**Низкорослость в детском возрасте**

Владимир СМИРНОВ, Глеб ГОРБУНОВ

Рост является одним из наиболее чувствительных показателей, характеризующих здоровье ребенка. Задержка роста у детей - состояние гетерогенное, для его понимания необходимы многосторонний подход и знание процессов, обусловливающих причину данной группы заболеваний. Многие эндокринные, соматические, генетические и хромосомные заболевания сопровождаются задержкой роста, вследствие этого возникают сложности в выявлении этиологии низкорослости и назначения адекватной терапии. Примерно 3% детского населения имеет выраженную задержку роста. Наиболее часто отставание в росте обусловлено конституциональными особенностями. Дефицит гормона роста как причина низкорослости выявляется не более чем в 8,5% случаев. Важно понимать, что факторы задержки роста могут действовать на организм с момента его зачатия до прекращения физиологического процесса роста (20-23 года). Темпы роста детей и подростков имеют половую специфичность. Для мальчиков характерен более высокий темп роста, для девочек - более ранняя скорость созревания скелета после 2-3-летнего возраста, что обусловливает быстрое биологическое развитие.

Особенность детского организма - его интенсивный рост. Чем моложе организм, тем интенсивнее идут процессы роста. Наиболее высокими темпами он характеризуется в антенатальный период. В течение второго месяца внутриутробного развития длина эмбриона увеличивается примерно на1 смв сутки, в последние месяцы беременности скорость роста уменьшается до 1,5 мм в сутки. За внутриутробный период развития, с момента образования яйцеклетки до полного формирования плода, его масса увеличивается в 1012 раз. С возрастом масса человека относительно новорожденного увеличивается в 20 раз, длина тела - в 3,5 раза.

В основе развития детского организма лежит клеточное деление и увеличение объема клеток за счет цитоплазмы. В антенатальном периоде доминируют процессы клеточного деления. После рождения соотношение клеточной гиперплазии и гипертрофии изменяется.

Многие факторы могут оказывать влияние на процессы роста и развития. Генетические и средовые - наиболее важные из них. Распознать роль генетических факторов очень сложно, гораздо легче выявить средовые влияния, среди них - плохое питание, дефицит витаминов, двигательные и эмоциональные нагрузки, острые и хронические заболевания, климат и место проживания. Все они могут как положительно, так и отрицательно сказываться на росте и развитии организма. Обнаруживается взаимосвязь между размерами плаценты и скоростью роста плода. Это обусловлено тем, что плацента является эндокринным органом, секретирующим гормоны, ростовые факторы, цитокины.

Повреждающими экзогенными факторами в период внутриутробного развития могут быть химические вещества, в том числе многие лекарственные, ионизирующее облучение (например, рентгеновское в диагностических дозах), гипоксия, голодание, наркотики, никотин, вирусы и др.

Химические вещества и лекарства, проникающие через плацентарный барьер, особенно опасны для зародыша в первые 3 месяца беременности, так как они не метаболизируются и накапливаются в повышенных концентрациях в тканях и органах зародыша. Наркотики нарушают развитие головного мозга. Голодание, вирусы вызывают пороки развития и даже внутриутробную гибель.

Критические периоды развития. После рождения выделяют три стадии темпов роста ребенка.

I стадия - младенческий период (до 2 лет) - характеризуется очень быстрым ростом. Его темпы, прежде всего, определяет благоприятное развитие плода во время беременности. За первый год ребенок вырастает примерно на 25 см, за второй год - на 10-12 см.

II стадия - период детства - характеризуется замедлением роста в 2-3 года с последующим относительно постоянным темпом роста. Нормальные показатели роста в среднем составляют 5-7 см в год. В этой стадии выделяют «полуростовой скачок» в возрасте 5-8 лет, характеризующийся менее интенсивным, чем в пубертатном периоде, ускорением линейного темпа роста.

III стадия - период полового созревания. Темпы роста могут достигать 8-12 см/год. Для девочек эта стадия начинается за год до менархе (12-13 лет), у мальчиков - в пубертате (14-15 лет).

На каждом этапе жизни ребенка какой-либо из анаболических гормонов проявляет особенно высокую активность. Они играют важную роль в регуляции и синтезе гормона роста (ГР). В первые годы жизни это относится к тиреоидным гормонам (ТГ). Гормоны щитовидной железы независимо от ГР ускоряют продольный рост костей и участвуют в созревании гипертрофической зоны ростовой пластинки. Концентрация ГР у новорожденных значительно выше, чем у детей в других возрастных периодах. Через 2-3 года она снижается, но на первом году жизни ба-зальный уровень остается высоким.

После 2-4 лет жизни и до наступления пубертата превалируют процессы линейного роста. Подобный эффект обеспечивается в основном анаболическим действием ГР. В этот период скорость роста девочек и мальчиков практически одинакова. Незначительное ускорение роста в возрасте 5-7 лет у большинства детей связывают с резким увеличением секреции надпочечниковых андрогенов, которые принимают участие в активации препубертатного роста и костного созревания.

В пубертатный период резко повышается уровень половых гормонов, которые стимулируют выработку ГР. Средняя концентрация ГР повышается в 3 раза по сравнению с до-пубертатным уровнем. В то же время половые гормоны ускоряют процессы дифференцирования костей скелета, в результате чего происходит слияние эпифизарных щелей и прекращается рост человека. За этот процесс ответственны эстрогены как у мужчин, так и у женщин.

Во многом окончательный рост взрослого человека определяется сроками начала и продолжительностью пубертатного периода. Сроки начала и характер течения пубертата генетически детерминированы.

Отставание темпов роста обозначается терминами «задержка физического развития - субнанизм», «низкорослость - нанизм, или карликовость». В случае пропорциональной задержки роста и массы (то есть при соответствии массы росту) или при несколько сниженном состоянии упитанности используется термин «гипостатура» (миниатюрные дети). Чаще всего это дети из группы семейной низкорослости.

Диагностика причины низкорослости должна включать тщательный сбор анамнеза - сроки проявления задержки роста, семейный анамнез - случаи низкорослости и/или задержки полового развития у одного из родителей или ближайших родственников, наличие у ребенка хронических заболеваний, нарушение питания, прием лекарственных препаратов, угнетающих процессы роста.

При осмотре следует обращать внимание на пропорции тела ребенка, черты лица, волосы, тембр голоса, вес, размеры полового члена. Исключают пангипопитуитаризм по отсутствию симптомов дефицита других гормонов гипофиза - тиреотропный гормон (ТТГ), адренокортикотропный гормон (АКТГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антидиуретический гормон (АДГ). Наличие, помимо низкорослости, таких жалоб, как головная боль, нарушения зрения, рвота, позволяет заподозрить внутричерепную патологию, а детальный осмотр дает возможность выявить наследственные синдромы, для которых характерна низкорослость (Шерешевского - Тёрнера, Рассела - Сильвера, Секкеля, Прадера - Вилли, Лоренса - Муна - Барде - Бидля, Гетчинсона - Гилфорда и др.); хондродисплазии (ахондроплазия и др.); эндокринные заболевания (врожденный гипотиреоз, болезнь Кушинга, синдром Мориака); нарушения питания.

Антропометрия занимает важное место в процессе постановки диагноза. Для каждого ребенка с задержкой роста педиатр должен строить кривую роста на процентильных таблицах роста и веса, составленных по данным измерений этих параметров в репрезентативной группе детей данной национальности. До 2-летнего возраста рост ребенка измеряют лежа, старше 2 лет - стоя, с помощью ростомера.

Если показатель роста (длины тела) ребенка «низкий», то есть находится в коридоре от 3 до 10 процентилей, а дефицит роста в пределах 5-10% от средневозрастного стандарта, то ребенка включают в пограничную группу (группу риска) детей, требующих длительного медицинского контроля. Выявление устойчивого снижения роста при повторных наблюдениях требует специальных исследований.

Если показатель роста «очень низкий» (ниже 3 процентилей), а дефицит роста составляет 10-20% от средневозрастного стандарта, диагностируют «задержку физического развития (субнанизм)». Существует большая вероятность задержки роста вследствие патологических причин. Требуется обследование ребенка, наблюдение в динамике и при необходимости - лечение.

Дефицит роста от средневозрастного стандарта более 20% или более 3 процентилей позволяет поставить диагноз «низкорослость (нанизм)». Такие дети требуют углубленного обследования в специализированном отделении и лечения.

При выраженном отклонении в росте, а также при проведении статистических расчетов удобно пользоваться методом сигмальных отклонений (SDS - Standart deviation score). Антропометрические показатели обследуемого ребенка сопоставляют со стандартами сигмальных таблиц. Коэффициент стандартного отклонения (SDS) характеризуется степенью отклонения роста ребенка от среднего роста в популяции для данного возраста и пола. Рассчитывается SDS по формуле SDS = (x-X) / SD, где х - рост ребенка, Х - средний рост для данного пола и возраста, SD - стандартное отклонение для данного возраста и пола. 3-я перцентиль примерно соответствует SDS -2.

Прогноз роста. Для исключения диагностических ошибок большое значение имеет анализ кривой роста ребенка с учетом границ его окончательного роста, рассчитанных на основании среднего роста родителей. Если расчетный окончательный рост ребенка на момент осмотра, с учетом костного возраста, ниже предела рассчитанного интервала окончательного роста, следует говорить о патологической низкорослости. Задержка роста у детей с дефицитом соматотропного гормона (СТГ) усиливается с возрастом, и к моменту установления диагноза рост у таких детей, как правило, более чем на 3 стандартных отклонения отличается от среднего в популяции для данного паспортного возраста и пола. Для определения границ конечного роста используют формулы: для мальчиков - (рост отца + рост матери + 12,5) / 2 ± 8 см; для девочек - (рост отца + рост матери - 12,5) / 2 ± 8 см. Отклонение роста ребенка от рассчитанного интервала конечного роста свидетельствует о значительном его нарушении.

Скорость роста. Помимо абсолютных показателей роста, важным параметром является его скорость. Это весьма чувствительный индикатор даже самых малых изменений динамики роста ребенка, который отражает как ростостимулирующие воздействия (например, на фоне лечения соматотропином, половыми гормонами, левотироксином), так и тормозящие (например, при прогрессирующем росте краниофарингиомы). Скорость роста рассчитывают за 6 месяцев 2 раза в год. У детей с дефицитом СТГ скорость роста обычно ниже 3-й процентили и не превышает 4 см в год.

У здоровых детей дистальные сегменты тела растут с большей скоростью и в более короткий срок по сравнению с верхними и проксимальными сегментами. Только в период полового созревания скорость роста туловища значительно выше скорости вытягивания нижних конечностей. Анализ пропорции тела у детей с низкорослостью позволяет исключить группу заболеваний, связанных с различными формами скелетных дисплазий (остеохондродисплазии). Вычисляют соотношение верхнего сегмента тела (рост сидя) к нижнему и сравнивают с таблицами.

Степень оссификации зон роста (костный возраст) дает важную информацию для прогноза конечного роста. У детей с внутриутробной задержкой роста, как правило, костный возраст соответствует паспортному. Значительное отставание костного возраста (более 2 лет) характерно для соматотропной недостаточности. Определение костного возраста основано на сравнительной оценке рентгенограмм кисти ребенка с захватом лучезапястного сустава со стандартными таблицами.

Рентгенография черепа. Рентгенологическое исследование черепа проводят для оценки формы и размеров турецкого седла и состояния костей черепа. При дефиците СТГ турецкое седло нередко малых размеров. При краниофарингиоме наблюдаются характерные изменения турецкого седла: истончение и порозность стенок, расширение входа, супраселлярные или интраселлярные очаги обызвествления. При повышенном внутричерепном давлении видно усиление пальцевых вдавлений, расхождение черепных швов.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Морфологические и структурные изменения при дефиците СТГ включают гипоплазию гипофиза, разрыв или истончение гипофизарной ножки, эктопию нейрогипофиза, пустое турецкое седло. КТ и МРТ показаны при подозрении на любую внутричерепную патологию (объемное образование). Целесообразно более широкое, чем ранее, использование МРТ у детей перед началом лечения соматотропином с целью исключения объемного образования даже при отсутствии неврологической симптоматики.

Конституциональная задержка роста и полового созревания (синдром позднего пубертата - особенности роста и развития наследственного характера), является одной из самых распространенных форм задержки роста и одним из вариантов нормального роста. Этиопатогенез конституциональной задержки физического и полового развития до конца не ясен. Продукция ГР у таких детей находится на нормальном уровне.

Этот вариант низкорослости чаще встречается у мальчиков. Как правило, отец и/или ближайшие родственники по отцовской линии этих детей имели те же особенности развития. Длина и масса тела при рождении не отличаются от таковых у здоровых детей. Наиболее низкие показатели темпов роста имеют место в первые годы жизни, и, следовательно, наиболее выраженная задержка роста наблюдается у детей в возрасте 3-4 лет. С 4-5 лет темпы развития восстанавливаются (5-6 см в год), но, имея исходно низкий рост, дети остаются в школьном возрасте низкорослыми. «Костный» возраст несколько (в среднем на 2 года) отстает от хронологического. Этим обстоятельством можно объяснить позднее вступление в пубертат - обычно половое развитие и пубертатный скачок в росте у этих детей запаздывают на 2-4 года и проявляется как отсроченное пубертатное ускорение роста.

Эти подростки резко отстают в своем развитии от ровесников. В период, когда у сверстников темпы роста значительно увеличиваются (в среднем в 11 лет у девочек и в 13 лет у мальчиков), дети с конституциональной задержкой полового и физического развития продолжают расти с прежней или даже слегка замедленной (до 4 см в год) скоростью. Позднее вступление в пубертат и более позднее закрытие зон роста в данном случае являются благоприятным фактором, улучшающим прогноз в отношении роста во взрослой жизни. Сроки достижения конечного роста сдвинуты во времени, но он, как правило, нормальный. Следовательно, в большинстве случаев дети не нуждаются в лечении. Напротив, лечение, направленное на индукцию пубертата, сопровождается ускорением «костного» возраста и может быть причиной преждевременной остановки роста и низкорослости у взрослых пациентов. При проведении дифференциальной диагностики вариантов задержки роста у мальчиков следует помнить, что около 80% подростков с задержкой роста и полового развития имеют эту конституциональную особенность роста и развития.

Лечение конституциональной задержки полового развития и роста не требуется. Но для некоторых детей (особенно мальчиков), у которых развивается психологический комплекс неполноценности вплоть до суицидальных попыток, целесообразно кратковременное лечение анаболическими стероидами. Шестимесячный курс оксандролоном устраняет транзиторный дефицит СТГ и сопровождает увеличение скорости роста. В случае, если основной жалобой является отставание в половом развитии, можно назначить тестостерон. Применение гормональных препаратов требует строгого контроля за ребенком. При резком ускорении костного созревания лечение отменяют.

В ряде случаев, когда у ребенка есть низкорослые родственники, эта форма задержки сочетается с элементами семейной низ-корослости. У таких детей ростовой прогноз может быть менее благоприятным.

Семейная низкорослость (генетическая) - довольно частый вариант задержки роста, характеризуется наследственной предрасположенностью. Как правило, родственники детей с подобным вариантом задержки развития имеют низкий рост. Задержка роста у таких детей отмечается уже с раннего возраста, а скорость соответствует нижней границе нормы. При рождении дети имеют нормальные показатели роста и массы тела, но темпы роста после 3-4 лет составляют не более 2-4 см в год, в редких случаях в допубертатном периоде скорость роста достигает 4-5 см в год. Принципиальным является то, что «костный» возраст этих детей обычно соответствует или лишь незначительно отстает от хронологического, а вступление детей в пубертат практически соответствует нормальным срокам, но темпы его также находятся на нижней границе нормы. Конечный рост таких пациентов достигает 151 см у женщин и 163 см у мужчин, что, как правило, укладывается в диапазон допустимых колебаний целевого роста (среднего роста родителей). Тем не менее дети и подростки с данным типом низкорослости плохо адаптируются в обществе. Особенно это касается мальчиков-подростков, сильно комплексующих из-за низкого роста. Такие переживания нередко воплощаются в суицидальные мысли и действия, приводящие к летальному исходу. Девочки лучше адаптируются к своей низкорослости. Эта проблема ставит вопрос о занятии с психологом данной группы пациентов.

Секреция ГР и другие функции гипофиза при этом состоянии не изменены. Факторы наследственности при семейной низкорослости пока не найдены. Предполагают, что у некоторых больных может быть частичная резистентность к ГР, поскольку у 5% пациентов выявляются гетерозиготные мутации гена рецептора ГР. Развитие семейной низкорослости связывают и с дефектом гена SHOX (shot stature homeobox gene), при его точковой мутации в псевдоаутосомной зоне X- и Y-хромосом. Ген SHOX кодирует белок, содержащий гомеодомен, который, вероятно, работает как регулятор транскрипции, происходит преждевременное образование терминирующего кодона в положении 195. Часто дефект этого гена связан с низкорослостью и сопровождается мезомиелической дисплазией костной ткани.

Многочисленные попытки исследовать состояние соматотропной функции гипофиза у детей с конституциональными формами задержки роста не проясняли ситуации. Как правило, в группу исследования включались дети с так называемой нормальной низкорослостью. В этой группе обычно объединяются низкорослые дети с совершенно различными по этиологии, патогенезу и результатам конечного роста состояниями (синдромом позднего пубертата и семейной низкорослостью). В связи с этим данные об уровне ГР у этой категории лиц были весьма разноречивы, что не позволяло определить причину задержки роста у детей с семейной низкорослостью и решить вопрос о возможности и характере терапевтического вмешательства.

Важно отметить, что диагноз «семейная низкорослость» можно ставить только в тех случаях, когда исключены все другие причины, приводящие к задержке роста (дефицит ГР, синдромальные формы и др.).

Нарушения процессов роста наблюдаются при различных заболеваниях, но при патологии органов эндокринной системы их течение наиболее тяжелое. Практически все гормоны напрямую или опосредованно участвуют в процессах роста. Каждый гормон выполняет свою функцию, но их действие не изолировано, а тесно связано друг с другом.

Соматотропный гормон, или гормон роста, оказывает прямое воздействие на клетки-мишени периферических тканей. Он обладает выраженным белково-анаболическим и ростовым воздействием, в значительной степени определяя темп развития организма и его окончательные размеры. Стимулирует транспорт аминокислот из крови в клетки (посредством инсулиноподобных факторов роста - ИФР). Наряду с ростовыми эффектами СТГ обладает свойствами вызывать «быстрые» метаболические эффекты -усиление липолиза, кетогенеза и гликогенолиза, изменение клеточных мембран, торможение утилизации глюкозы в некоторых тканях, выделение инсулина поджелудочной железой, общее гипергликемическое действие. СТГ синтезируется в передней доле гипофиза.

Продукция гормонов аденогипофиза зависит от либеринов и статинов - гормонов гипоталамуса, поступающих в воротную систему гипофиза. Их эффекты опосредуются гипоталамическими нейротрансмиттерами, которые оказывают либо стимулирующее (а-адренергические, серотонинергические, дофаминергические рецепторные системы), либо ингибирующее влияние (а-адренергические, серотонинергические агонисты, |3-адренерги-ческие агонисты). На секрецию СТГ также влияют гормоны периферических эндокринных желез. В настоящее время по поводу механизмов регуляции секреции и действия всех компонентов этой сложной системы остается много вопросов.

Аминокислоты, глюкагон, вазопрессин, тиреоидные и половые гормоны активно влияют на синтез и выделение ГР и во многом определяют его уровень в крови. Секреция ГР подвержена суточным колебаниям и имеет пульсирующий характер. Максимально высокие пики ГР наблюдаются в ночные часы - до 70% суточного количества гормона выделяется ночью. Кроме того, ГР принимает активное участие в адаптационных реакциях организма, и, следовательно, его уровень в течение суток может изменяться и по этой причине. Так, повышение ГР наблюдается при гипогликемии и физической нагрузке.

Ростстимулирующий эффект СТГ опосредуется инсулиноподобными факторами роста - гормонами, которые образуются под влиянием СТГ в печени и других тканях. Выделены два вида ИФР - ИФР-1 и ИФР-2. Это близкие по строению одноцепочечные белки, сходные с проинсулином. Оба ИФР участвуют в развитии плода; в постэмбриональном периоде основное значение в регуляции роста имеет ИФР-1. Он стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь хрящевой и костной. ИФР действуют на гипоталамус и аденогипофиз по принципу обратной связи, контролируя синтез соматолиберина и соматостатина и секрецию СТГ.

Известно, что уровень инсулиноподобных факторов роста в сыворотке крови, главным образом, ИФР-1 является интегрированным показателем и коррелирует с содержанием СТГ, косвенно отражая его эндогенную секрецию. Содержание ИФР-1 и его основного связывающего белка 3-го типа (ИФРСБ-3) отражает не только абсолютный уровень СТГ в крови, но и его биологическую активность. Значения ИФР-1 в сыворотке крови являются более стабильным показателем, чем СТГ, и подвержены меньшим колебаниям в течение суток. Экспрессия рецепторов гормона роста и, следовательно, продукция ИФР-1 в печени зависят от возраста. Наиболее низкая концентрация ИФР-1, как и ИФРСБ-3, у детей отмечается в раннем возрасте, затем она постепенно повышается на 7-13% с каждым десятилетием жизни. Значительное увеличение уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3 определяется у детей на фоне полового созревания, после чего происходит их постепенное снижение.

Соматотропная недостаточность характеризуется наиболее выраженной задержкой роста. Частота составляет от 1 : 10 000 до 1 : 15 000. Причины дефицита ГР разнообразны - повреждения гипоталамических или гипофизарных структур, нарушение периферической чувствительности к действию гормона в результате патологии рецепторного аппарата, синтез биологически неактивного ГР. Соматотропная недостаточность часто сочетается с выпадением других тропных гормонов гипофиза - пангипопитуитаризмом. Различают идиопатический и органический варианты заболевания.

При идиопатическом варианте признаков органического повреждения ЦНС нет, патологический процесс обычно формируется на уровне гипоталамических структур. Причиной, как правило, является мутация гена PROP1. У мальчиков заболевание встречается в 2-4 раза чаще, чем у девочек.

Дефицит тропных гормонов гипофиза обусловливает клинику данного состояния. На первый план выходят симптомы дефицита ГР с выраженной пропорциональной задержкой роста. Без терапии максимальный рост у взрослых людей не превышает 120 см у женщин и 130 у мужчин. При рождении и в первые месяцы жизни дети с соматотропной недостаточностью по данным физического развития практически не отличаются от здоровых детей. Задержка роста становится заметной на втором году жизни. Темпы роста замедляются, после 4 лет жизни дети прибавляют в год не более 2-3 см. «Костный» возраст отстает от хронологического более чем на 2 года.

Вследствие недоразвития костей черепа черты лица мелкие, характерно кукольное выражение лица. Волосы тонкие, голос высокий. Часто сопутствует вторичный избыток массы тела.

Для мальчиков характерен микропенис. Половое развитие задержано и наступает в сроки, когда «костный» возраст достигает пубертатного уровня.

У детей с дефицитом ГР имеется склонность к гипогликемическим состояниям (снижены процессы гликогенолиза). Гипогликемия у некоторых детей может быть первым признаком заболевания и нередко выявляется уже в период новорожденности.

У взрослых пациентов с врожденной соматотропной недостаточностью, помимо задержки роста, имеют место ожирение с абдоминальным типом распределения жира, снижение мышечной массы тела, остеопороз, гиперхолестеринемия и ранний атеросклероз, низкий уровень физической и интеллектуальной активности. Всё это в значительной степени ухудшает качество жизни больных.

Для органического варианта характерно повреждение гипоталамо-гипофизарной системы вследствие врожденных дефектов (аплазия или гипоплазия, септооптическая дисплазия, синдром пустого турецкого седла, аневризма) или деструктивных повреждений. Наиболее частая причина - врожденная опухоль (краниофарингеома). Наряду с задержкой роста у таких больных встречается неврологическая симптоматика, признаки повышения внутричерепного давления, ограничение полей зрения. По мере прогрессирования процесса и выпадения других тропных гормонов гипофиза появляются симптомы гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма. Для данного заболевания характерен несахарный диабет, иногда транзиторный.

При изолированном дефиците ГР синтез тропных гормонов не нарушен, течение заболевания более легкое - рост взрослых больных несколько выше (у женщин - 125 см, у мужчин - 145 см), симптомов гипотиреоза нет, половое созревание наступает обычно на 2-4 года позже, но протекает нормально, больные, как правило, фертильны. «Костный» возраст отстает от хронологического, но дифференцировка костей скелета нарушается в меньшей степени, чем при пангипопитуитаризме. По окончании пубертатного периода зоны роста у больных закрываются.

Гормональная диагностика соматотропной недостаточности должна основываться на исследовании стимулированной секреции ГР. Однократное определение ГР в крови не имеет диагностического значения, так как синтезируемый в аденогипофизе гормон поступает эпизодически, в виде секреторных пиков. Поэтому даже у здоровых детей можно получить очень низкие показатели СТГ.

Для исследования спонтанной секреции ГР в крови, имитирующих физиологическую (базальную секрецию), предложены пробы с различными препаратами (инсулином, клонидином, L-аргинином, L-дофа и др.). Каждая проба имеет свои преимущества и недостатки. За норму приняты концентрация ГР 10 нг/мл и выше, концентрация от 7 до 10 нг/мл свидетельствует о частичной недостаточности ГР. Диагностическим уровнем для СТГ-дефицита является показатель ГР менее 7 нг/мл.

Проба с инсулином. Инсулин вводят внутривенно из расчета 0,075-0,1 ЕД на 1 кг массы тела с последующим определением уровня гликемии и СТГ каждые полчаса (0, 30, 60, 90, 120 мин; можно дополнительно взять пробы крови через 15 и 45 мин). При адекватной гипогликемии (содержание глюкозы в крови через 30 мин ниже 2,2 ммоль/л или 40 мг/ 100 мл), сопровождающейся слабостью, потливостью, у здоровых детей наблюдается подъем уровня СТГ выше 35-40 нг/мл, в то время как у больных с недостаточностью секреции гормона роста концентрация СТГ не поднимается выше 5 нг/мл. Пик выброса СТГ отмечается на 60-й минуте. Следует иметь в виду, что многие больные, страдающие недостаточностью секреции СТГ, имеют повышенную чувствительность к инсулину и у них при введении указанных доз инсулина может развиваться глубокая гипогликемия, для купирования которой необходимо вводить внутривенно глюкозу и гидрокортизон.

Проба с клонидином (клофелином). Клонидин относится к aльфа-адренергическим агонистам и является одним из самых сильных стимуляторов СТГ. Препарат назначают внутрь из расчета 0,15 мг/м2, пробы крови берут через каждые 30 минут (0, 30, 60, 90, 120, 150 мин). Пик выброса СТГ наблюдается на 90-120-й минуте после приема препарата. Клонидин можно назначать внутривенно из расчета 0,2 мкг на 1 кг массы тела. Инфузия проводится медленно в течение 10 минут. При этом максимальное высвобождение СТГ наблюдается на 30-й минуте. К побочным эффектам при проведении пробы относятся сонливость и артериальная гипотензия.

Проба с L-аргинином. L-аргинин монохлорид является одной из аминокислот, обладающих наиболее сильным стимулирующим влиянием на секрецию гормона роста. Для проведения пробы применяется 10%-ный раствор L-аргинина монохлорида, который вводят внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут. Взрослому вводится доза из расчета 30 г сухого порошка, а ребенку или больному, страдающему недостаточностью секреции СТГ, доза аргинина монохлорида определяется из расчета 0,5 г на 1 кг массы тела. Пробы крови берут через 30 минут в течение 3 часов (0, 30, 60, 90, 120, 150 мин).

Пик секреции СТГ наблюдается на 60-й минуте. В период инфузии аргинина могут наблюдаться умеренная гипогликемия и покраснение лица.

Проба с L-дофа. Дофаминергический агонист назначают внутрь из расчета 10 мг/кг (125 мг при массе тела 15 кг; 250 мг - при массе тела 17-29 кг и взрослым - 500 мг). Пробы крови берут через каждые 30 минут в течение 3 часов (0, 30, 60, 90, 120, 150 мин).

Пик секреции СТГ наблюдается на 60-120-й минуте. Побочные действия: тошнота, рвота, головная боль.

Проба с глюкагоном. Глюкагон в дозе 100 мкг/м2 (максимально - 1 мг; для детей 0,5 мг и 1,5 мг для лиц с массой тела свыше 90 кг вводится подкожно или внутримышечно. Пробы крови берут через 30-минутные интервалы (0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 и 240 мин). Пик секреции СТГ наблюдается на 120-180-й минуте. Усиление ответа СТГ на введение глюкагона наблюдается при предварительном приеме обзидана (индерала) из расчета 0,75 мг на 1 кг массы, но не более 40 мг.

Проба с соматолиберином. Соматолиберин в дозе 100 мкг (для детей из расчета 11,5 мкг/кг массы) вводят внутривенно и пробы крови берут через каждые 30 минут на протяжении 2 часов (две пробы через 15 мин при 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 мин).

Пик повышения СТГ наблюдается на 30-60-й минуте.

Для диагностики недостаточности секреции СТГ, как правило, применяется не менее двух приведенных стимулирующих тестов. Отмечено, что почти в 25% случаев при проведении указанных проб имеют место ложноположительные результаты, чем и вызвана необходимость проведения нескольких стимулирующих секрецию СТГ проб. Кроме того, у 10% практически здоровых лиц при проведении одной из проб отсутствует адекватное повышение содержания гормона роста, что свидетельствует об уменьшении резервов СТГ в гипофизе. Помимо этого желательно определение ритма секреции СТГ, особенно в период сна. В 3-4-ю стадию сна (обычно через 90 мин после засыпания) содержание гормона роста в сыворотке крови значительно повышается, у больных же с недостаточностью секреции СТГ оно отсутствует. Возможно определение секреции в ответ на физическую нагрузку. После 10-15-минутной физической нагрузки (велоэргометр, подъем по лестнице и др.) у практически здоровых лиц содержание гормона роста в сыворотке крови достоверно повышается через 20-40 минут по сравнению с исходным уровнем.

Показано, что небольшое количество СТГ экскретируется с мочой. Разработка чувствительных методов определения СТГ позволила использовать этот метод для скрининга недостаточности секреции СТГ. Простота метода (определение СТГ в утренней порции мочи) позволяет получать динамические данные о секреции гормона роста, что способствует более точной диагностике указанной патологии.

Ранее указывалось, что уровень ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови является интегрированным показателем и лучше коррелирует с данными секреции СТГ по сравнению с другими показателями. Содержание ИФР-1 и его основного связывающего белка (ИФРСБ-3) отражает не только абсолютный уровень СТГ в крови, но и его биологическую активность. Определение концентрации этих показателей особенно ценно при таких нарушениях, как синдром Ларона или состояния, при которых секретируется биологически неактивный СТГ. ИФР-1-связывающий белок является СТГ-зависимым. Для дифференциальной диагностики проводят пробу с введением СТГ в течение 5 дней. При синдроме Ларона уровень ИФР-1 и его связывающего белка 3-го типа не изменится после пробной терапии СТГ, тогда как при других видах недостаточности СТГ будет достоверное повышение указанных показателей. Кроме того, дополнительное определение концентрации ИФР-2 в сыворотке крови подтверждает наличие недостаточности СТГ.

Владимир СМИРНОВ, профессор. Российский государственный медицинский университет.

Глеб ГОРБУНОВ, врач. Эндокринологическое отделение Морозовской детской городской клинической больницы. Москва.

**Список литературы**

Для подготовки данной работы были использованы материалы с сайта Медицинская газета № 7 (7037) 3 февраля 2010