, гипотензия, сухость кожи, зябкость, запоры, избыток массы тела, медлительность. В отличие от первичного, клинические симптомы вторичного гипотиреоза более стерты (частота умственной недостаточности крайне редка), появляются позднее (обычно после 3-летнего возраста) и сочетаются с недостаточностями других тропных гормонов.

При вторичном гипотиреозе, так же как и при первичном, в сыворотке крови наблюдаются низкие значения свободного и/или общего тироксина (T_4). При этом концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) при вторичном гипотиреозе могут быть нормальными (84% пациентов), низкими или даже несколько повышенными (класс рекомендаций С). В связи с этим, ориентироваться на уровни ТТГ при вторичном гипотиреозе нельзя (класс рекомендаций В).

Вторичный гипокортицизм

Гипокортицизм является наиболее серьезной из всех гипофизарных недостаточностей, поскольку способен привести к угрожающему жизни 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 может вызвать криз острой надпочечниковой недостаточности, который (при отсутствии адекватной терапии) может привести к летальному исходу.

Наличие вторичного гипокортицизма (дефицит АКТГ/кортизол) можно предположить на основании низких (ниже нижней границы референсных значений) концентраций 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 (<3 ммоль/л) выброс кортизола должен составить >540 нмоль/л, выброс <500 нмоль/л свидетельствует о гипокортицизме.

Несмотря на то что инсулинотолерантный тест является «золотым стандартом» диагностики, его применение ограничено в связи с риском развития тяжелой гипогликемии. В связи с этим, в клинической практике получил широкое применение чувствительный и безопасный тест

с аналогом АКТГ короткого действия (синактеном). Его применение основано на том, что при длительном АКТГ-дефиците кора надпочечников перестает отвечать на однократную стимуляцию АКТГ при проведении пробы с АКТГ или кортиколиберином (класс рекомендаций С).

Утренний кортизол (8.00) >175 нмоль/л в сочетании с выбросом кортизола >540 нмоль/л через 30 мин после введения синактена исключает гипокортицизм (класс рекомендаций В).

Следует помнить, что вторичный гипокортицизм может развиться спустя многие годы после манифестации гипопитуитаризма. Кроме того, назначение заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста (рГР) и тиреоидными препаратами может привести к манифестации скрытого гипокортицизма (класс рекомендаций С).

Вторичный гипогонадизм

Дефицит гонадотропинов не проявляется у детей раннего и препубертатного возраста, поскольку низкие уровни гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) 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-рилизинг-гормоном (ЛГ-РГ) (бусерелином) (класс рекомендаций В).

Проведение диагностической пробы ранее указанного возраста нецелесообразно, а установление диагноза «гипогонадизм» — необоснованно (класс рекомендаций С).

Дефицит пролактина

Дефицит пролактина характерен для пациентов с мутациями PIT-1 (дефицит СТГ/Прл/ТТГ) и PROP-1 (дефицит СТГ/Прл/ТТГ/ЛГ, ФСГ/АКТГ). У детей и подростков недостаточность пролактина не имеет клинических проявлений, лечение не проводится (класс рекомендаций В).

Дефицит антидиуретического гормона

Дефицит антидиуретического гормона (вазопрессина) вызывает развитие несахарного диабета центрального генеза, развивающегося, как правило, вследствие оперативного лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Клинико-лабораторными проявлениями являются: полиурия, полидипсия, реже — никтурия, энурез.

Критериями диагностики являются:

- полиурия (суточный диурез >2 л/м²);
- осмолярность мочи ниже 300 мОсм/кг, низкий удельный вес мочи (<1005);
- осмолярность плазмы (уровень Na^+ в плазме) нормальна или слегка повышена.

С целью уточнения диагноза проводится тест с сухоядением. При несахарном диабете повышения осмолярности мочи или увеличения ее удельного веса не происходит (класс рекомендаций С). Технику проведения теста см в клинических рекомендациях «Несахарный диабет».

Для пациентов с краниофарингиомой проведение пробы с сухоядением для постановки диагноза несахарный диабет не является обязательным, достаточно клинически явной полиурии и низкого удельного веса мочи во всех пробах анализа мочи по Зимницкому (класс рекомендаций D).

4.3. Психоинтеллектуальное развитие

Как правило, интеллектуальное развитие детей с ГП заметно не страдает. Вместе с тем возможны специфические когнитивные расстройства, обусловленные незрелостью ЦНС, коррелирующей со степенью дифференцировки костного скелета. Данные проблемы усугубляют окружающая обстановка и психосоциальные факторы, вызванные низкорослостью.

Характерными поведенческими особенностями являются:

- повышенная потребность в родительской опеке;
- трудности при общении со сверстниками;
- сниженная самооценка;
- инфантильная оценка окружающего мира.

Нарушения психосоциальной адаптации при низкорослости усиливаются с возрастом, достигая максимума в пубертатном возрасте.

5. Методы диагностики

5.1. Гормональная диагностика

5.1.1. 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) и Национальный консенсус РФ «Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей» (2005) рекомендует проведение двух СТГ-стимулирующих проб для подтверждения нарушенной секреции гормона роста (класс рекомендаций В). Если при первом тесте получен уровень СТГ 10 нг/мл и выше, второй тест не проводится.

СТГ-стимуляционные тесты проводятся после проведения комплексного обследования ребенка и исключения всех других возможных причин низкорослости: тяжелых соматических заболеваний, синдромальной патологии, задержки внутриутробного развития, костно-хрящевых дисплазий. Имеющиеся недостаточности тропных гормонов, помимо СТГ-дефицита, должны быть компенсированы до проведения проб.

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 проводят пробу с клофелином (клофелином), в качестве второго теста — пробу с инсулином или L-ДОПА.

У подростков (при наличии признаков полового созревания и достижения костного возраста 12—13 лет) исследование чаще начинают с инсулиновой пробы, далее проводят пробу с клофелином.

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

Одну стимуляционную пробу проводят в следующих случаях:

— множественный дефицит гормонов аденогипофиза (наличие у пациента подтвержденного лабораторно вторичного гипотиреоза, вторичного гипокортицизма);

— наличие специфической для СТГ-дефицита патологии центральной нервной системы («триада» специфических признаков при МРТ-исследовании головного мозга: гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия воронки гипофиза, эктопия нейрогипофиза);

— облучение пациента в анамнезе;

— наличие у пациента мутации генов, ассоциированных с развитием ИДГР и МДГА (*GH 1*, *GHRH-R*, *HESX1*, *LHX3*; *PROPI*; *POU1F1*[*Pit-1*]).

Интерпретация результатов СТГ-стимулирующих тестов:

— максимальная концентрация СТГ на стимуляцию менее 10,0 нг/мл — дефицит СТГ;

— максимальный выброс СТГ на двух СТГ-стимуляционных пробах до 7,0 нг/мл — тотальный дефицит СТГ;

— максимальный выброс СТГ на двух СТГ-стимуляционных пробах от 7,0 до 10,0 нг/мл — парциальный дефицит СТГ;

— при получении максимального выброса СТГ на первой СТГ-стимуляционной пробе более 10,0 нг/мл, вторая проба не проводится, диагноз СТГ-недостаточности исключается.

Ложноположительные результаты СТГ-стимулирующих тестов возможны при наличии:

— некомпенсированного гипотиреоза (первичного или вторичного);

— неблагоприятных психосоциальных факторов развития ребенка (неудовлетворительное питание, отношения в семье);

— ожирения;

— задержки полового развития в препубертатном периоде;

— сопутствующей терапии (глюкокортикоиды, психотропные средства).

Ретестирование секреции СТГ у пациентов, достигших социально приемлемого роста

Цель проведения ретестирования — подтверждение (исключение) диагноза соматотропной недостаточности.

Показания проведения ретестирования: все пациенты с изолированной соматотропной недостаточностью, леченные гормоном роста, достигшие социально приемлемого роста в позднем пубертатном или постпубертатном возрасте.

«Золотым стандартом» диагностики дефицита ГР у взрослых является инсулиновая проба (инсулинтolerантный тест — ИТТ) (класс рекомендаций D). У пациентов с противопоказаниями к ИТТ альтернативным тестом является комбинированный тест аргинин+ГР-РГ.

Не нуждаются в проведении ретестирования:

— пациенты с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза (класс рекомендаций С);

— при наличии приобретенных гипоталамо-гипофизарных повреждений вследствие операций на гипофизе и облучения гипоталамо-гипофизарной области (класс рекомендаций С).

— при наличии специфической для СТГ-дефицита патологии центральной нервной системы («триада» специфических признаков при МРТ-исследовании головного мозга: гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия воронки гипофиза, эктопия нейрогипофиза) (класс рекомендаций С);

— при наличии подтвержденной мутации гена гормона роста или гена рецептора гормона роста (GH 1, GHRH-R) (класс рекомендаций D).

Диагностический критерий: при проведении рестигирования, диагностическим критерием сохраняющегося дефицита ГР, является выброс СТГ <5,0 нг/мл (класс рекомендаций C).

При сохраняющемся СТГ-дефиците, лечение рГР может быть возобновлено в метаболических дозах, рекомендованных для взрослых пациентов (0,0033—0,005 мг/кг/сут) (класс рекомендаций C).

5.1.2. Инсулиноподобный ростовой фактор 1 (ИРФ-1)

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

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

При диагностике дефицита СТГ концентрация определяемого ИРФ-1 используется в совокупности с результатами СТГ-стимуляционных проб. Нормальный уровень ИРФ-1 в сыворотке не исключает диагноз дефицита СТГ.

5.2. Исследование кариотипа

У всех девочек с низкорослостью (рост < -2,0 SDS), независимо от возраста, наличия или отсутствия клинической симптоматики синдрома Шерешевского—Тернера, должен быть исследован кариотип (класс рекомендаций V).

5.3. Магнитно-резонансная (компьютерная) томография головного мозга

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

МРТ (КТ) головного мозга с прицельным вниманием на гипоталамо-гипофизарную область, должно быть проведено любому ребенку с подозрением на соматотропную недостаточность для выявления объемного процесса или врожденных аномалий развития головного мозга.

При проведении МРТ головного мозга используются T1 и T2-взвешенные состояния тонкими срезами (не более 2 мм) в сагиттальной и фронтальной плоскостях с высоким разрешением. Анатомии 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 гипопитуитаризм (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 гена *PROP-1*);
- глиома зрительного нерва;
- герминома;
- гипоталамические астроцитомы;
- супраселлярные арachноидальные 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.

Септооптическая 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 гена *PROP-1*, при МР-томографии головного мозга возможно обнаружение гиперплазии аденогипофиза. Генетически подтвержденная мутация гена *PROP-1* позволяет избежать оперативного вмешательства.

5.4. Исследование костного возраста

Оценка костного возраста проводится с помощью рентгенографии левой кисти с лучезапястным суставом у детей или рентгенографии колена и стопы у новорожденных.

Костный возраст обычно определяют по методу Greulich—Pyle с помощью радиологического атласа (W. Greulich, S. Pyle, 1959) или по методу Tanner, Whitehouse (TW2) (J. Tanner, 1983).

Костное созревание при СТГ-дефиците значительно отстает от хронологического (паспортного), более чем на 2 года, причем степень его задержки коррелируется со степенью и длительностью дефицита гормона роста.

5.5. Молекулярно-генетическое исследование

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

крецию гормона роста. У пациентов с ИДГР — *GH-1* (5 экзонов), *GHRH-R* (13 экзонов); у пациентов с МДГА — *HESX-1* (4 экзона), *LHX-3* (6 экзонов), *PROP-1* (3 экзона) и *POU1F-1 (PIT-1)* (6 экзонов).

6. Лечение ГП у детей

Цель лечения рГР:

- достижение ускоренных темпов роста в первые годы лечения и их нормализация в последующем;
- обеспечение вступления в пубертат с нормальным линейным ростом;
- достижение конечного роста в пределах или выше генетически прогнозируемого;
- нормализация психоэмоционального состояния и обеспечение удовлетворительного качества жизни;
- нормализация состава тела;
- повышение минеральной плотности костной ткани;
- снижение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Рекомбинантный гормон роста

Назначается после исключения активных злокачественных новообразований, тяжелых соматических и психических заболеваний. При наличии других тропных недостаточностей — после их компенсации.

Не назначается при:

- закрытых зонах роста (справедливо для педиатрической дозы);
- активных злокачественных новообразований;
- прогрессирующем росте интракраниальных опухолей;
- гиперчувствительности к составляющим препарата или растворителя.

Заместительную терапию прекращают при:

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

Дозирование рГР

Рекомбинантный гормон роста назначается в стандартной педиатрической дозе из расчета 0,033 мг/кг в сутки ежедневно подкожно в вечернее время (21.00—23.00) плечи и бедра (переднебоковая поверхность) с обязательным их чередованием (класс рекомендаций А).

Если к началу полового развития пациентом не достигнуты нормальные показатели роста, возможно увеличение дозы в период пубертата до 0,05 мг/кг в сутки (класс рекомендаций С).

При появлении нежелательных явлений (в зависимости от их выраженности):

- при умеренной выраженности нежелательного явления дозу временно снижают (как правило, в 2 раза) до момента его исчезновения (класс рекомендаций D);
- при значительной выраженности нежелательного явления временно (до момента его исчезновения) прекращают лечение (класс рекомендаций D).

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 sellarной области.

Алгоритм заместительной гормональной терапии при гипопитуитаризме представлен на рис. 5.

Терапия вторичного гипотиреоза:

— лечение тиреоидными препаратами (Л-тироксин, Эутирокс) внутрь 1 раз в день, утром за 20 мин до еды сразу после установления диагноза. Доза подбирается индивидуально, как правило, составляет 50 мкг/м² в сутки, или около половины дозы, используемой при лечении первичного гипотиреоза;

— контроль адекватности дозы — по уровням свободного или общего Т₄ в сыворотке. Доза считается оптимальной, если удается поддерживать концентрацию свободного или общего Т₄ 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 (класс рекомендаций В);

Терапия вторичного гипокортицизма

Лечение гидрокортизоном для перорального приема (кортеф, «Пфайзер», США) ежедневно в три приема: утром, днем и ранним вечером, при этом утренняя доза должна быть выше дневной и вечерней доз. Доза должна быть максимально приближенной к минимальной заместительной дозе: 5—10, максимум 12 мг/м² в сутки.

Контроль адекватности дозы — 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.

Жидкие формы гидрокортизона (солу-кортеф, суспензия гидрокортизона, преднизолон для инъекций) применяют при необходимости парентерального введения препарата (криз надпочечниковой недостаточности, тяжелое интеркуррентное заболевание, оперативное вмешательство, рвота). Применяют раствор гидрокортизона сукцината (внутривенно или внутримышечно) или гидрокортизона ацетата (только внутримышечно) 40—150 мг/м², разделив ее 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 (1мл/кг) внутривенно.

Все оперативные вмешательства проводят на фоне внутримышечного введения гидрокортизона, которое начинают за 12 ч до планируемой операции (класс рекомендаций С).

Терапия несахарного диабета

Лечение проводится синтетическими аналогами десмопрессина. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы Минирин (таблетированный препарат), Минирин (таблетированный сублингвальный препарат) и Пресайнекс (назальный спрей).

Минирин («Ферринг», Германия). Доза подбирается индивидуально, начальная доза составляет 0,1 мг/сут. У большинства пациентов поддерживающая доза составляет 0,1—0,4 мг/сут, в некоторых случаях может достигать 1,2 мг (С). Препарат принимается 2—3 раза в сутки за 30 мин

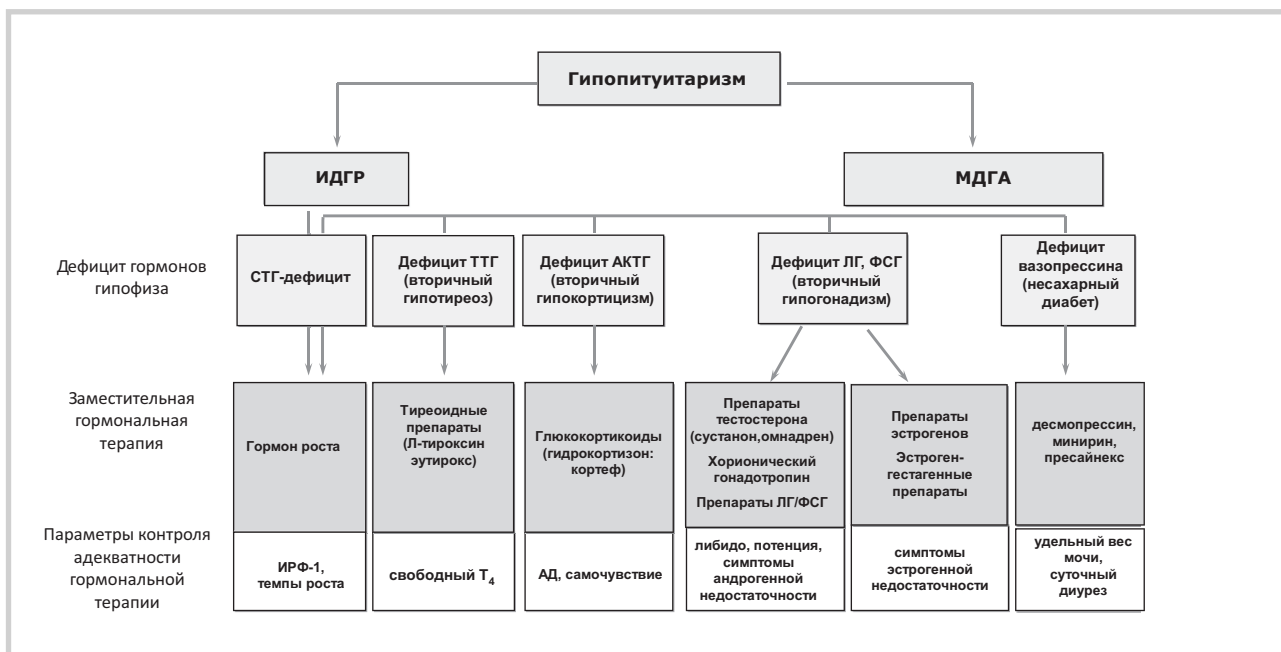


Рис. 5. Алгоритм заместительной терапии при гипопитуитаризме.

до или через 2 ч после еды. Соотношения дозировок между таблетированной и таблетированной сублингвальной формой препарата следующие: таблетки по 0,1, 0,2, 0,4 мг соответствуют таблеткам подъязычным по 60, 120, 240 мкг.

Пресайнекс («Мифарм», Италия). Подбор дозы осуществляется индивидуально. У детей 10–20 мкг 1 или 2 раза в сутки. Одно нажатие на дозирующее устройство соответствует 1 дозе или 10 мкг.

При подборе дозы ориентируются на анализ мочи по Зимницкому (удельный вес мочи) и динамику суточного диуреза.

При наличии полиурии и отсутствии жажды лечение продолжают. В случаях значительного уменьшения диуреза (<0,8–1 л в сутки) препарат временно отменяют, поскольку состояние передозировки, зачастую сопровождающееся гиперволеимией и отеком мозга, опасно для жизни (класс рекомендаций С).

Терапия вторичного гипогонадизма

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 (класс рекомендаций С). При неадекватном росте, индукцию пубертата возможно отложить до достижения «костного возраста» 12–13 лет у девочек и 13–14 лет у мальчиков (класс рекомендаций D).

Для инициации полового развития у мальчиков возможно применение либо препаратов хорионического гонадотропина (хорионический гонадотропин человека, Профази, Прегнил), либо андрогенов. Для стимуляции развития вторичных половых признаков используют преимущественно пролонгированные препараты тестостерона энантат для парентерального введения (Сустанон-250, Омнадрен-250). Препараты вводят внутримышечно с интервалом 3–4 нед. Доза: 1-й год лечения — 50 мг, 2-й год

— 100 мг, 3-й год — 200 мг, далее — постоянная заместительная терапия. Для поддерживающей заместительной терапии возможно использование препаратов для кожного применения, выпускаемых в виде пластырей (класс рекомендаций D).

В качестве монотерапии могут использоваться и препараты хорионического гонадотропина (ХГ), обладающие преимущественно ЛГ-подобной активностью: Профази («Сероно», Швейцария), Прегнил («Органон», Нидерланды), хорионический гонадотропин (Россия), Хорагон («Феринг», Германия) (класс рекомендаций D). Препараты вводят внутримышечно 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.

Для инициации пубертата возможно применение сочетанной терапии препаратами андрогенов и ХГ, чередуя месячную терапию препаратами ХГ и 3-месячные курсы препаратов тестостерона энантат в стандартных дозах (класс рекомендаций D). Этим достигается хорошее развитие вторичных половых признаков, развитие костной и мышечной массы и увеличение объема тестикул. При необходимости стимуляции сперматогенеза в последующем дополнительно назначают препараты, обладающие сочетанной ЛГ/ФСГ-активностью (Хумегон, Меногон, Пергонал, Менопур) или ФСГ-активностью (Пурегон, Метродин).

Инициацию пубертата у девочек проводят препаратами эстрогенов. Для этих целей используются препараты конъюгированных эстрогенов (класс рекомендаций D) (Премарин 625 мкг/сут) и препараты природных эстрогенов: производные β-эстрадиола — Эстрофем («НовоНордиск»), производные эстрадиола валериата — Прогинова («Шеринг»). Препараты этой группы назначают в дозе 1 мг/сут. Возможно применение трансдермальных эстро-

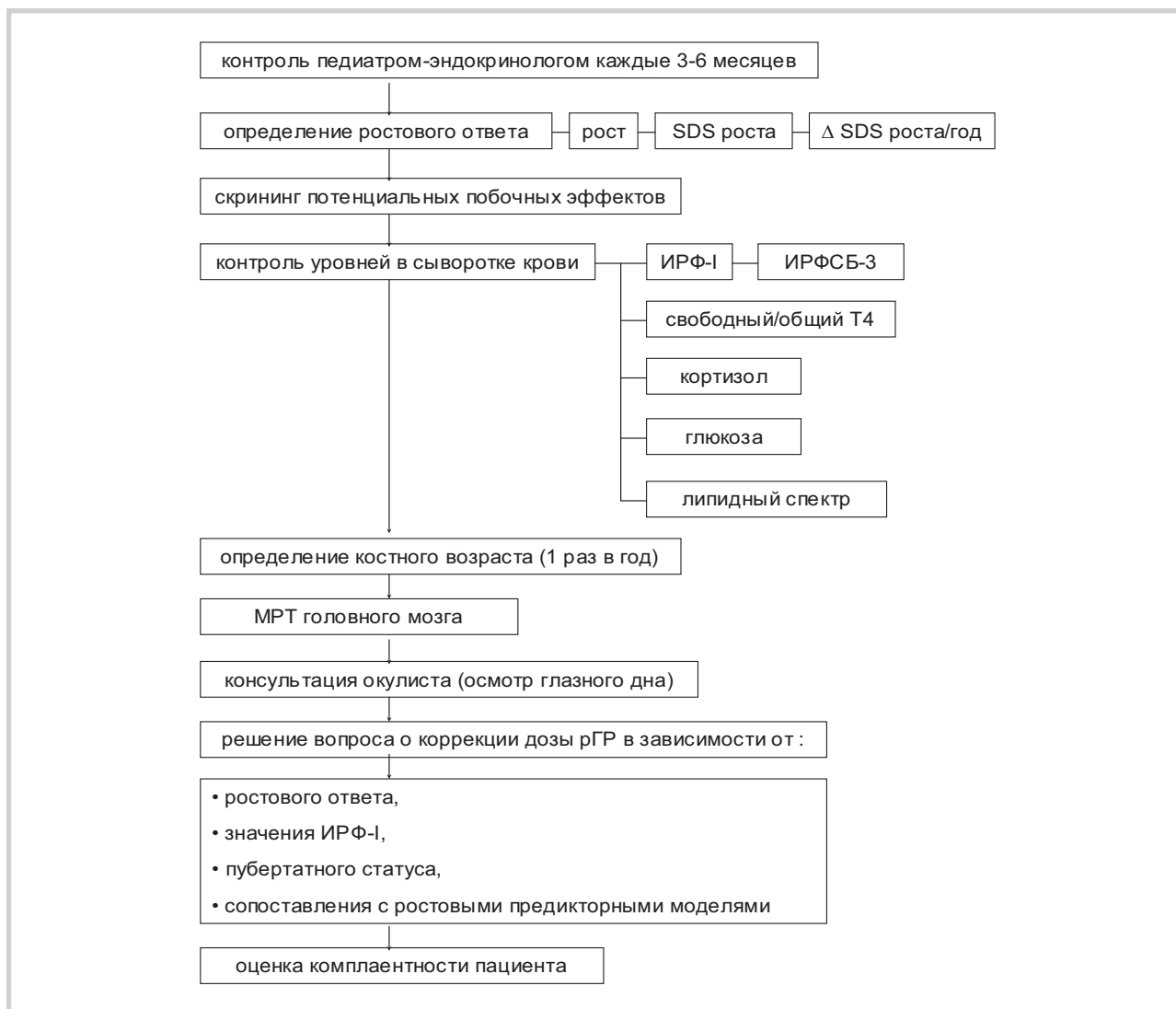


Рис. 6. Мониторинг терапии рГР у детей.

генов, выпускаемых в виде гелей — Дивигель («Орион Фарма»), который наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота.

Через 1 год монотерапии эстрогенами переходят к циклической заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами. С этой целью используются препараты, содержащие натуральные эстрогены: Дивина («Орион Фарма»), Цикло-прогинова («Шеринг»), Трисеквенс («НовоНордиск») (класс рекомендаций D).

7. Осложнения терапии 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.

Тактика поведения при побочных явлениях

При появлении побочных явлений (в зависимости от их выраженности):

- временно (обычно на 2 нед) снижают дозу рГР (в 2 раза от исходной);
- временно (обычно на 2 нед) прекращают лечение рГР. При исчезновении проявлений побочных эффектов лечение возобновляют в уменьшенной дозе (на 1–2 мес) по контролю ИРФ-1. При адекватном уровне ИРФ-1 и ростовом ответе на лечение, терапию продолжают в уменьшенной дозе. При сниженном уровне ИРФ-1 дозу увеличивают до исходной.

Доброкачественная внутричерепная гипертензия

Наблюдается у детей, получающих рГР с частотой 1:1000 и развивается, как правило, в первые месяцы лечения рГР. Пациенты с приобретенным СТГ-дефицитом имеют более высокий риск развития данного осложнения.

Симптомы доброкачественной внутричерепной гипертензии: головная боль, тошнота, рвота, нарушение

зрения, отек зрительного нерва (подтверждается осмотром глазного дна).

Скелетные нарушения

В первые месяцы лечения рГР (особенно при значительном ускорении темпов роста) возможно появление артралгий (коленные суставы), болей в костях нижних конечностей и позвоночнике. Как правило, проходят самостоятельно.

Убедительных данных, что соскальзывание головки бедренной кости, ишемический некроз головки бедренной кости (болезнь Пертеса), сколиоз вызываются рГР нет. Возможно усугубление сколиоза.

Отеки

Одним из основных проявлений действия рГР является задержка жидкости в организме. Периферические отеки у детей на фоне заместительной терапии рГР встречаются гораздо реже, чем у взрослых.

Основные проявления: отечность век (более выраженная по утрам), пастозность голеней, пальцев рук развиваются в первые недели лечения рГР.

Как правило, отечность исчезает самостоятельно в течение нескольких дней или недель.

Риск новообразований

У детей, имеющих новообразования в анамнезе, вопрос начала терапии рГР решается индивидуально, по мере завершения лечения по поводу опухоли и стадии ремиссии.

В настоящее время нет данных, что терапия рГР повышает частоту рецидивов у детей, ранее подвергшихся успешному лечению по поводу новообразований. Также отсутствуют данные о том, что частота возникших *de novo* рака и лейкемии повышена у пациентов, леченных рГР.

После лечения по поводу опухоли, отсутствие ее продолженного роста или ее рецидива должно быть документировано в течение 6—12 мес до начала лечения рГР. Дети после оперативного лечения по поводу опухолей головного мозга, получающие терапию рГР, должны наблюдаться совместно с онкологом и нейрохирургом.

8. Мониторинг терапии рГР

Мониторинг детей в ходе терапии рГР проводится педиатром-эндокринологом каждые 3—6 мес (рис. 6).

Оценка ростового эффекта (увеличение абсолютных показателей роста и скорости роста) является наиболее важным критерием успешности проводимой терапии рГР. Полезным является сравнение динамики роста с целевым ростом ребенка.

ИРФ-1

Особое внимание должно быть уделено оценке compliance пациента, отслеживанию и своевременному выявлению побочных эффектов. С этой целью проводят контроль уровней ИРФ-1 в сыворотке. Поддержание концентраций этих показателей в пределах нормальных значений для соответствующего возраста и пола является общепринятой практикой заместительной терапии рГР.

Гормональный статус

Учитывая возможность развития МДГА у ребенка с диагностированной ранее изолированной соматотропной недостаточностью, необходимо регулярно контролировать тиреоидный статус (свободный или общий T_4) и уровень кортизола в крови с целью своевременной диагностики дефицита вторичного гипотиреоза и вторичного гипокортицизма и своевременной коррекции дозы L-тироксина и/или гидрокортизона. Важность оценки гормонального статуса пациента продиктована и стертой клинической картины присоединяемых тропных недостаточностей. Значения половых гормонов и гонадотропинов (базальные и стимулированные) исследуются для подтверждения/исключения гонадотропной недостаточности.

Костный возраст

Определение костного возраста (созревания) проводят для оценки остающегося ростового потенциала до достижения конечного роста.

Магнитно-резонансная томография головного мозга

Детям с опухолями головного мозга в анамнезе МРТ головного мозга проводят не реже 1 раза в год. Они должны наблюдаться эндокринологами и нейрохирургами совместно. Контроль МРТ головного мозга детям с врожденным СТГ-дефицитом проводят 1 раз в 2—3 года.

Биохимические показатели

На фоне терапии рГР контролируют показатели углеводного (глюкоза) и липидного обмена (липидный спектр). У полных детей (особенно подросткового возраста) целесообразен мониторинг уровня инсулина.

Офтальмологическое обследование

Плановая консультация окулиста с обязательным исследованием глазного дна проводится до и регулярно на фоне лечения рГР. При появлении симптомов доброкачественной внутричерепной гипертензии, офтальмологическое обследование проводится внепланово, с последующим проведением ЭЭГ/ЭхоЭГ (по необходимости) и консультацией невропатолога.