

Е.Н. Сибилева

Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Роль врачей первичного звена в диагностике соматотропной недостаточности у детей

Контактная информация:

Сибилева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии ФПК и ППС Северного государственного медицинского университета

Адрес: 163002, Архангельск, Обводный канал, д. 7, тел. (8182) 68-37-21

Статья поступила: 16.03.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В статье дано описание основных клинических проявлений, диагностических критериев и принципов лечения соматотропной недостаточности у детей. Представлен опыт проведения скрининговых исследований в Архангельской области по выявлению низкорослости у детей. Показано, что внедрение программы обучения врачей первичного звена принципам диагностики эндокринных задержек роста у детей, позволяет существенно увеличить выявляемость соматотропной недостаточности в детской популяции.

Ключевые слова: дети, соматотропная недостаточность, диагностика.

127

Соматотропная недостаточность

Соматотропная недостаточность — состояние, вызванное отсутствием или значительным снижением секреции гормона роста гипофизом, либо гипоталамической нейросекреторной дисфункцией (связанной с недостаточной секрецией соматотропин-рилизинг фактора или нарушением баланса эффектов соматотропин-рилизинг фактора — соматолиберина и соматостатина, либо нарушением рецепции и/или внутриклеточных эффектов гормона роста). Развитие соматотропной недостаточности возможно также при нарушении образования посредника гормона роста, белка соматомедина, который носит название инсулиноподобного ростового фактора 1, либо в случае резистентности к этому фактору.

Этиологические факторы изолированной соматотропной недостаточности и нейросекреторной дисфункции многочисленны (табл. 1). Частота встречаемости подоб-

ных нарушений в популяции новорожденных составляет 1:4 000–1:20 000. У детей обычно выявляют следующие причины соматотропной недостаточности: опухоли (краниофарингеома), облучение головы, черепно-мозговая травма, врожденные пороки с признаками дисплазии в области носа, верхней губы, твердого неба. Семейный дефицит гормона роста, обусловленный генетическими дефектами синтеза гормона, встречается крайне редко. Часто причина соматотропной недостаточности остается неизвестной, в таких случаях говорят об идиопатическом дефиците гормона роста или идиопатической нейросекреторной недостаточности. Одной из возможных причин может быть также перинатальная родовая травма, сопряженная с родами в тазовом предлежании плода. Определенное значение могут иметь продолжительные или, наоборот, стремительные роды и асфиксия плода в родах. При наличии анамнес-

Ye.N. Sibileva

North State Medical University, Archangelsk

The role of primary care service in diagnostics of somatotrophic insufficiency in children

Present article gives a description of main clinical signs, diagnostic criteria and principles of treatment of somatotrophic insufficiency in children. Author presents an experience of screening analysis of microsomia in children in Archangelsk region. It was shown, that introduction of program of education with principles of diagnostics of endocrine growth inhibition in children to the doctors of primary care service, may significantly increase the exposure of somatotrophic insufficiency in children's population.

Key words: children, somatotrophic insufficiency, diagnostics.

Таблица 1. Причины гипоталамо-гипофизарных нарушений

Причины	Примеры наиболее частых патогенных факторов
Опухоли	Аденома гипофиза. Краниофарингеома. Менингеома Другие опухоли мозга (тератома, пинеалома, кисты), метастазы (лейкемия)
Физические воздействия	Нейрохирургические вмешательства и травмы с повреждением ножки гипофиза Лучевая терапия
Сосудистые факторы	Кровоизлияние в гипофиз (инфаркт). Сосудистые аномалии. Васкулиты
Воспаление	Аутоиммунный гипофизит. Менингит (туберкулезный, сифилитический). Энцефалит
Гранулома	Саркоидоз. Туберкулез. Гранулематоз Вегенера
Врожденные причины	Множественный врожденный дефицит тропных гормонов гипофиза. Врожденные формы гипогонадотропного гипогонадизма
Другие причины	Эмоциональная депривация. Медикаменты. Кахексия. Синдром пустого турецкого седла. Синдром Тея–Сакса. Гемохроматоз. Гистиоцитоз X

Примечание.
Цитируется по М. Kriger (1992 г.) с изменениями [2].

тических данных об осложнениях при родах можно говорить об имеющейся соматотропной недостаточности вследствие травматического повреждения. В ранее проведенных исследованиях в 80% случаев у пациентов с диагнозом идиопатической гипофизарной низкорослости и осложненными родами в анамнезе выявляется гипоталамическая дисфункция [2]. Поэтому в случае сложных родов можно обоснованно предполагать травматический генез заболевания.

Изолированный дефицит гормона роста вне зависимости от того, имеет ли он спорадическую или врожденную природу, определяется примерно у 20–30% низкорослых пациентов. Возможно также сочетание этой формы патологии с дефицитом других гормонов передней доли гипофиза в различных вариантах. Несколько чаще изолированной формы встречается комбинация дефицита гормона роста с недостаточной секрецией тиреотропного гормона или сочетание недостаточного образования гормона роста, тиреотропного гормона и гонадотропных гормонов: лютеинизирующего и фолликулостимулирующего. Ассоциированная недостаточность с дефицитом аденокортикотропного гормона встречается редко [2].

Клиника соматотропной недостаточности

Ведущим симптомом соматотропной недостаточности является снижение скорости роста. Необходимо отметить, что внутриутробное развитие плода и рост на 1–2 году жизни не зависят от секреции собственного гормона роста.

На первом году жизни ребенка симптомы соматотропной недостаточности, как правило, отсутствуют. На третьем году становится очевидной задержка роста в сравнении со сверстниками. Для оценки задержки роста используют ростовые кривые, перцентильные диаграммы. Актуальный рост у этих детей ниже третьего перцентиля. Телосложение пропорциональное. Пациенты имеют умеренное ожирение туловища из-за отсутствия липолитического действия гормона роста, стопы и кисти маленькие (акромикрия), лицо «кукольное». У мальчиков отмечается микрогенитосомия — недоразвитие гениталий. Запоздывает смена молочных зубов. Скорость роста у детей старше трех лет обычно менее 4 см в год. Дети легко и быстро устают, у них часто возникают проблемы при обучении (хотя

интеллект сохранен) и в эмоциональной сфере (они крайне обидчивы). Дети отличаются социальной неприспособленностью, что проявляется в непрактичности, инфантильности. Особенностью таких детей является склонность к гипогликемиям, к артериальной гипотензии. В случае комбинированной недостаточности гормона роста с дефицитом других гормонов передней доли гипофиза клиническая картина соответствующая. При ассоциации недостаточной секреции тиролиберина или тиреотропного гормона отмечается легкий гипотиреоз, недостаточность секреции гонадотропинов при снижении секреции лю-либерина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. До пубертата клинически это не проявляется. При недостаточности секреции кортикотропина и адренокортикотропного гормона надпочечники стимулируются недостаточно, возможны эпизоды третично-вторичной надпочечниковой недостаточности, напоминающие адиссонические кризы.

Диагностика

Диагноз соматотропной недостаточности клинически может быть установлен уже в дошкольном возрасте на основании данных о динамике роста (табл. 2). Хотя, в некоторых случаях, этот диагноз устанавливается с запозданием, в 7–8-летнем возрасте. При низком росте ребенка необходимо вначале выяснить наличие факта реального снижения скорости роста, и имеет ли место отставание костного возраста от хронологического. При соматотропной недостаточности соотношение костный возраст/хронологический возраст < 0,7. Для диагностики соматотропной недостаточности необходим ряд исследований и среди них — оценка секреции гормона роста, уровней инсулиноподобного ростового фактора и связывающего его белка. Для исследования секреции гормона роста обычно используется два диагностических теста: стимуляционный тест с клонидином и тест с инсулином. В норме спонтанная или стимулированная секреция гормона роста составляет 10 нг/мл. Показатели ниже этих значений указывают на дефицит гормона роста. Параллельно исследуются базальные уровни тиреотропного гормона, кортизола, тиреоидных гормонов, при необходимости пролактина и гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов). Обязатель-

Таблица 2. Диагностика нарушений роста

Исследования, необходимые для постановки диагноза		
Центильные таблицы		Степень задержки роста
Семейный рост		Целевой рост ребенка
Скорость роста		Замедлена, ускорена
Пропорции тела — отношение верхнего сегмента к нижнему при исследовании длины тела (роста) ребенка сидя и стоя	Нормальное (1,0–1,1)	Семейная низкорослость Конституциональная низкорослость Примордиальный нанизм Недостаточность гормона роста Алкогольный синдром плода Болезни почек, печени, сердца, легких, кишечника
	Повышено ($> 1,2$)	Хондродистрофия Синдром Тернера Гипотиреоз Нелеченный аденогенитальный синдром
	Снижено ($< 0,8$)	Мукополисахаридоз
Стадии пубертата		Оценка по Таннеру
Анамнез родителей		Пубертат Вредные привычки Голодание Сахарный диабет
Рентгенограмма кистей	Костный возраст задержан	Конституциональная низкорослость Гипотиреоз Синдром Тернера Недостаточность гормона роста
	Норма	Семейная низкорослость Примордиальный нанизм Хондродистрофия
	Костный возраст ускорен	Аденогенитальный синдром Преждевременное половое развитие
Рентгенограмма черепа	Турецкое седло	
Исследование глаз	Глазное дно, поля зрения	
Лабораторные данные	Гормоны	Эндокринные задержки роста
Генетические исследования	Хромосомы	Хромосомные аномалии
УЗИ, КТ, МРТ	Поиски опухоли	

Примечание.

Цитируется по М. Kriger (1989 г.) с изменениями [3].

но проводится КТ или МРТ центральной нервной системы для исключения органической патологии, в первую очередь, опухолей. После проведения комплексного обследования, в случае подтверждения соматотропной недостаточности назначается лечение.

Лечение

Лечение проводится человеческим генно-инженерным гормоном роста, являющегося видоспецифичным. При необходимости используются также гормоны щитовидной железы и анаболические стероиды. В настоящее время применяется несколько видоспецифических, генно-инженерных препаратов гормона роста. Один из них — Нордитропин НордиЛет (Novo Nordisk). Препарат вводится в дозе: 0,025–0,035 мг/кг в сут. Для имитации у ребенка суточного ритма секреции подобного эндогенному

ритму, инъекции генно-инженерного гормона проводятся ежедневно подкожно вечером в 22–23 ч. На фоне лечения скорость роста быстро увеличивается сопровождающаяся дифференцировкой скелета; особенно ярко это проявляется на первом году лечения. Через два года от начала лечения скорость роста обычно снижается, сокращается разница по росту со сверстниками.

Использование генно-инженерного гормона роста не сопровождается появлением антител, что создает возможность продолжительной терапии. В случае лечения детей, имеющих кроме дефицита гормона роста нарушения секреции других тропных гормонов передней доли гипофиза, используются гормоны щитовидной железы, препараты гонадотропинов, половые стероиды. При наличии недостаточности аденокортикотропного гормона используются глюкокортикоиды.

Сроки прекращения терапии гормоном роста зависят от характера соматотропной недостаточности, эти сроки контролирует детский эндокринолог.

Роль первичного звена в диагностике соматотропной недостаточности у детей

Оценка физического развития у детей — чрезвычайно важный элемент в практике врача-педиатра. В случае выявления низкорослости у детей необходимы определенные знания и умения, позволяющие своевременно заподозрить эндокринные причины задержки роста. Это особенно важно в случае соматотропной недостаточности, так как рано начатое лечение — залог хорошего ростового прогноза [1]. И, безусловно, то, что является очевидным для врача-эндокринолога, может быть не замечено врачом-педиатром. Одной из объективных причин такого положения явилось и то, что Архангельская область имеет очень большую территорию и низкую плотность населения, а детские эндокринологи сосредоточены в городах области. Для решения возникшей проблемы были проведены эпидемиологические исследования в 18 районах области, которые показали, что удельный вес детей с уровнем физического развития менее 3 перцентилей по показателю длины тела составляет 3,6%. С учетом распространенности йодного дефицита в регионе частота задержек роста эндокринного генеза среди детей с низкорослостью составила 9%. Известно, что соматотропная недостаточность в структуре задержек роста эндокринного генеза обычно составляет 5,0–8,5%.

Таким образом, зная особенности ежегодной динамики численности детского населения в Архангельской области, мы рассчитали примерное число детей, которое должно было бы состоять на учете у эндокринологов с соматотропной недостаточностью. По нашим расчетам, оно должно составлять около 56 человек. В то же самое время, по имеющимся данным, на начало 1998 г. на учете состояло лишь 5 детей, что свидетельствовало о диагностике соматотропной недостаточности преимущественно «по обращаемости».

В связи с создавшейся ситуацией была реализована программа обучения врачей первичного звена ранней диагностики возможных эндокринных задержек роста у детей, в том числе соматотропной недостаточности. Обучение проводилось в рамках цикла общего усовершенствования по педиатрии на кафедре педиатрии ФПК и

ППС Северного государственного медицинского университета.

План обучения включал два модуля:

- I. **Первый модуль** — особенности роста у детей и диагностика нарушений роста. Этот модуль образовательной программы состоял из следующих тем:
 1. Гормональные факторы, определяющие внутриутробный рост плода и рост ребенка после рождения.
 2. Особенности динамики роста в первые три года жизни и в возрасте старше 3-х лет.
 3. Оценка роста и скорости роста с использованием перцентильных кривых этих показателей.
 4. Оценка пропорциональности по данным исследования роста ребенка сидя и стоя, расчет соотношения верхнего и нижнего сегмента тела.
 5. Оценка костного возраста по данным рентгенограмм кисти и сравнения его с паспортным возрастом.
- II. **Второй модуль** — наиболее частые причины аномально низкого роста с пропорциональным телосложением. Представлен темами:
 1. Примордиальный нанизм.
 2. Конституциональная задержка роста и пубертата.
 3. Идиопатическая (семейная) низкорослость.
 4. Соматогенные задержки роста.
 5. Психосоциальная карликовость.
 6. Соматотропная недостаточность.

Благодаря активной работе первичного звена, за этот период было выявлено 44 ребенка с нарушениями роста. Своевременно, в возрасте 3–4 лет диагноз был установлен у 8% детей. В основном это были мальчики с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе. В возрасте 5–9 лет, то есть с опозданием на 1–5 лет, диагноз установлен в 45% случаях, в возрасте 10–11 лет, с опозданием на 6–7 лет — в 31% случаев. В возрасте старше 11 лет или с опозданием более 7 лет — у 16% детей. Средний возраст установления диагноза заболевания составил 9,5 лет.

Таким образом, имеющийся опыт организации и проведения образовательной программы на примере Архангельской области показывает, что только при объединении усилий врачей первичного звена и детских эндокринологов можно достичь успеха в своевременной диагностике и лечении соматотропной недостаточности у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. — М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 595 с.
2. Stolecke H. Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters. — Berlin: Springer-Verlag, 1992.
3. Krieg M. Endokrinologie in Frage und Antwort. — Berlin: Springer-Verlag, 1989.