

# Тема: Соматотропная недостаточность у детей

Выполнила: Абильмажинова  
Айым Агыбаевна, 2 курс

## Интересный факт!

В названии соматотропина зашифрован весь спектр его действия на организм. "Сома" – это греческое название тела, а "соматотропин" означает "направленный на тело". Такое имя гормону дали неслучайно, ведь, в отличие от других гормонов, у СТГ нет какого-то одного подконтрольного органа – его действие распространяется практически на все тело.

# Структура и механизмы действия гормонов соматотропной оси

СТГ – белковый гормон, структурно родственен пролактину и плацентарному лактогену (семейство пролактиноподобных белков), кодируется генами расположенными у человека в длинном плече 17-й пары хромосом. Наибольшей ростовой и анаболической активностями обладает СТГ, лактогенной – пролактин. Его недостаток приводит к карликовости. До развития генной инженерии его выделяли из гипофизов трупов

В крови значительная часть СТГ находится в комплексе с СТГ-связывающим белком, представляющим собой внеклеточный домен рецептора СТГ.

СТГ мощный анаболический гормон, место синтеза передняя доля гипофиза. СТГ – одноцепочечный пептид, м.м. 22кДа, 191 АМК остаток, 2 внутримолекулярных дисульфидных связи.

Секреция СТГ носит пульсирующий характер с интервалом в 20-30 мин, 4-10 эпизодов в сутки, усиливается при физ. нагрузках, стрессе, гипогликемии (голод!), в период медленного сна. Обычно пик секреции наступает через каждые 3-5 часов. Наиболее высокий и предсказуемый пик наблюдается ночью, примерно через час-два после засыпания. При беременности преобладает плацентарный «маммотропин».

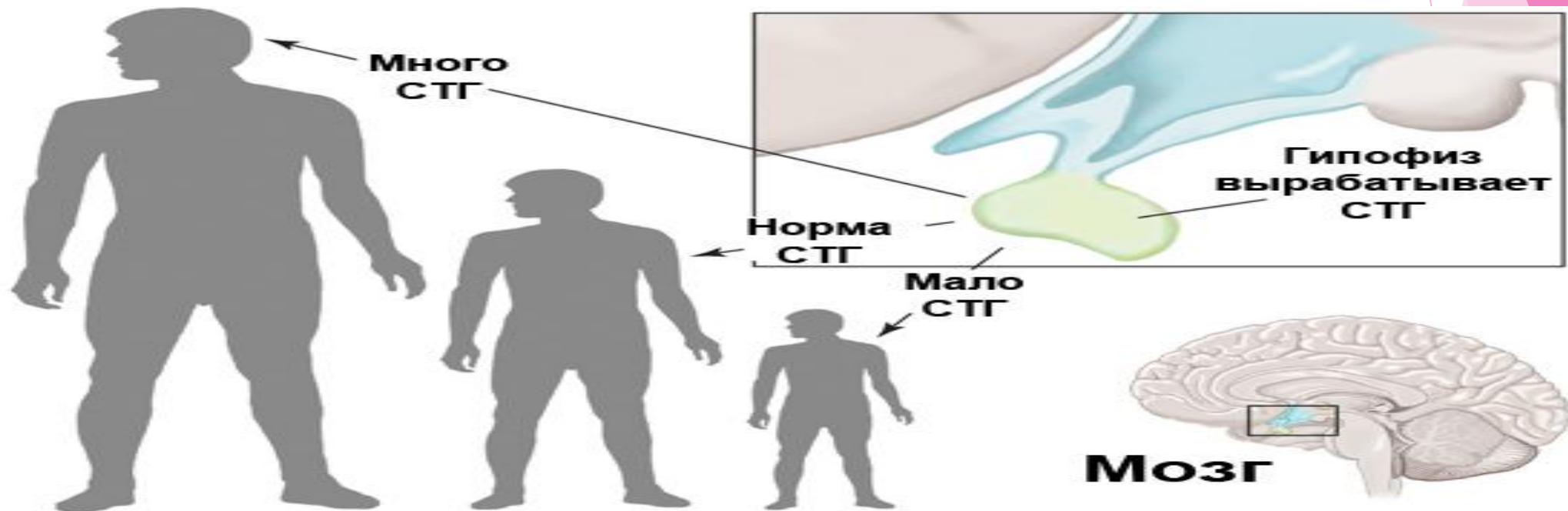
**Эпизодическая секреция СТГ зависит от пола, возраста и сна:** у женщин выше базальный уровень, частота секреции СТГ, но ниже её амплитуда. При старении секреция СТГ снижается. В фазу глубокого сна секреция СТГ всегда увеличивается.

## Возрастные изменения секреции

Наибольшая концентрация соматотропина в плазме крови — 4-6 месяц внутриутробного развития. Она примерно в 100 раз выше, чем у взрослого. Затем секреция постепенно понижается с возрастом. Она минимальна у пожилых и стариков, у которых снижается как базовый уровень, так и частота и амплитуда пиков секреции. Базовый уровень гормона роста максимален в раннем детстве, амплитуда пиков секреции максимальна у подростков в период интенсивного линейного роста и полового созревания.

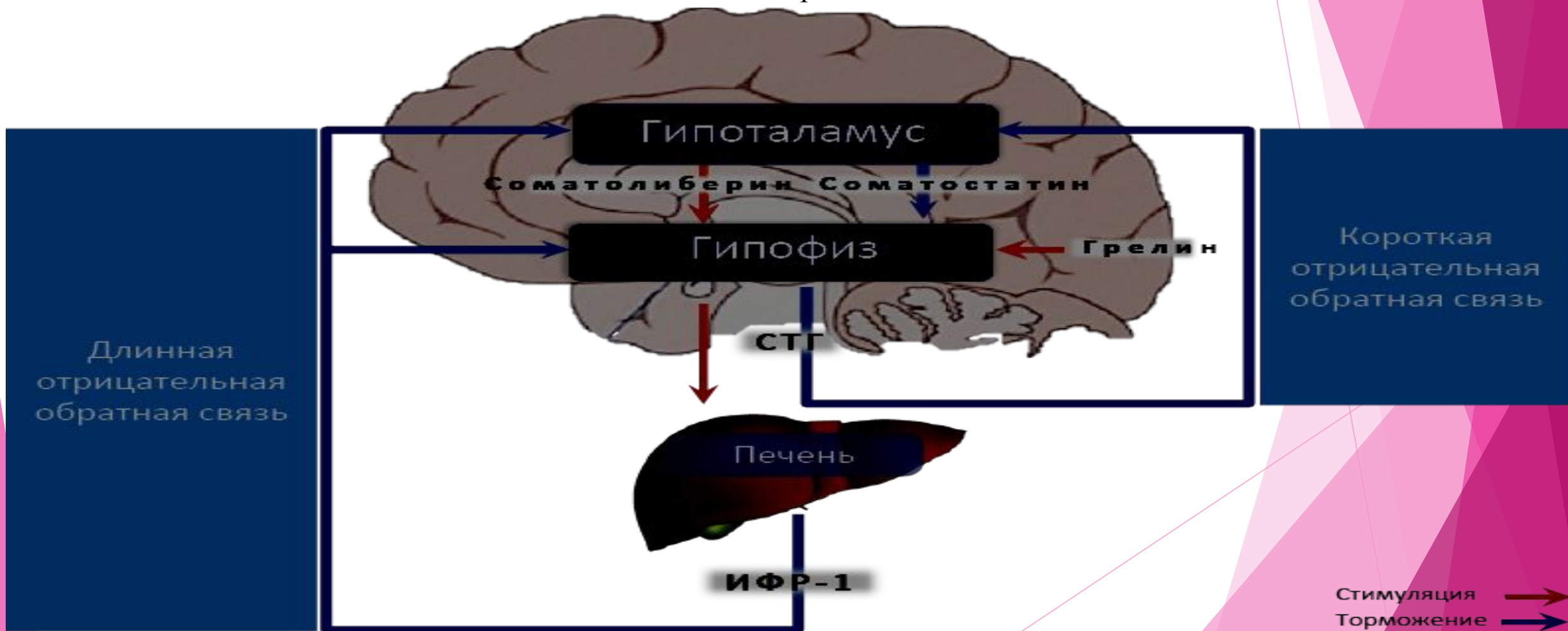
### Концентрация в крови

Базовая концентрация гормона роста в крови составляет 1-5 нг/мл, во время пиков может повышаться до 10-20 и даже 45 нг/мл. Большая часть циркулирующего в крови гормона роста связаны с транспортным белком гормона роста ([англ. growth hormone binding protein, GHBP](#)), который представляет собой частичный транскрипт того же гена, который кодирует рецептор гормона роста.



## СТГ и регуляция его секреции

Его гипоталамическими регуляторами являются соматолиберин (стимуляция продукции) и соматостатин (подавление продукции). Периферические регуляторы продукции СТГ – гормон желудка грелин (стимуляция) и ИФР-1 печени (подавление). Секреция СТГ контролируется несколькими системами обратной связи



## Короткая отрицательная обратная связь

– подавление циркулирующим СТГ секреции соматолиберина (аркуатное ядро гипоталамуса) и стимуляция секреции соматостатина (перивентрикулярное ядро гипоталамуса).

## Длинная отрицательная обратная связь

- многоуровневое угнетение продукции СТГ циркулирующим ИФР-1 (растет в печени под действием СТГ) :
- в гипоталамусе уменьшает секрецию соматолиберина и стимулирует секрецию соматостатина;
- в аденогипофизе снижает секрецию СТГ, а также его чувствительность к грелину и соматолиберину, (ИФР-1 подавляет экспрессию их рецепторов в соматотрофах).

Соматостатин и соматолиберин регулируются ультракороткой обратной связью<sup>87</sup>.

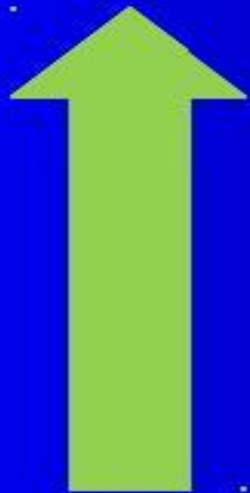
В регуляции секреции СТГ участвуют глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны (см. ниже). Выделение СТГ растет при голодании (на фоне возросшей продукции грелина) и при стрессе. Секреция СТГ носит пульсирующий характер

, обусловленный эпизодической секрецией соматолиберина и соматостатина (контролируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса),

а эффективность его действия зависит от паттерна<sup>88</sup> секреции.



# Регуляция СТГ.



- Действие соматолиберина.
- Сон, физическая нагрузка, стресс, голод, недостаток белка в пище, снижение концентрации глюкозы и жирных кислот
- Избыточное введение аргинина.
- Гормоны вазопрессин и эндорфин.



- Действие соматостатина.
- Гипергликемия.
- Повышение свободных жирных кислот в крови.

Если говорить о причинах временного избыточного содержания соматотропного гормона в организме, это:

- крепкий здоровый сон;
- злоупотребление белковыми продуктами;
- изменения в организме в подростковом возрасте;
- тяжелая физическая работа;
- временное голодание для похудения или чистки организма;
- заболевание гипогликемией, то есть состояние с понижением сахара в крови ниже нормы.





**Соматолиберин** – пептид, в состав его семейства входят такие сигнальные соединения как секретин, глюкагон, вазоактивный интестинальный пептид, гастроингибирующий пептид, орексины и др. Соматолиберин действует через рецепторы, сопряженные с G-белками, передавая сигнал преимущественно по аденилатциклазному пути (увеличивает [цАМФ]). Кроме стимуляции продукции СТГ, соматолиберин повышает потребление пищи и увеличивает продолжительность сна.

**Соматостатин** – пептид, структурно сходный с грелином и мотилином. Рецептор соматостатина также сопряжен с G-белками, но передает сигнал по фосфоинозитидному пути. Соматостатин является статином не только для СТГ, он снижает продукцию пролактина, инсулина и глюкагона, гормонов желудочно-кишечного тракта.

**Грелин** – пептидный гормон, синтезируемый в желудке и тонком кишечнике, а также, в небольшом количестве, в аркуатном ядре гипоталамуса. Он действует через свой рецептор, сопряженный с Gs-белком, индуцируя образование цАМФ и мобилизацию  $Ca^{2+}$ . Кроме СТГ стимулирует продукцию пролактина, АКТГ, КРГ, вазопрессина, снижает продукцию соматостатина и негативно действует на гормоны гонадотропной оси.

**Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1)** – одноцепочечный пептидный гормон, входящий в состав семейства инсулина. ИФР-1 передает сигнал через рецепторные тирозинкиназы. Как гормон продуцируется печенью, поступает в системную циркуляцию и регулирует работу, соматотропной оси по механизму отрицательной обратной связи. В кровотоке связан со своим переносчиком – ИФР-связывающим белком 3 (продуцируется печенью). Кроме стимуляции роста и пролиферации обладает инсулиноподобной активностью, участвует в выборе доминантного фолликула.

При патологии печени образование ИФР может снижаться. В ответ на это гипофиз усиливает выработку СТГ. Но без посредника соматотропный гормон недостаточно стимулирует кости, мышцы и внутренние органы. Поэтому рост ребенка или подростка замедляется.

## Ростовые эффекты соматотропного гормона

Действуя на трубчатые кости, СТГ обеспечивает линейный рост организма. Этот эффект складывается из нескольких составляющих:

СТГ прямо влияет на ранние стадии дифференцировки остеоцитов. Через продукцию ИФР-1 в костях, СТГ действует на поздние стадии дифференцировки этих клеток. Совместно с системным и местным ИФР-1 СТГ стимулирует пролиферацию остеобластов. Анаболический эффект СТГ обеспечивается за счёт увеличения синтеза белка и активной утилизации жира в качестве источника энергии (а/к сохраняются для белкового синтеза). Активный белковый синтез достигается посредством: прямого геномного действия СТГ; увеличения захвата аминокислот мышцами и печенью.

СТГ стимулирует синтез белка в соединительной ткани, печени, мышцах, обуславливая их рост во время развития организма и анаболизм во взрослом периоде. СТГ, ИФР-1 и андрогены являются основными стимуляторами роста мышечной массы во взрослом организме. Выключение каждого из элементов соматотропной оси приводят к карликовости

Соматолиберин Соматостатин

Гипофиз  
СТГ

Опосредованные

Прямое

Эффекты

действие

Соматомедины

Хондрогенез  
Рост костей

Синтез белка  
Деление клеток

Липолиз  
Гликогенолиз

Инсулиноподобные  
эффекты

Контринсулярные  
эффекты



## Эффекты СТГ (продолжение)

- **Рост кости в длину**, увеличивается ширина и толщина костей, поддержание минеральной плотности кости, усиление остеобразования через активацию остеобластов. Увеличивает превращение транспортной формы витамина Д в его активный метаболит - кальцитриол, вследствие чего увеличивается абсорбция **кальция и фосфатов** в кишечнике. Также СТГ увеличивает реабсорбцию фосфатов в почках.
- **На жировой обмен** СТГ оказывает преходящее (в течение 30-40 мин) инсулиноподобное действие, что проявляется усилением процессов липогенеза. Однако в дальнейшем усиливаются процессы липолиза с повышением мобилизации жира из депо, что приводит к повышению в плазме крови свободных жирных кислот.
- **На углеводный обмен** СТГ оказывает кратковременное (в течение 30-40 мин) инсулиноподобное действие - повышаются поглощение и утилизация глюкозы жировыми клетками, что приводит к незначительному снижению содержания глюкозы в крови. СТГ стимулирует  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы, секретирующие глюкагон, и повышает активность ферментов, разрушающих инсулин. Компенсация диабетогенного действия СТГ осуществляется за счет повышения секреции инсулина, что сопровождается гиперинсулинемией, которая при истощении резервных возможностей  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы может сменяться гипоинсулинемией, абсолютной инсулиновой недостаточностью и развитием сахарного диабета.
- СТГ стимулирует реабсорбцию солей в тубулярном аппарате почек (антинатриуретический эффект), активность плазменного ренина (активация ренин-ангиотензиновой системы), принимая участие, таким образом, в регуляции **водно-солевого обмена** в организме.
- СТГ увеличивает уровень **эндорфинов** в мозге, оказывая тем самым активирующее влияние на ЦНС.
- СТГ оказывает также влияние на функцию **иммунной системы**, способствуя гипертрофии и гиперплазии лимфоидной ткани и стимулируя иммуногенез. Влияние на иммунные процессы осуществляются чаще всего опосредованно через тимус.



## "Груда" мышц и крепкие кости: анаболический эффект гормона роста

Без достаточной поддержки гормона роста теряется мышечная масса, медленно заживают раны, кости становятся хрупкими, и может легко возникнуть перелом. Все дело в анаболическом эффекте соматотропина – его способности стимулировать образование белков.



# Гормон роста

*СТГ активирует витамин D в почках, что влияет на усвоение кальция и фосфора, предупреждает их потерю с мочой и способствует укреплению костей.*



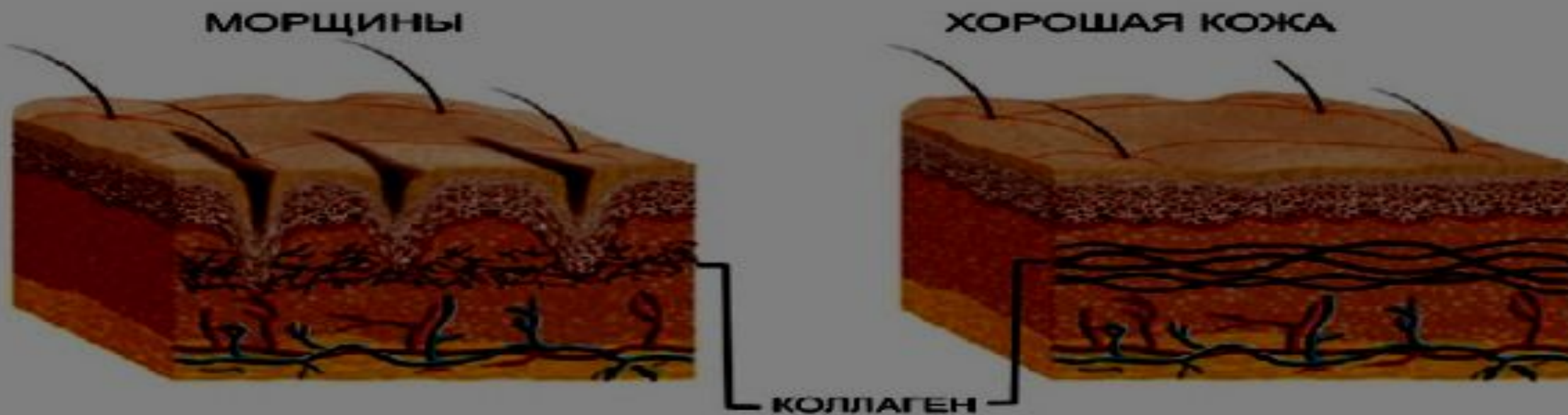
Также соматропин имеет выраженное иммуномодулирующее и иммуностимулирующее действие, влияет на метаболические процессы кальция.

Прямое действие СТГ поражает, но он также имеет и опосредованное действие. Влияя на клетки печени, он способствует выработке соматомедина С или, как его теперь называют, IGF-1.

### Гормон роста (соматотропный гормон)



Для упругости и молодости нашей кожи в организме существует коллаген. Это вырабатываемый в межклеточном веществе белок, обеспечивающий коже и соединительным тканям прочность и эластичность. Описываемый гормон стимулирует образование коллагена.



Соматотропный гормон, или СТГ, улучшает психическое состояние. При его содержании в пределах нормы у человека наблюдается стабильное хорошее





Соматотропный гормон способствует выработке грудного молока у кормящих женщин.



**Соматотропная недостаточность** – наиболее видимым клиническим проявлением соматотропной недостаточности является низкорослость. **Низкорослость** – это снижение роста  $<-2$  SDS по сравнению с референтной популяцией данного возраста, пола и стадии пубертата [1-3]. Показатель стандартного отклонения для роста (SDS) равен разнице между измеренным ростом и средним ростом в популяции соответствующего пола и возраста.

## ***Гипофизарный нанизм***

**МКБ-10**

**Код**

**Название**

E 34.3

Низкорослость (карликовость), неклассифицированная в других рубриках

E 23.0

Гипопитуитаризм

- Гипофизарный нанизм или карликовость – дизонтогенетический синдром, который характеризуется резким отставанием в росте и физическом развитии, связанном с абсолютной или относительной недостаточностью соматотропного гормона. Карликовым принято считать рост у мужчин менее 130 см, а у женщин – менее 120 см.



## Нанизм и малый рост – два разных состояния, связанные с низким уровнем СТГ

Дети с недостатком соматотропного гормона рождаются с нормальной массой тела и длиной конечностей.

Педиатр подозревает нанизм, если рост ребенка увеличивается менее чем на 4 см в год.

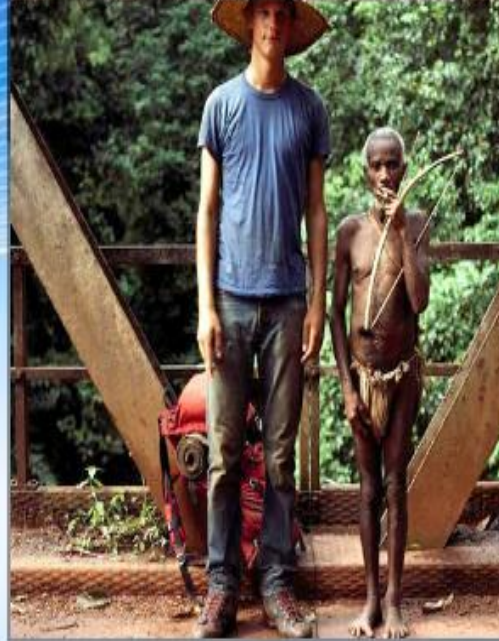
Нанизм проявляется к 3 – 4 годам жизни, а до этого ребенок растет нормально. Дело в том, что с материнским молоком малыш получает пролактин. Это еще один гормон гипофиза, который структурно схож с СТГ. В раннем детском возрасте пролактин действует подобно гормону роста. Но как только грудное вскармливание прекращают, дефицит СТГ дает о себе знать. Именно поэтому конечности у людей с карликовостью непропорциональны телу и остаются такими же, какие были в 4 года.



## Интересный факт!

Пигмеи (племена, живущие в центральной Африке) значительно меньше ростом, чем люди на других континентах. Исследования показали, что у них изначально выделяется меньше гормона роста, чем, например, у европейцев. Однако это не значит, что у пигмеев есть соматотропная недостаточность. Вынужденные передвигаться по непроходимым лесам в джунглях, пигмеи стали приспособливаться к новым условиям. Высокий рост стал неудобной особенностью, и организм постепенно начал менять генетическую программу. Уровень СТГ у пигмеев снижается почти сразу после рождения, но продукция его продолжается, и его уровень в разные возрастные периоды отличается от уровня остальных людей. По этой причине их голова, туловище и конечности растут пропорционально, а маленький рост считается эволюционным признаком, а не патологией.

## ПЛЕМЕНА ПИГМЕЕВ



Nikolay Nosov 2009

## **А. Первичные нарушения роста:**

Первичные нарушения роста вызваны генетическими дефектами или нарушением физиологии пренатального периода, приводящими к дефектам костной ткани и/или опорных тканей.

**A1 Определенные клинические синдромы:** синдром Шерешевского-Тернера, Корнелиа де Ланге, Ди Джорджи, Дауна, Нунан, Прадера-Вилли, болезнь фон Реклингхаузена (нейрофиброматоз 1 типа), Сильвера-Рассела.

**A2 Ребенок маленький для гестационного возраста с отсутствием наверстывания роста (ЗВУР):** дефицит ИФР-1, резистентность к ИФР, вследствие известных причин, например, пренатальная инфекция, употребление матерью наркотиков, алкоголя, курение; идиопатический.

**A3 Скелетные дисплазии:** ахондроплазия, гипохондроплазия, SHOX Синдром (Лери-Вейл и другие дефекты в гене SHOX), несовершенный остеогенез I-VI, мукополисахаридоз (тип IH, IS, II-VII), муколипидоз (II и III типа)

**A4 дисплазии с дефектом минерализации.**

## **В. Вторичные нарушения роста**

Вторичные нарушения роста - это нарушения, причинами которых не являются собственно дефекты костной и/или опорных тканей. Например, хронические соматические заболевания или отсутствие 1 или более рост-стимулирующих гормонов могут быть причиной вторичного отставания в росте. У таких детей часто отмечается отставание созревания костной ткани.

**Характеристики вторичных нарушений роста:** изначально темпы роста соответствуют SDS конечного целевого роста, с последующим замедлением роста.

**V1 Недостаточное потребление питательных веществ (недоедание).**

**V2 Нарушения в системах органов:** кардиологические заболевания; легочных заболеваний, например, муковисцидоз; нарушение функции печени; заболевания кишечника, например, Болезнь Крона, синдром мальабсорбции, синдром короткой тонкой кишки; заболевания почек, например, синдром Фанкони, почечный ацидоз; хроническая анемия.

## **ВРОЖДЕННЫЕ ФОРМЫ ДЕФИЦИТА ГР**

**I. Наследственный дефицит ГР**

**II. Врожденные пороки развития ЦНС:** синдром пустого турецкого седла; дисплазия гипофиза; арахноидальная киста; врожденная гидроцефалия;

**III. Сочетание с другими наследственными заболеваниями:** панцитопения Фанкони, синдром Ригера, пренатальными инфекциями (краснуха).

## **ПРИБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ ДЕФИЦИТА ГР**

**I. Опухоли гипоталамо-гипофизарной области:** краниофарингиома; аденома гипофиза; гамартома; глиома;

**III. Результат терапии внечерепных опухолей:** лейкоз; лимфома; солидные опухоли.

**IV. Другие причины:** травма черепа; нейроинфекция; гидроцефалия;

**B4 Другие эндокринные нарушения:** синдром Кушинга; гипотиреоз; сахарный диабет (плохо контролируемый); низкий конечный рост, вызванный ускоренным созреванием костей, например ППР, гипертиреозе, ВДКН, экзогенными эстрогенами или андрогенами.

**B5 Психосоциальные причины:** эмоциональная депривация; нервная анорексия; депрессия.

**B6 Ятрогенные причины**

## **С. Идиопатическая низкорослость**

Термин «идиопатическая низкорослость» используется для обозначения низкого роста, который не может быть отнесен к известным причинам.

### **Критерии идиопатической низкорослости**

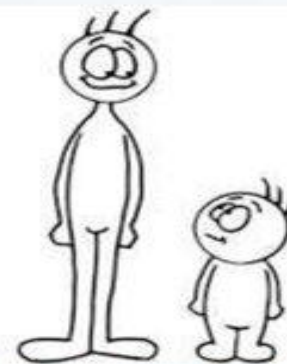
- нормальные длина и вес при рождении;
- отсутствие диспропорционального телосложения;
- отсутствие хронических системных заболеваний (со стороны сердца, почек и др.);
- отсутствие психоэмоциональных (стрессорных) факторов;
- отсутствие алиментарных факторов;
- отсутствие других эндокринопатий.



# Конституциональная задержка роста

*Этот вариант низкорослости чаще встречается у мальчиков. Как правило, отец и/или ближайшие родственники по отцовской линии имели те же особенности развития. Длина и масса тела при рождении не отличаются от таковых у здоровых детей.*

*Низкие показатели темпов роста имеют место уже с первых лет жизни, «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.*



# Гипофизарный нанизм

Слева:

мужчина 48 лет, рост  
124 см.

Справа: мужчина 22  
года, рост 180 см -  
после лечения СТГ.



**Жалобы:** жалобы родителей и/или ребенка на отставание в росте.

**Анамнез:**

- уточнить рост других членов семьи – родителей, братьев и сестер ребенка;
- темпы роста родителей в детстве;
- длина и масса тела ребенка при рождении;
- возраст, в котором впервые замечено снижение темпов роста ребенка.

**Физикальное обследование:**

- антропометрия (ауксология) с расчетом трех показателей:
  - SDS роста для возраста;
  - SDS роста для SDS целевого роста;
  - SDS скорости роста.

**Расчет целевого роста:**

**Мальчики:**  $(\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13 \text{ см}) / 2 \pm 7 \text{ см};$

**Девочки:**  $(\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13 \text{ см}) / 2 \pm 7 \text{ см}.$

Для СТГ-недостаточности характерны:

- скорость роста не превышает 2 см/год;
- пропорциональное отставание длины тела ребенка от средних показателей более чем на 2 SDS;
- «кукольное лицо»;
- склонность к гипогликемиям;
- центральное ожирение (отложение жировой клетчатки в области живота и лице).



# Нанизм – гипофизарная карликовость



Нормальное интеллектуальное развитие!

- Выраженная низкорослость (рост ниже 3-й перцентили или ниже 2 стандартных отклонений ( $< -2.0$  SDS) )
- Постнатальное отставание в росте
- Пропорциональное телосложение
- Мелкие черты лица («кукольное лицо», лицо «херувима»)



# СТГ-НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- СИМПТОМАТИКА:
  - ✓ ИЗМЕНЕНИЕ ПРОПОРЦИОНАЛЬНОСТИ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ ЗА СЧЕТ ОТЛОЖЕНИЯ ЖИРА НА ЖИВОТЕ
  - ✓ УМЕНЬШЕНИЕ ТОЩЕЙ МАССЫ ТЕЛА
  - ✓ СНИЖЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ
  - ✓ НАРУШЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА
  - ✓ УВЕЛИЧЕНИЕ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА
  - ✓ УМЕНЬШЕНИЕ МЫШЕЧНОЙ СИЛЫ И ВЫНОСЛИВОСТИ
  - ✓ УТОНЧЕНИЕ И СУХОСТЬ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ
  - ✓ УМЕНЬШЕНИЕ ПОТООТДЕЛЕНИЯ
  - ✓ НАРУШЕНИЕ СНА
  - ✓ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ.

# ПЛЕМЕНА ПИГМЕЕВ



Nikolay Neevov 2009

## Лабораторные исследования [5-7].

- снижение уровня ИРФ-1 в крови при СТГ-недостаточности;
- при СТГ-недостаточности проведение стимуляционных тестов с инсулином и клофелином выявляет недостаточный выброс СТГ (пик СТГ менее 7-10 нг/мл);
- дефекты генов Prop-1, Pit-1, LHX3, LHX4, HESX1 указывают на генетическую обусловленность СТГ-недостаточности;
- антитела к дезаминированным пептидам глиаина (DGP-пептидам), антитела к эндомизину (АЭА), антитела к тканевой трансглутаминазе для исключения целиакии.
- уровень СТГ следует всегда измерять у новорожденных с гипогликемиями при отсутствии у них других метаболических нарушений. Уровень СТГ менее 20 мкг/л в разовом образце крови свидетельствует о наличии СТГ-дефицита у новорожденного.



## Интерпретация СТГ – стимуляционных тестов

- \* Максимальная концентрация ГР на стимуляцию менее 10,0 нг/мл – **дефицит СТГ (гипофизарный нанизм)**.
- \* Максимальная концентрация СТГ на двух ГР-стимуляционных пробах до 7,0 нг/мл – **тотальный дефицит СТГ**.
- \* Максимальная концентрация СТГ на одной из двух или двух ГР-стимуляционных пробах от 7,0 до 10,0 – **парциальный дефицит СТГ**.
- \* При получении максимальной концентрации ГР на первой пробе более 10 нг/мл, вторая ГР-стимуляционная проба не проводится. **СТГ-недостаточность исключается**.

Все пробы проводятся натощак, после ночного голодания, в положении больного лежа. Исследование гормона роста в сыворотке крови проводят до стимуляции, а также в течение 2-3 ч после нее. У здоровых людей содержание СТГ в сыворотке крови после стимуляции возрастает (более 10 нг/мл, а иногда до 20-40 нг/мл). При тотальной соматотропной недостаточности пик выброса СТГ менее 7 нг/мл, а при частичной ~ от 7 до 10 нг/мл.

Проба с сомато-либерином. У больных с гипофизарным нанизмом проба с СТГ-рилизинг-гормоном является наиболее информативной.

СТГ-рилизинг-гормон вводят внутривенно из расчета 1 мкг/кг, исследуя содержание гормона роста до введения, а затем через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения. Пробу используют в основном с целью дифференциальной диагностики первичного (гипофизарного) и вторичного (гипоталамического) дефицита СТГ. При гипофизарном нанизме реакция секреции гормона роста на СТГ-рилизинг-гормон сохранена. У таких больных проба с СТГ-рилизинг-гормоном позволяет, с одной стороны, выявить резервы эндогенного гормона роста более четко и в более ранние сроки исследования, чем проба с внутривенным введением инсулина, а с другой - установить первичную локализацию патологического процесса в гипоталамо-гипофизарной системе.

**При проведении пробы с клофелином (клонидином)** препарат назначают внутрь из расчета 0,15

мг/м<sup>2</sup> с исследованием гормона роста до, а затем через 15, 30, 60, 90, 120 и 150 мин после его приема. У больных с гипофизарным или церебральным нанизмом на фоне гипогликемии содержание гормона роста в сыворотке крови или не изменяется, или изменяется незначительно. При положительной реакции на СТГ-релизинг-гормон и отрицательной - на клофелин вероятный очаг поражения находится на уровне гипоталамуса. Отсутствие реакции на СТГ-релизинг-гормон и клофелин указывает на первичное поражение гипофиза.

**Проба с инсулином.** Проба с внутривенным введением инсулина проводится с осторожностью (опасность тяжелого гипогликемического состояния). Проведение пробы противопоказано при содержании сахара в крови менее 3 ммоль/л, а также при надпочечниковой недостаточности с низким (ниже 140 нмоль/л) содержанием кортизола в крови в течение 8 ч. Проба основана на стимуляции гипогликемией (содержание сахара в крови менее 2,2 ммоль/л) секреции гормона роста гипофизом. Инсулин вводят внутривенно из расчета 0,1 ЕД (0,75-1,5 ЕД)/кг.

**Проба с глюкагоном.** После внутримышечного введения 100 мкг/м: (максимальная доза 1 мг) глюкагона максимальное повышение СТГ в сыворотке крови наблюдается через 2-3 ч. Если после стимуляции содержание СТГ в сыворотке крови превышает 20 нг/мл, то это свидетельствует об отсутствии недостаточности его секреции.

**Проба с аргинином.** Раствор аргинина (10 %) вводят внутривенно в изотоническом растворе натрия хлорида в течение 30 мин из расчета 0,5 г/кг ребенку или больному с нанизмом, но не более 30 г сухого вещества взрослому человеку. Аргинин стимулирует освобождение СТГ-релизинг-гормона. Исследование гормона роста в крови проводят натощак, а также через 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 150 мин после внутривенного введения препарата.

У здоровых людей в ответ на введение аргинина через 30- 60 мин отмечается резкое повышение содержания гормона роста в сыворотке крови (в 8 раз и более). У больных гипофизарным нанизмом после введения аргинина уровень гормона роста в сыворотке крови не изменяется или изменяется незначительно.



## **Инструментальные исследования [5-7]:**

- отставание костного возраста на 2 и более лет при рентгенографии левой кисти с захватом лучезапястного сустава указывает на эндокринный генез низкорослости;
- изменения в области гипоталамуса и гипофиза при МРТ с контрастным усилением свидетельствуют об органической природе дефицита СТГ;
- отсутствие яичников и гипо-, аплазия матки и труб по данным УЗИ органов малого таза у девочек подтверждает наличие синдрома Шерешевского-Тернера;
- гипоплазия яичек по данным УЗИ у мальчиков подтверждает наличие сопутствующего вторичного гипогонадизма.

# Алгоритм диагностики дефицита гормона роста

Рост < -2,0 SDS  
Скорость роста < 25 перцентили

Исключить вторичный генез задержки роста:  
1. **Эндокринный** (первичный гипотиреоз, декомпенсированный сахарный диабет, болезнь/синдром Иценко-Кушинга и др.); 2. **Синдромальный** (С.Шерешевского-Тернера, Сильвера-Рассела и др.); 3. **Врожденную патологию костной системы** (ахондроплазия, гипохондроплазия, остеодисплазии и др.); 4. **Внутриутробную задержку роста**; 5. **Хроническую соматическую патологию** (заболевания почек, сердца, легких кроветворной системы и др.);

Рентгенография кистей рук

MPT головного мозга

Кариотипирование  
(для девочек)

ГР-стимулирующие тесты

ИФР-1; ИРФСБ-3

- Базальный ГР повышен  
- Крайне высокий подъем СТГ на стимуляцию (пик ГР >> 10 нг/мл)

пик СТГ > 10, 0 нг/мл

пик СТГ < 10, 0 нг/мл

низкий

нормальный

Дефицит гормона роста

Идиопатическая задержка роста  
(конституциональная задержка роста, семейная низкорослость)

Синдром нечувствительности к ГР  
(дефицит рецепторов к ГР, пострецепторный дефект)

# Алгоритм диагностики низкорослости

Популяционная частота СТГ-недостаточности варьирует от 1:4000 до 1:10000





## ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМ

*(тотальная недостаточность гипофиза или синдром Симмондса-Шиена)*

### Патогенез

Недостаточность тропных гормонов → гипофункция периферических эндокринных желез (щитовидной, коры надпочечников, половых)

### Клиника

Симптомы гормональной недостаточности и нейровегетативны проявления. Болезнь чаще развивается у женщин в возрасте 20-40 лет. Больные теряют вес (от 2 до 6 кг за месяц и более) - гипофизарная кахексия; анорексия, сухость кожи, поседение, ломкость и выпадение волос, декальцинация костей.



# Гипопитуитаризм

**Гипопитуитаризм** — недостаточность содержания и/или эффектов одного либо нескольких гормонов аденогипофиза.

**Разрушение аденогипофиза** (полное или частичное) новообразованиями, при хирургических вмешательствах, вследствие облучения аденогипофиза, в результате реакций иммунной аутоагрессии.

**Кровоизлияние в ткань гипофиза** (артериальная гипертензия, травма, роды).

**Ишемия гипофиза**, приводящая к его некрозу (атеросклероз).

**Воспалительные процессы** (при туберкулёзе или сифилисе).

**Гипотрофия и/или гипоплазия аденогипофиза** (синдром «пустого турецкого седла»)



## Классификация гипопитуитаризма

- Изолированный (недостаточность передней доли гипофиза с нарушением секреции только одного из гормонов: СТГ, ЛГ или ФСГ, АКТГ, ТТГ)
- Частичный (парциальный)
- Тотальный (пангипопитуитаризм – нарушение секреции всех тропных гормонов гипофиза)
- Межуточно-гипофизарная недостаточность (пангипопитуитаризм + недостаточность вазопрессина).





# Основные проявления пангипопитуитаризма

## Пангипопитуитаризм

**Полигормональная недостаточность в результате дефицита гормонов гипофиза**

### **Соматотропина**

- Снижение массы тела
- Изменение кожи и ее дериватов
- Костные дистрофии

### **ТТГ**

Гипофизарный гипотиреоз

### **Гонадотропинов**

- Евнухоидизм
- Женский инфантилизм
- Гипофизарное ожирение
- Адипозогенитальная дистрофия

### **Кортикотропина**

Гипофизарный гипокортицизм

### **Нейросоматические расстройства:**

- Гипотермия
- Нейровегетативные расстройства
- Признаки повышенного внутричерепного давления

### **Психические нарушения:**

- Апатия
- Депрессия
- Расстройства психики

### **Гипопитуитарная кома:**

- Гипотермия
- Гипонатриемия
- Гипогликемия
- Судороги
- Адинамия
- ступор



# КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ПРИ ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМЕ



- ✓ Астения
- ✓ Адинамия
- ✓ Апатия
- ✓ Снижение массы тела
- ✓ Истончение и сухость кожи
- ✓ Атрофия мышц
- ✓ Депигментация сосков
- ✓ Потеря аксиллярного оволосения
- ✓ Снижение секреции сальных и потовых желез
- ✓ Гипотермия
- ✓ Брадикардия
- ✓ Гипотония
- ✓ Нарушения половой функции (гипогонадизм)

В основе лечения соматотропной недостаточности у детей лежит заместительная терапия препаратами гормона роста. Препаратом выбора является генно-инженерный человеческий ГР

### **Немедикаментозное лечение:**

#### **Режим:**

- высокая физическая активность;
- достаточной продолжительности ночной сон;
- профессиональная психологическая поддержка ребенка.

#### **Диета:**

- полноценное сбалансированное питание.

### **Медикаментозное лечение:**

#### **Показания к применению рекомбинантного гормона роста у детей:**

- дефицит СТГ;
- синдром Шерешевского-Тернера;
- терминальная хроническая почечная недостаточность;
- дети с ЗВУР, если они к 2-м годам не достигают целевого роста;
- длительная терапия детей с задержкой роста при недостаточной секреции нормального эндогенного гормона роста;
- терапия низкорослости у детей с синдромом Тернера, подтвержденным хромосомным анализом;
- терапия задержки роста у детей препубертатного возраста, страдающих хронической почечной недостаточностью;
- лечение пациентов с задержкой роста вследствие дефицита гена SHOX (ген низкорослости, содержащий гомеобокс (специфическая последовательность ДНК)), подтвержденного анализом ДНК;
- терапия задержки роста у пациентов, рожденных с внутриутробной задержкой роста (фактический рост  $< -2.5$  КСО (КСО - коэффициент стандартного отклонения) и скорректированный рост родителей  $< -1$  КСО), с весом и/или ростом при рождении  $< 2$  СО (СО - стандартное отклонение), у которых к 4 годам и старше, показатели роста не соответствуют норме возрастных критериев (скорость роста  $< 0$  КСО в течение последнего года наблюдения).

## **Противопоказания к лечению гормоном роста:**

- наличие признаков активного роста опухоли;
- повышенная чувствительность к активной субстанции или другим компонентам препарата, входящим в его состав или состав растворителя;
- стимуляция роста у детей с закрытыми зонами роста эпифизов трубчатых костей;
- острые критические состояния, связанные с осложнениями после перенесенных операций на открытом сердце или в брюшной полости, с множественными травмами или с острой дыхательной недостаточностью;
- беременность и период лактации;
- активная пролиферативная или тяжелая непролиферативная диабетическая ретинопатия.

## **Способ применения рекомбинантного гормона:**

- с учетом суточного физиологического ритма препараты ГРс ледует вводить подкожно 1 раз в сутки перед сном (время:20.00-22.00);
- при СТГ-недостаточности— 25-35 мкг/кг/сут (0.07-0.1 МЕ/кг/сут), что соответствует 0.7-1 мг/м<sup>2</sup>/сут (2-3 МЕ/м<sup>2</sup>/сут);
- при синдроме Шерешевского-Тернера – 50 мкг/кг/сут (0.14 МЕ/кг/сут), что соответствует 1.4 мг/м<sup>2</sup>/сут (4.3 МЕ/м<sup>2</sup>/сут);
- лечение ЗВУР следует начинать в возрасте от 2 до 4 лет в дозе 35 мкг/кг/день [3].

## **Продолжительность лечения:**

- до закрытия зон роста либо до достижения генетически прогнозируемого роста.

**NB! У пациентов с выраженным дефицитом СТГ** отмечается наилучший ответ на терапию ГР по сравнению с другими пациентами с низкорослостью.





## **Дальнейшее ведение:**

### **Мониторинг при применении рекомбинантного ГР:**

#### **Каждые 3-6 мес:**

- измерение роста – определение ростового ответа;
- определение скорость роста (см/год);
- уровень ИФР-1 (комплаентность, адекватность дозы);
- свТ4, кортизол, глюкоза, пролактин;
- у подростков – тестостерон/эстрадиол, ЛГ, ФСГ;
- глюкоза крови, липидный спектр;
- осмотр глазного дна - окулист.

#### **Один раз в год:**

- МРТ головного мозга (детям с опухолями головного мозга);
- определение костного возраста.

**NB!** Лечение препаратами генноинженерного человеческого гормона роста прекращается после достижения прогнозируемого роста или закрытия зон роста. Больные с синдромом Шерешевского-Тернера далее переводятся на циклическую терапию препаратами женских половых гормонов (оральные контрацептивы). Больные с пангипопитуитаризмом (тотальное выпадение всех тропных гормонов передней доли гипофиза) после достижения прогнозируемого роста продолжают пожизненную заместительную терапию тиреоидными, глюкокортикоидными и препаратами половых гормонов.

## 3 совета, которые помогут повысить уровень СТГ в крови без лекарств

### 1. Бегом за гормоном роста

Чтобы сохранить нормальный уровень соматотропного гормона и его нужные для здоровья эффекты, можно просто активно заниматься физической нагрузкой. 8 недель активных тренировок повышают количество инсулиноподобного фактора роста на 15% даже у людей старше 60 лет.

**СТГ по праву считается "фитнес-гормоном"**

### 2. Практиковать интервальное голодание

Интервальное голодание – модный способ "сидеть на диете".

При голодании уровень СТГ повышается в 15 раз, но стоит Вам что-то съесть, его концентрация в крови резко снижается. Исследования показали, что при длительном голодании уровень гормона роста может увеличиться аж на 1250%, хотя и 5-дневного голодания достаточно, чтобы концентрация СТГ возросла на 300 процентов. Гормон роста помогает организму перейти в состояние кетоза – расщеплять жир, создавая кетоновые тела и используя их в качестве источника энергии.

### 3. Высыпайтесь

Любое нарушение сна может снизить синтез гормона роста. СТГ в 3 раза активнее вырабатывается в ночное время, у детей он начинает выделяться уже в фазу медленного сна – вскоре после засыпания, но основная его часть поступает в кровь позже. Так что, дети действительно растут во сне.

*Если дети во сне растут, то взрослые молодеют! У них гормон стимулирует обновление клеток и ускоряет заживление поврежденных тканей. Поэтому врачи абсолютно уверены - ночной сон улучшает внешний вид. И частично за "ночное омоложение" отвечает именно соматотропный гормон.*



# Спасибо за внимание!

