

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ¹

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Гипофизарный нанизм в последние годы стал полностью излечимым заболеванием. Соматотропную недостаточность излечить нельзя, но можно полностью компенсировать заместительной терапией. При своевременно начатом и правильно проводимом лечении лица с этим заболеванием могут достичь нормального роста и иметь хорошее качество жизни. Это огромное достижение современной медицины. В последние годы на фоне развития молекулярной генетики и генной инженерии достигнуты значительные успехи в изучении механизмов экспрессии и расшифровке структуры генов соматотропного гормона (СТГ) и СТГ-рецепторного гена, регуляции синтеза различных инсулиноподобных факторов роста (ИФР) и их связывающих белков.

СТГ синтезируются и депонируются соматотрофами аденогипофиза. Секреция СТГ имеет пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом. Основное количество СТГ секретируется в ночное время, в начале глубокого сна, что особенно выражено в детстве.

Секреция СТГ стимулируется СТГ-рилизинг-гормоном (соматолиберин) и ингибируется СТГ-ингибирующим фактором (соматостатином). Их эффекты опосредуются гипоталамическими нейротрансмиттерами, которые оказывают либо стимулирующее (α -адренергические, серотонинергические, дофаминергические рецепторные системы), либо ингибирующее (α -адренергические и серотонинергические антагонисты, β -адренергические агонисты) влияние на секрецию СТГ.

Стимулирующее влияние на секрецию СТГ оказывают тиреоидные и половые гормоны, вазопрессин, адреноректорный гормон, меланоцитостимулирующий гормон. Глюкокортикоиды при острой нагрузке оказывают стимулирующее действие; при длительном хроническом избытке гормона секреция СТГ практически полностью подавляется. Поэтому при развитии болезни или синдрома Иценко—Кушинга у детей одним из первых симптомов является замедление скорости роста.

СТГ является основным гормоном, стимулирующим линейный рост. Он способствует росту костей в длину, росту и дифференцированию внутренних органов, развитию мышц. СТГ стимулирует липолиз (снижая массу жировой ткани), глюконеогенез, синтез белка, увеличивает мышечную массу и силу, всасывание Са и Р в кишечнике и оссификацию костей. Показано усиление силы сократимости миокарда и скорости клубочковой почечной фильтрации под влиянием СТГ.

Ростстимулирующие эффекты СТГ опосредуются через ИФР-1 и ИФР-2, иначе называемые соматомединами, которые синтезируются главным образом в печени под влиянием СТГ. ИФР стимулируют пролиферацию и дифференциацию

хондробластов, обеспечивая рост кости в длину. ИФР циркулируют в связанном со специфическими белками виде. Известно 6 классов этих белков. Наиболее важным из них является ИФРСБ-3, который связывает около 90% всех ИФР у детей и взрослых. Период выведения свободного ИФР составляет 10 мин, а связанного с ИФРСБ-3 — до 17 ч. Уровень ИФР-1 и ИФРСБ-3 отражает суммарную секрецию СТГ.

Различают врожденный и приобретенный дефицит СТГ; органический (как результат внутричерепного повреждения различной этиологии) и идиопатический; гипофизарный и гипоталамический (дефицит соматолиберина). Более редко встречается тканевая резистентность к действию СТГ, так называемый синдром нечувствительности СТГ-рецепторов (синдром Ларона и карликовости пигмеев).

Частота нанизма, обусловленного дефицитом СТГ, составляет 1:15 000. При этом в 65% случаев она бывает идиопатической. Однако с совершенствованием диагностической техники и повышением уровня наших знаний (молекулярно-генетические исследования, компьютерная и ядерно-магнитная томография головного мозга) частота органических причин дефицита СТГ возрастает. Проведенное в нашем отделении совместно с сотрудниками Института нейрохирургии обследование более 100 детей с краниофарингиомой (Н. А. Мазеркина и соавт., 1995 г.) выявило выпадение секреции СТГ у 60% детей до операции и у 100% после радикального хирургического лечения.

Однократное определение уровня СТГ в крови для диагностики соматотропной недостаточности не имеет диагностического значения вследствие эпизодического характера секреции СТГ и возможности получения крайне низких (нулевых) базальных значений даже у здоровых детей.

Современные методы диагностики соматотропной недостаточности основаны на исследовании суточной спонтанной секреции, определении концентрации ИФР-1 и ИФРСБ-3, экскреции СТГ с мочой и пика выброса СТГ на фоне стимуляции. Первый из данных методов требует наличия специальных насосных систем, позволяющих каждые 20 мин в течение суток получать пробы крови. Этот метод очень информативен, но не используется пока как рутинный метод в клинической практике. Второй метод весьма эффективен для скрининга перед проведением провокационных проб (при нормальном уровне ИФР-1 и ИФРСБ-3 вопрос о соматотропной недостаточности не стоит, при сниженных цифрах ИФР-1 необходимо подтверждение с провокационными пробами). Экскреция СТГ с мочой у здоровых детей значительно превышает таковую у пациентов с дефицитом гормона роста. Однако этот метод пока не стал рутинным.

Наиболее широко для диагностики используют провокационные пробы с инсулином, клофе-

¹ По материалам III Всероссийского съезда эндокринологов.

лином, L-ДОФА, аргинином, пиридостигмином. Тотальная недостаточность СТГ диагностируется в случае пика выброса менее 7 нг/мл, частичный дефицит СТГ — при пике выброса 7–10 нг/мл. Все пробы могут иметь серьезные побочные эффекты, проведение их — врачебная (не сестринская!) процедура.

Соматотропная недостаточность должна быть подтверждена как минимум двумя тестами. Абсолютны ли эти критерии? Конечно, нет. Ведь стимуляция — это искусственная ситуация, а в естественных условиях выброса СТГ может и не быть, несмотря на нормальный ответ на стимуляцию. Для одновременной оценки нескольких гипофизарных функций удобно проводить комбинированные тесты с различными гипоталамическими рилизинг-гормонами, в частности инсулин + тиролиберин + люлиберин + кортиколиберин. Весьма важны клинические показания к проведению стимуляционных проб: скорость роста менее 4 см/год; SDS роста (коэффициент стандартного отклонения от 50% перцентили роста здоровых детей) менее -2; задержка костного возраста более 2 лет.

Для лечения соматотропной недостаточности используют гормон роста человека. Начиная с 1958 г. во всех странах использовали препараты СТГ, полученные экстрактным путем из трупных гипофизов человека. В 1985 г. в ряде стран (США, Франция, Великобритания) у молодых людей, лечившихся в детстве экстрактными препаратами СТГ, были зарегистрированы случаи тяжелого заболевания ЦНС — болезни Крейцфельда—Якоба, вызванного медленно действующим вирусом. В связи с этим использование экстрактных препаратов гормона роста было официально запрещено. С 1985 г. для лечения детей с соматотропной недостаточностью используют исключительно генно-инженерные препараты гормона роста человека.

В настоящее время в России прошли клинические испытания и используются 4 препарата этого класса: "Хуматроп" фирмы "Eli Lilly" (США), "Сайзен" фирмы "Ages Serono" (Швейцария), "Генотропин" фирмы "Farmacia Apjohn" (США), "Нордитропин" фирмы "Novo Nordisk" (Дания).

Все эти препараты одинаковы по ростовому эффекту. Дети с соматотропной недостаточностью вырастают за 1-й год лечения в среднем на 10–12 см (от 6 до 20 см), в последующие годы лечения годовая прибавка в росте уменьшается, но, как правило, превышает среднюю скорость роста для данного возраста. При заместительной терапии побочных эффектов не отмечено. Оптимальный способ введения — подкожно ежедневно. Доза — 0,1 ЕД на 1 кг массы ежедневно. Лечение препаратом в такой дозе продолжают до достижения нормального предиктного (расчетного на основании роста родителей) роста. Заместительную терапию во взрослом состоянии необходимо продолжать для обеспечения хорошего качества жизни (нормальный тонус мышц, удовлетворительная сократимость миокарда, предупреждение остеопороза и т. д.). Однако окончательно дозы для взрослых не отработаны. В настоящее время апробируются различные дозировки: 0,05, 0,1 и 0,2 ЕД/кг в день. Фирмы "Novo Nordisk" и "Farmacia Apjohn" выпускают специальные шприц-ручки, делающие введение препарата более удобным.

У детей с пангипопитуитаризмом, помимо лечения гормоном роста, необходима заместительная терапия другими препаратами — L-тироксин, глюкокортикоидами, адиуретином SD. При дефиците гонадотропинов назначают половые стероиды, но не ранее, чем по достижении костного возраста у девочек 11 лет, у мальчиков 12 лет.

К настоящему времени имеются данные об эффективном лечении гормоном роста детей с внутриутробной задержкой роста, семейной низкорослостью, синдромами Шерешевского—Тернера, Прадера—Вилли, Сильвера—Рассела, анемией Фанкони, болезнью Иценко—Кушинга, гликогенозом, состоянием после трансплантации почки, скелетной дисплазией. Однако при этих состояниях еще только отрабатываются показания, противопоказания и схемы лечения, в то время как заместительная терапия при соматотропной недостаточности должна быть назначена обязательно.

Поступила 30.01.97

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Э. П. КАСАТКИНА, Д. Е. ШИЛИН, 1997

УДК 616.441-02:614.876]-053.2

Э. П. Касаткина, Д. Е. Шилин

РАДИАЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. ЛЕКЦИЯ 1. ЭФФЕКТ МАЛЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ И КОНЦЕПЦИЯ РИСКА ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОВЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

Российская медицинская академия последилового образования, Москва

Авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) 26 апреля 1986 г. по масштабам и совокупности последствий является самой крупной ядерной катастрофой современности, общенародным бедствием, затронувшим судьбы миллионов людей, проживающих на огромных территориях.

Чернобыльская катастрофа относится к числу глобальных в истории человеческой цивилизации. Общеизвестно, что она повлекла за собой разнообразные широкомасштабные социальные последствия и медицинские проблемы. Беспрецедентный характер атомной аварии прежде всего связан с облу-