

© КИСЕЛЁВА Н.Г., ТАРАНУШЕНКО Т.Е., ПЕТРОВА М.Н., ТЕРЕНТЬЕВА О.А.,  
КОРЕШКОВА Н.Д.

## СТИМУЛЯЦИОННЫЕ ТЕСТЫ В ДИАГНОСТИКЕ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ С ОЦЕНКОЙ ВЛИЯНИЯ НА ИХ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС

Н.Г. Киселёва, Т.Е. Таранушенко, М.Н. Петрова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.

Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов;

кафедра детских болезней №1 с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. Т.Е.

Таранушенко;

КГУЗ «Красноярская краевая детская больница», гл. врач – Л.А. Соловьёва

***Резюме.** Проанализированы результаты стимуляционных тестов с инсулином и клонидином 137 детей с низкорослостью. Проведена оценка возможных психологических исходов после указанных нагрузочных проб с использованием стандартных адаптированных психологических тестов у 69 пациентов. Проведённое исследование показало высокую диагностическую значимость клонидинового теста при верификации соматотропной недостаточности, выявило вариабельность стимулированной секреции соматотрофами в динамике (транзиторная соматотропная недостаточность), определило временные обратимые нарушения познавательных функций (памяти и внимания) с более длительным периодом восстановления при инсулиновой пробе.*

***Ключевые слова:** диагностика соматотропной недостаточности у детей, стимуляционные фармакологические тесты с инсулином и клонидином, транзиторный дефицит гормона роста, нарушения памяти и внимания.*

В диагностике соматотропной недостаточности ведущее место отводится лабораторной оценке секреции и резервов эндогенного гормона роста. Учитывая неэффективность однократного определения базального уровня соматотропина (СТГ) в сыворотке крови, что связано с физиологическим

суточным ритмом секреции (пульсирующий характер секреции), в диагностике используются индуцированная инсулином гипогликемия или клонидином (клофелином) артериальная гипотензия, которые стимулируют соматотрофы гипофиза и вызывают усиление секреции исследуемого гормона [1,2,3,4]. В настоящее время подобное тестирование получило широкое применение в детской практике. Вместе с тем, мало изучены влияния гипогликемического состояния и артериальной гипотензии на познавательные функции в детском возрасте, дискутируются преимущества и диагностическая значимость каждой из проб, исследуется обратимый характер возникающих изменений. Указанные выше обстоятельства легли в основу настоящего исследования.

### **Материалы и методы**

На первом этапе исследования проанализированы результаты стандартных стимуляционных тестов с инсулином и клонидином у 137 детей в возрасте 8-14 лет, обследованных в эндокринологическом отделении Краевой детской больницы по поводу низкорослости.

Проведение стимуляционных проб с клонидином (клофелином) и инсулином предусматривало определение эндогенных резервов гормона роста (базальной и стимулированной секреции). При пробе клонидин (клофелин, Россия) вводился перорально в дозе 0,15 мг/м<sup>2</sup>. Забор крови осуществлялся до введения клонидина и через 30, 60, 90 и 120 минут после введения препарата. При гипогликемической пробе внутривенно вводился инсулин короткого действия (актрапид, Ново-Нордиск, Дания) в дозе 0,1 МЕ/кг. Забор крови осуществлялся до введения инсулина и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минут после введения препарата, в это же время фиксировался уровень гликемии.

Определение концентрации гормонов в сыворотке крови выполнено с использованием стандартных наборов фирмы «Хема-Медика» методом ИФА в лаборатории Краевой детской клинической больницы, сертифицированной на проведение указанных исследований. Сравнение полученных результатов проводилось в соответствии с инструкциями к тест-наборам, с установленным диапазоном нормальной концентрации гормонов. Интерпретация результатов

стимуляционных тестов с инсулином и клонидином аналогична. Уровень СТГ в сыворотке крови выше 10 нг/мл в одной из проб исключает дефицит гормона роста, максимальный его выброс в ходе проведения обоих тестов до 7 нг/мл свидетельствует о тотальном СТГ-дефиците, а концентрации от 7 до 10 нг/мл предполагают частичную недостаточность гормона роста.

На втором этапе исследования была проведена оценка возможных психологических исходов после проведения нагрузочных проб с использованием стандартных адаптированных психологических тестов у 69 низкорослых детей в возрасте  $12,0 \pm 0,5$  лет. Данным детям в условиях стационара проводились диагностические стимуляционные тесты: 37 с инсулином, 32 – с клонидином (табл. 1). Изучалось влияние гипогликемического состояния и артериальной гипотензии, возникающих в ходе выполнения инсулинового и клонидинового стимуляционных тестов, на функции высшей нервной деятельности (ВНД) – память (кратковременную и долговременную) и внимание. Исследование проводилось индивидуально, вербальным (словесно-логическим) методом, с использованием адаптированных психологических тестов [5,6,7,8]. Параметры ВНД анализировались до проведения стимуляционных фармакологических проб и через 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240 часов после их окончания.

Оценивалась кратковременная и долговременная вербальная память (метод А. Р. Лурия). Ребёнку зачитывалось 10 слов, логически не связанных между собой, и предлагалось их воспроизвести в любом порядке. Пациенты называли запомнившиеся слова – это был показатель кратковременной памяти. Затем ребёнку повторно зачитывали эти же слова еще 3 раза, и спустя 1 час предлагали воспроизвести набор слов – это показатель долговременной памяти. В норме при первой попытке пациент данного возраста должен повторить не менее 5-6 слов, а через 60 минут – не менее 7-8 слов.

Оценивались объём, скорость переключения и распределения внимания. Пациенту предлагались таблицы с набором цифр, расположенных в произвольном порядке в клетках (таблицы Шульте). Ребёнок должен был найти

и назвать вслух все цифры в возрастающем порядке от 1 до 25 в 4-х разных таблицах. Регистрировалось время, затраченное ребёнком на показывание и называние всего ряда цифр в каждой таблице в отдельности. В норме время поиска цифр в одной таблице в возрасте исследуемых не превышает 60 секунд. Увеличение временного промежутка расценивается как нарушение вышеуказанных характеристик внимания.

Статистический анализ. Достоверность различий определялась с помощью критерия  $\chi$ -квадрат.

### **Результаты и обсуждение**

Установлено, что в 87% (119 случаев) через 15 минут после введения инсулина регистрировалось максимальное снижение уровня гликемии. Средний уровень ее при этом составил  $1,8 \pm 0,03$  ммоль/л (норма 3,3-5,5 ммоль/л) и был ниже базального на 52%. У пациентов максимальная концентрация гормона роста определялась на 60 минуте пробы в 82% случаев. После введения клонидина максимальное увеличение уровня СТГ регистрировалось в 59% случаев на 60-й минуте и в 38% – на 90-й.

По данным выполненного исследования клонидин явился более сильным стимулятором секреции гормона роста, который по сравнению с инсулином вызывал более существенный подъём уровня СТГ у большего числа обследованных. В ответ на введение клонидина содержание СТГ превысило 10 нг/мл (норма  $> 10,0$  нг/мл) в 83,9% случаев (115 чел.), в то время как применение инсулина у этих же пациентов вызывало аналогичный выброс гормона роста только в 46,7% (64) ( $p < 0,001$ ). Средний показатель максимального выброса СТГ составлял  $23,4 \pm 0,04$  нг/мл при клонидиновой пробе и  $11,8 \pm 0,1$  нг/мл – при инсулиновой пробе. Вероятно, индуцированная артериальная гипотензия и активация адренергической системы оказывают более сильное стимулирующее влияние на соматотрофы гипофиза, чем гипогликемия.

Необходимость решения вопроса о дальнейшем лечении гормоном роста явилась основанием к проведению повторного гормонального исследования

(стимуляционные пробы) у 18 пациентов с верифицированным ранее дефицитом СТГ и заместительной терапией в анамнезе. Анализ повторных проб показал, что в 44,5% (8 случаев) стимулированный ответ гипофиза не совпадал с результатами предыдущих тестов, проведенных этим пациентам ранее. При этом у 2-х пациентов выброс гормона роста превышал 10 нг/мл, что не подтвердило соматотропную недостаточность, а у 6 детей результаты повторного исследования свидетельствовали об отсутствии ранее диагностированного полного его дефицита и указывали на частичную недостаточность (максимальный выброс СТГ 7-10 нг/мл). Полученные данные позволяют предположить наличие транзиторной формы соматотропной недостаточности, обусловленной вариабельным ответом и дисфункцией соматотрофов в детском возрасте. Данное обстоятельство указывает на необходимость повторения фармакологических проб в динамике.

В целом, анализ проведенных исследований подтвердил, что клонидин является более сильным стимулятором секреции гормона роста, чем инсулин; установил, что наибольшие концентрации СТГ отмечаются на 60-й минуте при инсулиновой пробе и на 60-й и 90-й минуте при клонидиновой пробе; обнаружил вариабельность ответа его стимулированной секреции.

Инсулин и клонидин, кроме стимулирующего влияния на соматотрофы гипофиза, оказывают выраженное воздействие на организм ребёнка в целом. Основными проявлениями этого воздействия являются гипогликемическое состояние при инсулиновой пробе и артериальная гипотензия при клонидиновой пробе. Клинические симптомы указанных состояний заключаются в изменении гемодинамических показателей (АД, ЧСС), возникновении процессов торможения или возбуждения ЦНС и сопровождаются нарушением самочувствия, поведенческих реакций и психологического статуса ребёнка. В то же время нарушение корковых функций может сопровождаться изменением параметров ВНД. Однако, литературные сведения по данной проблеме немногочисленны, а пробы с фармакологическими препаратами достаточно широко применяются в детской

практике, в связи с чем, одной из задач настоящего исследования явилась оценка возможных психологических исходов после проведения нагрузочных тестов.

В исследовании принимали участие 69 низкорослых детей в возрасте 12 лет, которым в условиях стационара проводились диагностические стимуляционные тесты: 37 – с инсулином, 32 – с клонидином.

Перед введением фармакологических препаратов регистрировались общее состояние ребёнка, показатели ЧСС и АД; при инсулиновой пробе дополнительно фиксировался базальный уровень гликемии. Аналогичные параметры оценивались в ходе проведения нагрузочных тестов с интервалом в 30 минут в течение 2-х часов; каждые 60 минут в течение 3-х часов после окончания пробы и через 6-8-12 часов после завершения стимуляционного теста. Установлено, что после введения инсулина клинические проявления гипогликемического состояния, в виде вялости, сонливости, потливости и тахикардии регистрировались в 80-90% случаев (без существенных различий у мальчиков и девочек). При этом ЧСС увеличилось от исходного значения на 36%. Чувство голода и усиление аппетита отмечались у всех детей, и сопровождалось тремором конечностей и беспокойством в 24,3% (9) случаев; чувством жара – в 18,9% (7) случаев. Повышенная возбудимость, чувство тревоги, агрессивность проявлялись лишь в 10,8% (4) случаев. У одного ребёнка зарегистрирована спутанность сознания. Наряду с явными клиническими симптомами гипогликемического состояния низкая концентрация глюкозы в сыворотке крови подтверждалась лабораторными методиками. Установлено, что содержание глюкозы крови в среднем составляло  $1,4 \pm 0,08$  ммоль/л, при этом уменьшение уровня гликемии от исходного базального значения достигало 49% ( $p < 0,001$ ) и регистрировалось у всех пациентов. При введении клонидина у всех детей определялись признаки артериальной гипотензии в виде снижения АД, брадикардии, сонливости, слабости, вялости. У половины пациентов отмечалось головокружение. Снижение систолического ( $p < 0,01$ ) и диастолического АД ( $p < 0,01$ ) от

исходного уровня составляло 27% и 29% соответственно, снижение ЧСС – 30% ( $p < 0,01$ ). Существенных различий в рассматриваемых признаках у мальчиков и девочек не установлено.

Таким образом, оценка проведенных стимуляционных фармакологических проб установила развитие артериальной гипотензии во всех случаях при введении клонидина и выявила диагностически значимое снижение уровня гликемии ниже 2,0 ммоль/л у всех пациентов при проведении инсулинового теста с развитием клиники гипогликемического состояния в 90% случаев.

На фоне выраженной клинической симптоматики гипогликемического состояния и артериальной гипотензии у детей изучались параметры ВНД – память (кратковременная и долговременная) и внимание (объем, скорость переключения и распределения). На начало выполнения фармакологических проб ни у одного ребёнка не было зарегистрировано нарушений познавательных функций ВНД (памяти и внимания).

Оценка кратковременной памяти, показала, что более выраженные нарушения регистрировались на фоне проведения клонидинового теста. Удельный вес пациентов с низким результатом психологического тестирования после клонидиновой пробы составлял 90,6% (29) и в два раза превысил таковой у пациентов после осуществления инсулиновой пробы в 43,2% (16) случаев ( $p < 0,001$ ) (рис.1). При этом объем запомнившихся слов после клонидиновой пробы был снижен более чем в 60% случаев, в то время как пациенты после инсулиновой пробы не смогли воспроизвести лишь 30% предложенных слов.

Оценка долговременной памяти показала, что в 91,9% (34) случаев после инсулиновой пробы дети не могут воспроизвести предложенный им ранее объем слов. При клонидиновой пробе подобные изменения наблюдались лишь в 37,5% (12) случаев (рис.2). Следует отметить, что объем запомнившихся слов не превышал 50% и не имел достоверных различий в рассматриваемых группах при обеих пробах.

Оценка объёма, скорости переключения и распределения внимания выявила удлинение времени на выполнение задания в 94,6% (35) случаев после инсулиновой пробы; при этом время, затраченное на каждую таблицу, увеличивалось в 2-3 раза ( $p < 0,001$ ) в сравнении с исходными данными. Удельный вес пациентов после клонидиновой пробы, не успевших выполнить задание в сравнении с исходным временем, составил 68,8% (22), при этом время поиска цифр увеличилось в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ).

Для восстановления изменённых параметров ВНД потребовалось 5 суток после проведения клонидинового и 10 – после инсулинового теста (рис.3). При этом наибольший удельный вес пациентов, восстановивших исходные значения памяти и внимания, приходится на 3-4 сутки после клонидиновой пробы и на 6-8 – после инсулиновой. У всех детей изменённые параметры ВНД восстанавливались полностью к 10-му дню после проведения проб. Вероятно, гипогликемическое состояние (нейрогликопения) оказывает более выраженное влияние на функции познавательной деятельности, чем артериальная гипотензия. Это связано с реакцией клеток серого вещества коры головного мозга на индуцированную нейрогликопению, что проявляется снижением интеллектуальной активности и обуславливает вышеуказанную симптоматику.

В целом анализ влияния гипогликемического состояния и артериальной гипотензии на функции ВНД показал высокий удельный вес (90,6%) и более выраженные изменения кратковременной памяти при проведении клонидиновой пробы; выявил высокую частоту нарушений долговременной памяти (91,9%) при проведении инсулиновой пробы; обнаружил одинаковый уровень изменения показателей долговременной памяти при обеих пробах; установил высокий удельный вес (94,6%) и выраженные нарушения внимания при инсулиновой пробе; подтвердил обратимость возникающих изменений с более длительным периодом восстановления познавательных функций при инсулиновой пробе.

Таким образом, определена высокая диагностическая значимость клонидинового теста, который в большем числе исследований показывает

выраженное стимулирующее действие на секрецию соматотропина, в связи с чем диагностика его эндогенных резервов должна начинаться с проведения клонидиновой пробы. Выявлена вариабельность стимулированной секреции соматотрофинами в динамике – транзиторная соматотропная недостаточность, в связи с чем в случаях сомнительной клинической картины при длительном перерыве в лечении гормоном роста целесообразно повторить фармакологические стимуляционные тесты перед возобновлением заместительной гормональной терапии для исключения транзиторного дефицита гормона роста. В условиях индуцированной гипогликемии и артериальной гипотензии у детей отмечаются временные обратимые нарушения познавательных функций (памяти и внимания) с более длительным периодом восстановления при инсулиновой пробе.

**THE INSULIN AND CLONIDINE STIMULATION TESTS FOR  
DIAGNOSTICS OF SOMATOTROPIC HORMONE INSUFFICIENCY AT  
CHILDREN WITH ESTIMATION OF INFLUENCE IN THE PATIENT'S  
PSYCHOLOGICAL STATUS**

N.G. Kiseljova, T.E. Taranushenko, M.N. Petrova, O.A. Terentjeva, N. D.

Koreshkova

Krasnoyarsk state medical university named in honour of prof. V.F. Voino-  
Yasinetskij

137 results of stimulation tests from children with deficiency of growth have been analysed. The probable psychological outcomes after these tests was estimated in 69 children by standard psychological tests.

Our research has shown the high diagnostic importance of clonidine test, transitory insufficiency of growth [somatotropic] hormone. It was established temporary reversible disorders of cognitive functions (memory and attention) and longer repair period in test with insulin.

## Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. – 631с.
2. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. – М.: ИндексПринт, 1998. – 312с.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Рук-во для практикующих врачей / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2006. – 1080с.
4. Эндокринология / Пер. с англ. / Под ред. Н Лавина. – М: Практика, 1999. – 1000с.
5. Анастаси А. Психологическое тестирование / Под ред. К.М. Гуревича, В.Н. Лубовского. – М.: Педагогика, 1982. – 568с.
6. Методы исследования внимания: учеб. пособие / Т.А Кирдяшкина. – Челябинск: изд.ЮУрГУ, 1999. – 72 с.
7. Психологическая диагностика детей и подростков / Под. ред. К.М. Гуревича, Е.М. Борисова. – М.: междунар. пед. академия, 1995. – 359с.
8. Рогов Е.И. Настольная книга практического психолога в образовании. – М.: Педагогика, 1995. – 378с.

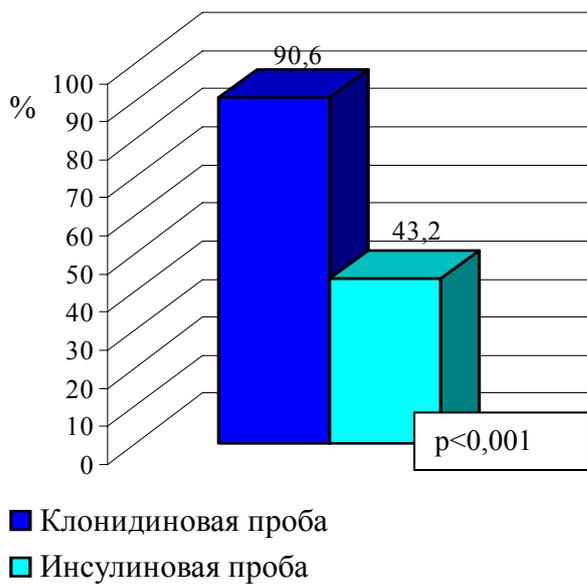


Рис. 1. Удельный вес пациентов с нарушением кратковременной памяти

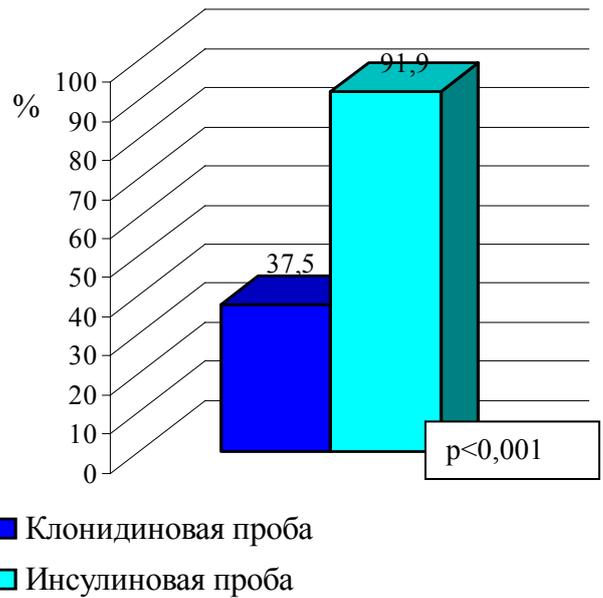


Рис. 2. Удельный вес пациентов с нарушением долговременной памяти

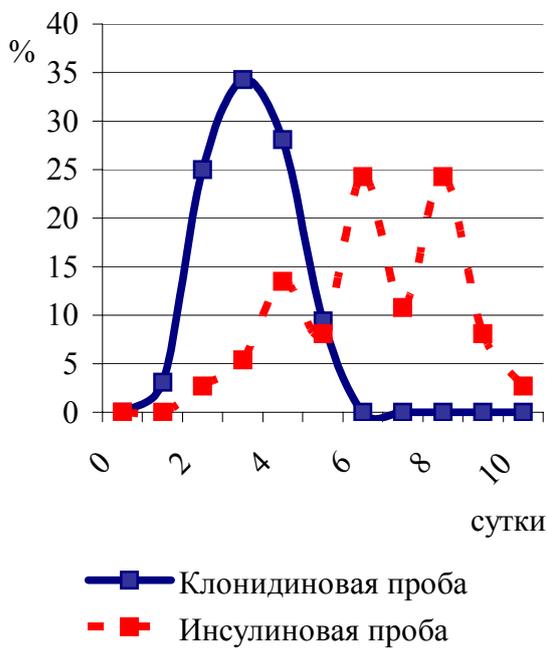


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от сроков восстановления параметров ВНД

Таблица 1

**Характеристика групп пациентов, обследованных стимуляционными пробами (возрастная и по половому составу)**

Группы обследованных	Инсулиновая проба			Клонидиновая проба		
	Абс.	%	Возраст (годы)	Абс.	%	Возраст (годы)
			М±m			М±m
Мальчики	20	54,1	12,2±0,3	16	50,0	12,0±0,7
Девочки	17	45,9	11,9±0,3	16	50,0	12,1±0,6
Всего	37	100	12,1±0,2	32	100,0	12,1±0,6