к тиреоглобулину не выявлены ни у кого из обследованных.

Пальпаторное выявление зоба у студентов Архангельской медицинской академии составила 98,3% (у 79 из 82 обследованных). При сонографическом исследовании объем ЩЖ более 18 мл установлен только у 7 (8,5%) женщин, у мужчин увеличения объема ЩЖ более 25 мл не было.

Явные нарушения функционального состояния ЩЖ установлены у 15 человек, но так как мы не проводили функциональные пробы на стимуляцию, то можно предположить, что еще у некоторых студентов с зобом могут быть выявлены скрытые нарушения. Ни у кого из обследованных не обнаружены антитела к тиреоглобулину, что, однако, не свидетельствует об отсутствии аутоиммунной агрессии в ЩЖ. Так, в литературе последних лет есть данные о том, что сонография ЩЖ имеет наибольшее значение в диагностике АИТ и узловых форм зоба, особенно у пациентов с нормальной функцией ЩЖ [3,6,11]. Доказана также прямая зависимость между объемом ЩЖ и степенью ее деструкции со снижением гормональной активности этого органа [9]. По некоторым данным [9], сонография ЩЖ имеет такое же диагностическое значение, как и метод определения концентрации органоспецифических антител.

К сожалению, мы не имели возможности изучить влияние таких факторов, как экология, радиоактивное загрязнение, и не исследовали суточную экскрецию йода с мочой, хотя эти данные имеют большое значение в патогенезе заболеваний ЩЖ. Мы получили слабые положительные корреляции между объемом ЩЖ и курением (R = 0,203), а также между объемом ЩЖ и употреблением крепкого чая и кофе (R = 0,497). Не выявлено корреляций между уровнем гормонов (ТТГ, T_3, T_4) и объемом ЩЖ, а также между этими показателями и уровнем иммуноглобулинов.

Выводы

1. Среди студентов Архангельской медицинской академии распространенность диффузного зоба составила 8,5%, а узловой зоб диагностирован в 22% случаев.

2. Пальпаторно определяемый зоб, ранее называемый гиперплазией ЩЖ I—II степени, по объему ЩЖ не соответствует зобу, а следовательно, должен рассматриваться как вариант нормы при нормальной эхогенной структуре ЩЖ. Эти лица не нуждаются в лечебных мероприятиях и диспансерном наблюдении.

3. У 16% студентов, имеющих изменения ЩЖ (диффузный или узловой зоб), выявлены нарушения ее функционального состояния (гипертиреоз у 4% и гипотиреоз у 12%), причем гипертиреоз наблюдался при узловых формах зоба.

4. Высокий процент узлообразования у лиц молодого возраста свидетельствует об эндемии зоба в Архангельске и о необходимости тщательного изучения факторов риска этого заболевания, а также внедрения методов профилактики среди детей, подростков и лиц молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Герасимов Г. А., Путекунст Р. Р.* // Пробл. эндокринол. 1992. — № 6. — С. 26—27.
2. *Brander A., Vicinkoski P., Nickels J., Kiviiisaari L.* // Radiology. — 1989. — Vol. 173. — P. 507—510.
3. *Chandinc J. P., Topet V., Bourdoux P.* et al // Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 98. — P. 65—68.
4. *Ericsson U. B., Lindgarde F.* // J. intern. Med. — 1991. — Vol. 229. — P. 67—71.
5. *Grun R., Grzywotz R., Sodomann C. P., Kaffarnik H.* // Med. Klin. — 1992. — Bd 87. — S. 113—117.
6. *Hintze G., Windeler J., Baumert J.* et al. // Acta endocrinol. — 1991. — Vol. 124. — P. 12—18.
7. *Marcocci C., Kittli P., Cetanl F.* et al. // J. clin.Endocrinol. — 1990. — Vol. 122. — P. 391—395.
8. *Nordmeyer J., Shafen P., Heckmann T. A.* // Acta endocrinol. — 1990. — Vol. 122. — P. 391—395.
9. *Prummel M. F., Wiersinga W. M.* // J. Amer. med. Assoc. — 1993. — Vol. 269. — P. 479—482.
10. *Rieu M., Bekka S., Sambor B.* et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39. — P. 69—71.
11. *Shine P., Fels P., Edwards O. M., Weetman A. P.* // Lancet. — 1990. — Vol. 395. — P. 1261—1265.
12. *Tatjakova M., Nancinova D., Lander P.* et al. // Klin. Wochenschr. — 1990. — Bd 68. — S. 503—506.
13. *Varlv A. E., Hegedus L., Cjorup T., Hansen J. M.* // J. intern. Med. — 1991. — Vol. 229. — P. 159—161.

Поступила 04.07.95

T.A. Zykova, A.L. Fefilov, O.A. Tsyganova, N.A. Martyushova, O.N. Sukhanova, S.N. Zykova - SCREENING OF YOUNG SUBJECTS FOR GOITER: ROLE OF ULTRASONIC EXAMINATIONS

Summary. Eighty-two students in whom goiter was diagnosed by palpation were examined by ultrasonography. Assessment of the volume of the thyroid in these students revealed diffuse goiter in only 5.5% and nodular in 22% cases. Thyroid dysfunction was diagnosed in 16% subjects with diffuse or nodular goiter. Sonographic examination of the thyroid with assessment of its volume and echostructure helps more accurately diagnos goiter and plan therapeutic measures.

© КОЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.831.43-006.634-053.2-089.168

Н. А. Мазеркина, А. Н. Тюльпаков, С. К. Горелышев, В. А. Петеркова, А. А. Булатов, Г. П. Елизарова, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, С. С. Панкова

КРАНИОФАРИНГИОМА У ДЕТЕЙ: ФЕНОМЕН УСКОРЕННОГО РОСТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Институт нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко (дир. — акад. РАМН А. Н. Коновалов), Москва

Краниофарингиома (КФ) — наиболее распространенная опухоль гипоталамо-гипофизарной области мозга. Достижения нейрохирургии и нейрореаниматологии в последние годы сделали возможным успешное радикальное хирургическое лечение КФ (А. П. Ромоданов, 1980; В. А. Хилько, 1985; А. Н. Коновалов [2]). В связи с этим большой научный интерес представляют собой

эндокринные нарушения у данной группы пациентов, которые развиваются вследствие повреждения гипоталамо-гипофизарной области. Показано, что симптомы недостаточности тропных гормонов гипофиза наблюдаются как до, так и после операции [3], причем первой, как правило, выпадает соматотропная функция.

Несмотря на выраженную соматотропную недостаточность, у части детей после операции отмечаются нормальные или даже ускоренные темпы роста (часто в сочетании с ожирением) [4,5,14, 18,19]. В отдельных зарубежных публикациях была предпринята попытка объяснить это гиперпролактинемией, гиперинсулинизмом [4, 5,18,19], а также сохранной биологической активностью инсулиноподобных факторов роста (ИФР-1) [4,5,18], однако небольшое число наблюдений не позволило сделать какие-либо выводы о механизме этого явления. Нами предпринята попытка изучить влияние эндокринных факторов на показатели роста у детей с данной патологией.

Материалы и методы

В детском отделении ЭНЦ РАМН обследовано 32 больных КФ. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа — 16 детей, которым не производилось тотальное удаление опухоли, 2-я группа — 16 детей, подвергшихся радикальному хирургическому лечению, срок после операции составил 3,68 ± 3,36 года (0,46—10,78 года). Средний возраст больных был 11,1 ± 3,6 года (3,6—18,9 года), мальчиков было 18, девочек — 14. Диагноз КФ ставился на основании данных клинического и радиологического исследований и после операции подтвержден гистологически. У 15 детей первыми симптомами были ликвородинамические нарушения (головная боль, рвота, нарушения сознания), у 8 заболевание началось с хиазмального синдрома (снижение остроты зрения, признаки атрофии зрительных нервов на глазном дне, сужение полей зрения), у 5 — со снижения темпов роста и у 4 детей первыми симптомами были жажда и полиурия. На компьютерных томограммах у больных отмечались петрификаты, единичные или множественные кисты, солидные образования, признаки повышенного внутричерепного давления (расширение внутрижелудочковой системы, наличие перивентрикулярного отека). Пяти пациентам до радикальной операции с декомпрессионной целью проводилась вентрикулоперитонеостомия, 3 — пункция кисты КФ с последующим отсасыванием содержимого с помощью системы Омайя. Трос больных после операции подвергались лучевой терапии в дозах 42, 44 и 50 Гр. Все пациенты с гипопитуитаризмом получали адекватную заместительную терапию. Рост и скорость роста оценивали с помощью перцентильных таблиц и выражали в виде коэффициента стандартного отклонения — SDS (метод Tanner and Whitehouse). Избыток массы тела оценивался по разнице между фактической массой и идеальной для данного роста и выражался в процентах по отношению к идеальной массе. Для статистического анализа применялся также ИМТ (индекс массы тела) (ИМТ-масса/рост^2, кг/м^2). Соматотропная функция гипофиза оценивалась с помощью стимуляционных проб с клофелином (0,15 мг на 1 м^2 поверхности тела per os) и аналогом роста — рилизинг — гормоном (ГР-РГ—Groliberin, Kabi Pharmacia, 1 мкг на 1 кг массы тела внутривенно). Недостаточность ГР диагностировалась при максимальном выбросе ГР на фоне пробы с клофелином менее 7 нг/мл. Секреция инсулина оценивалась с помощью стандартного глюкозотолерантного теста (СГТТ) с измерением уровня инсулина и глюкозы в сыворотке крови до и после (на 30, 60, 90 и 120-й минутах) пероральной нагрузки глюкозой (1,75 г на 1 кг массы тела, не более 75 г). Гормональные исследования проводились с помощью радиоиммунологического анализа. Для оценки секреции ГР и инсулина на фоне стимуляционных проб рассчитывалась площадь под кривой (ППК), а также применялся показатель средневзвешенной концентрации (СВК) в условиях пробы (СВК = ППК/время пробы). Данные представлены в виде средних ± стандартное отклонение ($M \pm SD$). Статистический анализ проводился с помощью программы Systat for Windows.

Результаты и их обсуждение

Данные обследования больных по группам представлены в табл. 1

Средняя величина SDS роста в 1-й группе составила −2,04 ± 1,4 (от −4,4 до +0,4), во 2-й группе — −1,27 ± 1,3 (от −3,4 до +0,6). Хотя различия между группами не являются достоверными ($p = 0,16$, $U = 73,0$), значения SDS роста во 2-й группе ближе к нормальным, чем в 1-й группе.

Скорость роста. Скорость роста до операции была изучена только у 12 детей из всех обследованных и варьировала от 1 до 5 см/год (3,0 ± 1,8 см/год). Во 2-й группе отмечались более высокие темпы роста — от 0,1 до 12,0 см/год (5,0 ± 3,0 см/год).

Масса тела. В 1-й группе только у 1 девочки из 16 обследованных наблюдалось ожирение (избыточная масса 42%), во 2-й группе ожирением страдали 10 детей из 16 (избыток массы от 30 до 71%), причем у всех десяти нарастание массы тела отмечалось в первые годы после операции (прибавка в массе до 16 кг в год). ИМТ во 2-й группе был достоверно выше, чем в 1-й ($p = 0,04$, $U = 58,0$).

Соматотропная функция. В ответ на стимуляцию клофелином уровень ГР в сыворотке крови повышался незначительно в обеих группах (рис. 1, *а*): максимальный выброс отмечался на 60—120-й минуте пробы и колебался в 1-й группе от 0,1 до 4,3 нг/мл (1,1±1,1 нг/мл), а во 2-й группе — от 0,1 до 4,8 нг/мл (0,6 ± 1,2 нг/мл. При сопоставлении максимальных концентраций ГР в условиях пробы с клофелином достоверных различий выявлено не было ($p = 0,10$, $U = 92,0$). ППК для ГР в условиях проб с клофелином в 1-й группе составила 107,5 ± 104,5 нг/(мл·.мин), во 2-й группе 50,3 ± 68,9 нг/(мл·.мин) ($p = 0,24$, $U = 107,0$). Как видно на рис. 1, в обеих группах у всех пациентов отмечалась соматотропная недостаточность (выброс ГР менее 7 нг/мл). Результаты стимуляционной пробы с ГР-РГ представлены на рис. 1, *б*. Пиковый уровень ГР отмечался на 45-й минуте пробы, между двумя группами наблюда-

Таблица 1

Показатели физического развития и данные гормональных исследований у детей 1-й и 2-й групп

Группа	Рост, SDS	ИМТ, кг/м^2	ППК клоф., нг/(мл · мин)	СВК клоф., нг/(мл · мин)	ППК ГР-РГ, нг/мл	СКВ ГР-РГ, нг/мл	ППК инс., мЕД/(л · мин)	Пролактин мЕД/л
1-я	- 2,04 ± 1,4	16,9 ± 2,8	107,5 ± 104,5	0,84 ± 0,84	466,5 ± 225,9	4,8 ± 2,6	3016,0 ± 4288,8	688,8 ± 588,0
2-я	- 1,27 ± 1,3	21,5 ± 7,2	50,3 ± 68,9	0,43 ± 0,62	164,4 ± 316,8	2,63 ± 4,43	5378 ± 4511,2	567,5 ± 386,2

Примечание. ППК клоф. — суммарная площадь под кривой выброса ГР на пробе с клофелином, ППК ГР-РГ — суммарная площадь под кривой выброса ГР на пробе с ГР-РГ, ППК инс. — суммарная площадь под кривой выброса иммунореактивного инсулина при пероральной нагрузке глюкозой, СВК — средневзвешенная концентрация ГР на пробах.

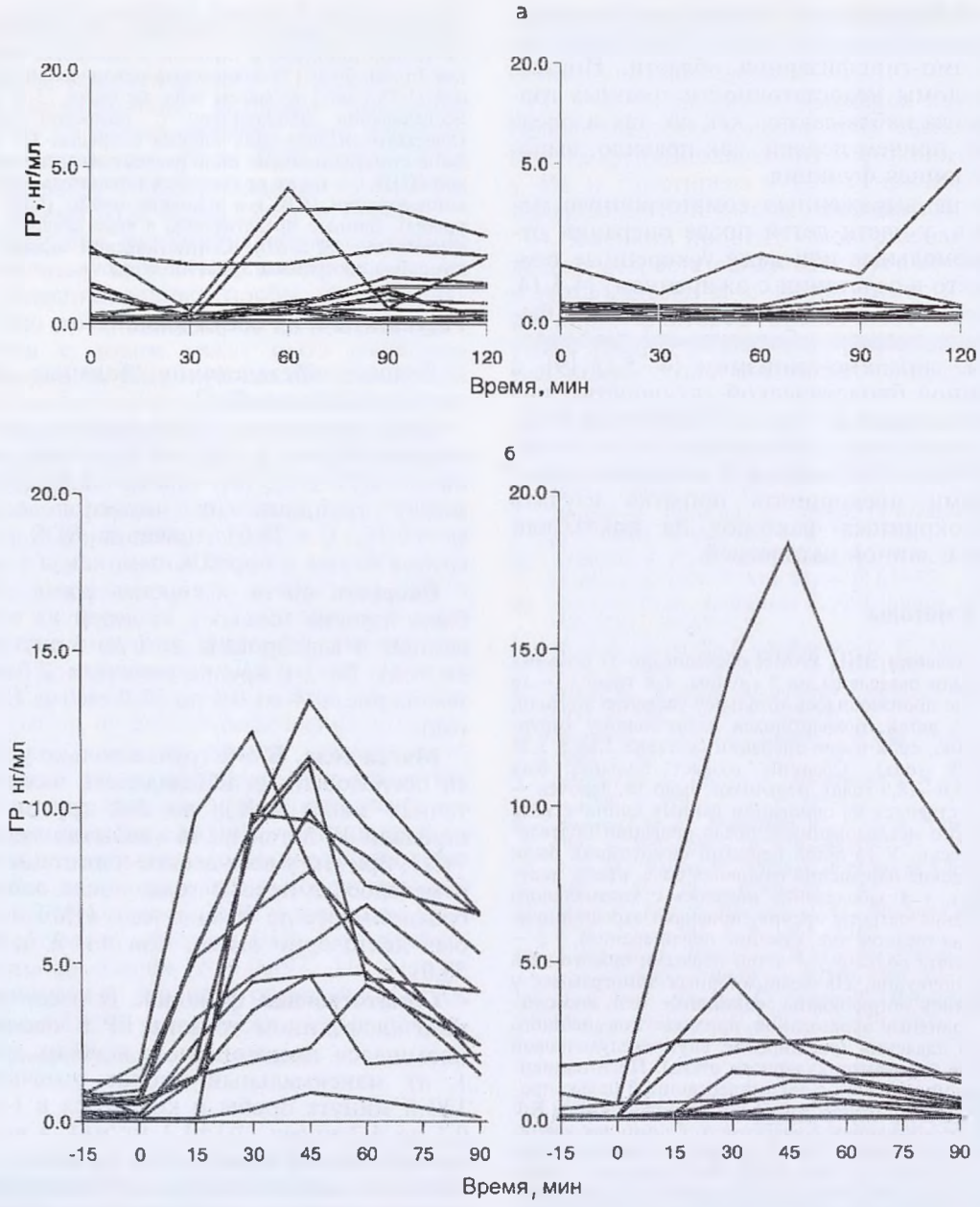

Рис. 1. Выброс ГР в условиях пробы с клофелином (*а*) и с ГР-РГ (*б*).

Здесь и на рис. 2 слева — 1-я группа, справа — 2-я группа.

лись существенные различия: в 1-й группе максимальный уровень ГР в сыворотке крови при стимуляции ГР-РГ был достоверно выше ($p = 0{,}003$, $U = 124{,}0$) и варьировал от 0,9 до 13,4 нг/мл (7,5 ± 3,9 нг/мл), а во 2-й группе — от 0,1 до 18,4 нг/мл (2,5 ± 5,1 нг/мл). На рис. 1 видно, что только у больного, подвергшегося радикальному хирургическому лечению, сохранялась реакция гипофиза на стимуляцию ГР-РГ, а у остальных максимальный уровень ГР был менее 2,5 нг/мл. При сравнении ППК для ГР на фоне пробы с ГР-РГ выявлено, что в 1-й группе этот показатель был достоверно выше ($p = 0{,}006$, $U = 94{,}0$), чем во 2-й группе (см. табл. 1). Внутри каждой группы выброс ГР в ответ на стимуляцию ГР-РГ был выше, чем после стимуляции клофелином. В 1-й группе СВК ГР в условиях проб с клофелином составила 0,84 ± 0,84 нг/мл, на фоне пробы с ГР-РГ — 4,8 ± 2,6 нг/мл ($p = 0{,}012$, $Z = 2{,}5$), во 2-й группе — 0,43 ± 0,62 и 2,63 ± 4,43 нг/мл соответственно ($p = 0{,}07$, $Z = 1{,}83$). При сравнении уровня сывороточного пролактина достоверных различий не выявлено: в 1-й группе он составил 688,8 ± 588,0 мЕД/л, во 2-й группе — 567,5 ± 386,2 мЕД/л ($p = 0{,}982$, $U = 98{,}0$).

Большой интерес вызывают данные о секреции инсулина в условиях СГТТ. На рис. 2 представлены ППК для инсулина на фоне СГТТ, подсчитанные индивидуально у каждого больного по группам. В 1-й группе у всех детей, кроме 1 девочки, отмечался нормальный базальный уровень инсулина, составивший в среднем 6,6 ± 7,1 мЕД/л (2,2—32,0 мЕД/л), и умеренное повышение его в ответ на нагрузку глюкозой. ППК для инсулина составила 3016,0 ± 4288,8 мЕД/(л · мин) — 327—18 690 мЕД/(л · мин). Такой значительный раз-

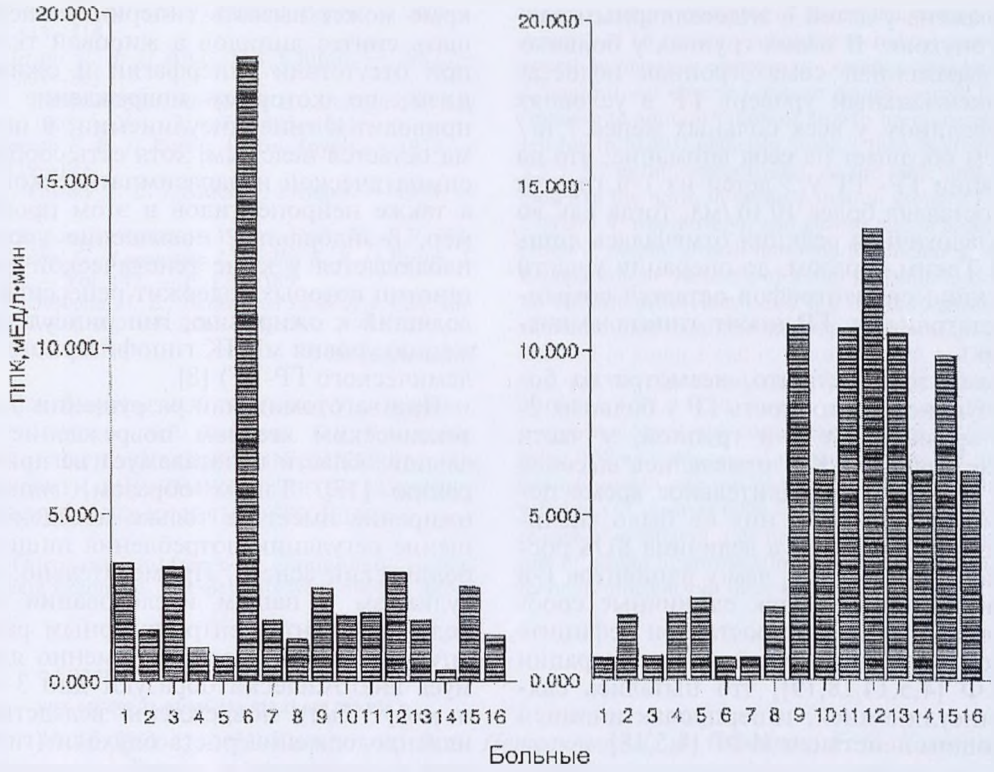

Рис. 2. Индивидуальные показатели ППК для инсулина при СГТТ.

брос в крайних значениях обусловлен тем, что у одной неоперированной больной отмечалась очень высокая стимулированная секреция инсулина (до 200 мЕД/л) при высоком базальном уровне (32 мЕД/л). Во 2-й группе можно видеть два типа реакции на нагрузку глюкозой. У 8 больных ответ был нормальным или сниженным (плоская инсулиновая кривая, уровень инсулина по сравнению с базальным практически не увеличивается). При этом ППК для инсулина составила 1434,8 ± 800,3 мЕД/(л · .мин) — 670,5 — 2497,5 мЕД/(л · .мин). У остальных 8 детей, напротив, наблюдалась выраженная гиперинсулинемия, ППК для инсулина — 9322,9 ± 2722,6 мЕД/(л · мин) (6297,0—13 717,5 мЕД/(л · мин); ($p = 0,001$, $U = 1,0$).

Примечательно,что гиперинсулинемия не сопровождалась гипогликемией ни клинически, ни лабораторно, а у 2 детей наряду с гиперинсулинемией отмечалась гипергликемия (8,0 и 7,2 ммоль/л).

В табл. 2 представлены показатели физического развития и данные гормональных исследований у оперированных детей. Больные разделены на 2 подгруппы: 2А — дети, у которых в условиях СГТТ выброс инсулина был в пределах нормы или снижен, 2Б — пациенты, у которых при проведении СГТТ отмечался гиперинсулинизм. Из табл. 2 видно, что в подгруппе 2А SDS роста значительно ниже, чем в подгруппе 2Б, и только у 2 детей отмечались высокие темпы роста (7 см/год), из них у 1 мальчика сохранялся выброс СТГ в ответ на стимуляцию СТГ-РГ. В нашем исследовании у всех детей с гиперинсулинизмом (подгруппа 2Б) отмечался нормальный рост (SDS > −2,0) и высокие темпы роста после операции 7,0 ± 2,7 см/год (от 4,4—12,0 см/год), в то время как в подгруппе 2А темпы роста составляли 2,9 ± 2,0 см/год (0,1—5,8 см/год). У 6 из 8 больных подгруппы 2Б также отмечались быстрая прибавка в массе после операции и выраженное ожирение (избыточная масса более 30%). ИМТ в подгруппе 2Б был достоверно выше, чем в подгруппе 2А ($p = 0,01$), тогда как в подгруппе 2А ожирением не страдал ни один пациент. Коэффициент корреляции между ППК для инсулина и SDS роста составил 0,58, а между ППК для инсулина и ИМТ — 0,61. Анализ локализации опухоли показал, что в подгруппе 2А у 5 пациентов отмечалось эндоселлярное расположение опухоли, у 2 — интравентрикулярное и у 1 — стебельное; в подгруппе 2Б у 7 детей КФ располагалась интравентрикулярно и у 1 — в стебле гипофиза.

Задержка роста часто является одним из первых симптомов КФ, в нашем наблюдении она была

Таблица 2

Показатели физического развития и данные гормональных исследований у оперированных детей

Подгруппа	Средний возраст, годы	Рост, SDS	Темпы роста после операции, см/год	ИМТ, кг/м^2	ППК инс., мЕД/(л · мин)	Пролактин, мЕД/л
А	10,9 ± 3,4	-1,9 ± 1,3	2,9 ± 2,0	15,9 ± 3,4	1343,3 ± 800,3	593,0 ± 439,2
Б	13,2 ± 4,0	-0,3 ± 1,1	7,0 ± 2,7	24,7 ± 7,5	10214,3 ± 2722,6	452,7 ± 363,6

наиболее выражена у детей с эндоселлярным расположением опухоли. В обеих группах у больных отмечалась выраженная соматотропная недостаточность (максимальный уровень ГР в условиях пробы с клофелином у всех больных менее 7 нг/мл), между тем обращает на себя внимание, что на фоне стимуляции ГР- РГ у 5 детей из 1-й группы уровень ГР составлял более 10 нг/мл, тогда как во 2-й группе аналогичная реакция отмечалась лишь у 1 больного. Таким образом, до операции у части больных функция соматотрофов остается сохранной, и недостаточность ГР носит гипоталамический характер.

Примечателен тот факт, что, несмотря на более выраженную недостаточность ГР у больных 2-й группы в сравнении с 1-й группой, у части больных после удаления КФ отмечались высокие темпы роста, и даже через длительное время после операции (до 9,5 лет) у них не было значительного отставания в росте, а величина SDS роста была ближе к нормальной, чем у пациентов 1-й группы. В литературе имеются единичные сообщения о нормальных темпах роста при дефиците ГР, наблюдаемых у части детей после операции по поводу КФ [4,5,14,18,19], что пытались связать с гиперинсулинемией, гиперпролактинемией и стимулирующим действием ИФР [4,5,18].

В нашем исследовании нормальные темпы роста отмечались у всех 8 детей с гиперинсулинизмом — ППК для инсулина более 6000 мЕД/(л · мин) — и лишь у 2 из 8 оперированных больных с нормальным выбросом инсулина при СГТТ. Гиперинсулинизм в подавляющем большинстве случаев наблюдался у больных с интравентрикулярной локализацией КФ, в то время как так называемый "плоский" тип инсулиновой кривой — ППК для инсулина 327,0 — 744,0 мЕД/(л · мин) — выявлялся у детей с эндоселлярным расположением опухоли и выраженной задержкой роста (из них 2 неоперированные и 4 — оперированные больные).

Ростстимулирующее действие инсулина может реализоваться различными путями. Показано, что он стимулирует синтез ДНК и РНК в хряще гипофизэктомированных крыс и синтез ДНК в культуре фибробластов [16], в высоких концентрациях может усиливать синтез соматомедина в перфузированной печени гипофизэктомированных крыс [7] или из-за структурного сходства взаимодействовать с рецепторами соматомедина [20]. Существует также гипотеза, что инсулин стимулирует синтез пептида, ускоряющего переход клетки из одной фазы митотического цикла в другую. С. А. Conover и соавт. [6], исследуя влияние инсулина на уровень белка, связывающего ИФР-1 в крови здоровых лиц и больных ожирением, выдвинули предположение о том, что гиперинсулинемия может повышать биоактивность ИФР-1 в крови за счет снижения синтеза ИФР-связывающего белка-1 в печени.

Известно, что повреждение вентромедиального ядра гипоталамуса у экспериментальных животных вызывает стойкую гиперинсулинемию, а впоследствии гиперфагию и ожирение [9,10]. Имеются сообщения о том, что гиперинсулинемия развивается в первые часы или сутки после повреждения гипоталамуса, не являясь следствием ожирения, и разрушение вентромедиальных ядер у крыс может вызвать гиперинсулинемию и повышать синтез липидов в жировой ткани [13] даже при отсутствии гиперфагии и ожирения. Механизм, по которому повреждение гипоталамуса приводит к гиперинсулинемии, в настоящее время остается неясным, хотя есть сообщения о роли симпатической и парасимпатической систем [17], а также нейропептидов в этом процессе (например, β-эндорфина, повышение уровня которого наблюдается у крыс генетической линии Zucker, генотип которых содержит рецессивный ген, приводящий к ожирению, гиперинсулинемии и снижению уровня мРНК гипофизарного ГР и гипоталамического ГР-РГ) [8].

При ваготомии или разрушении β-клеток цитотоксическим агентом повреждение вентромедиальной области гипоталамуса не приводит к ожирению [17]. Таким образом, гипоталамическое ожирение имеет не только поведенческий (нарушение регуляции потребления пищи), но и метаболический аспект. Примечательно, что гиперинсулинизм в нашем исследовании развивался у больных с интравентрикулярным расположением опухоли, а, как известно, именно ядра гипоталамуса анатомически образуют дно 3-го желудочка и могут быть повреждены вследствие операции или продолжения роста опухоли (гиперинсулинемия и ожирение у одной неоперированной девочки в нашем исследовании).

Выводы

1. При КФ отмечается недостаточность ГР как до, так и после операции, причем до операции у части детей она носит гипоталамический характер, что может быть дифференцировано путем проведения пробы с ГР-РГ.
2. Несмотря на выраженную недостаточность ГР, часть детей после операции имеют нормальные или ускоренные темпы роста.
3. У ряда оперированных больных отмечается гиперинсулинизм в сочетании с ожирением.
4. С высокой долей вероятности можно говорить о ключевой роли гиперинсулинизма в феномене ускоренного роста у больных с соматотропной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вилтон П., Прайс Д. А.* // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 2. С. 82—85.
2. *Коновалов А. Н., Горелышев С. К.* // Вопр. нейрохир. — 1988. — № 2. — С. 6—12.
3. *Barreca T., Perria C.* et al. // Acta neurochir. (Wien). — 1984. — Vol. 71. — P. 263—272.
4. *Blethen S. L., Weldon V. V.* // Amer. J. med. Sci. — 1986. — Vol. 292, № 1. — P. 21—24.
5. *Bucher H., Zapf G.* et al. // New Engl. J. Med. — 1983. Vol. 309. — P. 1142—1146.
6. *Conover C. A., Lec P. D.* et al. // J. clin. Endocr. — 1992. — Vol. 74, N 6. — P. 1355—1360.
7. *Daughaday W. H., Phillips L. S., Muller M. C.* // Endocrinology. — 1976. — Vol. 98. — P. 1214—1219.
8. *Finkelstein J. A., Ahmed I.* et al. // UCLA Winter Brain Conference: Abstracts. — 1991. —
9. *Frohman L. A., Bernardis L. L.* // Endocrinology. — 1968. — Vol. 82. — P. 1125—1132.
10. *Jeanrenaud B.* // Metabolism. — 1978. — Vol. 27. — P. 1881—1891.
11. *Landolt A. M.* // Neurosurgery. — 1991. — Vol. 28, N 3. — P. 410—415.
12. *Lee Y. G., Backeljauw P. F.* et al. // Clin. Pediat. — 1992. — Vol. 31, N 4. — P. 234—236.

13. *Lowell B. B., Wade G. N.* et al. // Physiol. Behav. — 1980. — Vol. 25. — P. 113—116.
14. *Lyen K. R., Grant D. B.* // Arch. Dis. Childh. — 1982. — Vol. 57. — P. 837—841.
15. *Merimee T. J., Rabinowitz D., Rimoin D. L., McKusick V. A.*// Metabolism. — 1968. — Vol. 17. — P. 1005—1011.
16. *Morell B., Froesch E. R.* // Europ. J. clin. Invest. — 1973. — Vol. 3. — P. 119—123.
17. *Opsahl C. A., Powley T. L.* //Amer. J. Physiol. — 1974. — Vol. 236. — P. 34.
18. *Sorva R.* // Acta paediat. scand. — 1988. — Vol. 77. — P. 587.
19. *Stalinke N., Grubel G., Lagenstein I., Willig R. P.* // Europ. J. Pediat. — 1984. — Vol. 142. — P. 179—185.
20. *Van Wyk J. S., Svoboda M. E., Underwood L. E.* // J. clin. Endocr. — 1980. — Vol. 50. — P. 206—209.

Поступила 10.02.95

N.A. Mazerkina, A.N. Tyulpakov, S.K. Gorelyshev, V.A. Peterkova, A.A. Bulatov, G.P. Yelizarova, N.P. Goncharov, G.S. Kolesnikova, S.S. Pankova - CRANIOPHARYNGIOMA IN CHILDREN: ACCELERATED GROWTH PHENOMENON AFTER SURGERY FOR SOMATOTROPIC HORMONE INSUFFICIENCY

Summary. Thirty-two children with craniopharyngiomas aged 3.6 to 18.9 were examined. The patients were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 16 children treated conservatively and group 2 of 16 children subjected to radical surgery. No release of growth hormone in response to clonidine stimulation (no more than 4.5 ng/ml) was observed in both groups; growth hormone release in response to administration of growth hormone releasing factor was reliably ($p=0.003$) higher in group 1 than in group 2 (7.5 ± 3.9 and 2.5 ± 5.1 ng/ml, respectively). At the same time, growth SDS was closer to the norm in group 2 than in group 1 (-1.27 ± 1.3 and -2.04 ± 1.4, respectively), and growth rate in 8 out of 12 children in group 2, despite growth hormone insufficiency, was 6-12 cm/year. Comparison of the levels of serum prolactin in both groups showed no reliable differences, and the standard glucose tolerance test showed a high basal and stimulated level of insulin secretion in 8 children in group 2 and in 1 girl in group 1. The total area under the curve representing insulin secretion (ACins) was 3016.0 ± 4288.8 IU/l · min in group 1 and 5378.8 ± 4511.2 IU/l · min in group 2, the correlation between ACins and growth SDS being 0.58 and between ACins and body weight index 0.61. Normal or high growth rate was observed in all the children with hyperinsulinism (ACins over 6000 IU/l · min) and in 2 with normal insulin release after surgery, this permitting a conclusion on the principal role of insulin in growth stimulation in the presence of growth hormone insufficiency in these children.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-007.21-02:616.433-053.2]-085.357-036.8

И. И. Дедов, А. Н. Тюльпаков, В. А. Петеркова, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА НОРДИТРОПИНА ПРИ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Несмотря на то что еще в начале текущего столетия было известно о существовании гипофизарного гормона, регулирующего рост [2], эффективное лечение соматотропной недостаточности стало реальностью лишь в последние годы. Человеческий гормон роста (ЧГР), полученный путем экстракции из трупных гипофизов, был впервые использован в клинической практике в 1958 г. [10]. Хотя некоторые зарубежные аналоги отечественного соматотропина давали достаточно выраженный ростстимулирующий эффект [7, 9], нативные ЧГР в связи с ограниченными возможностями их изготовления были доступны лишь небольшой части больных гипофизарным нанизмом. Кроме того, применение препаратов, экстрагированных из гипофизарной ткани, было сопряжено с риском инфицирования возбудителем болезни Крейтцфельда—Якоба, неизлечимого нейродегенеративного заболевания [8]. Синтез ЧГР методом генной инженерии [3] открыл новую эру в лечении низкорослости. Эффективность, безопасность и неограниченная доступность рекомбинантных аналогов ЧГР позволяют не только с успехом проводить непрерывную заместительную терапию при соматотропной недостаточности [1, 5], но и добиваться улучшения ростового прогноза при некоторых других формах низкорослости [6, 12].

В настоящем исследовании были оценены эффективность и безопасность рекомбинантного ЧГР нордитропина, использованного нами при лечении детей с соматотропной недостаточностью.

Материалы и методы

В исследование было включено 23 ребенка (8 девочек, 15 мальчиков) в возрасте 6,3—17,5 года (среднее $\pm SD$ — $12,3 \pm 2,96$ года). Для включения в исследование использовали следующие критерии:

— возраст старше 3 лет;
— наличие документированных данных о скорости роста за последние 6 мес или более;
— скорость роста ниже 25-й перцентили для возраста;
— костный возраст менее 12 лет для девочек и 13 лет для мальчиков;
— уровень гормона роста (ГР) в крови на стимуляционных пробах ниже 7 нг/мл;
— согласие ребенка (родителей).

Противопоказаниями к исследованию являлись следующие состояния:

— наличие хронического заболевания, которое может повлиять на рост (заболевания почек, печени, синдром нарушенного всасывания, врожденный порок сердца, хондродисплазия и т. д.);
— признаки активного опухолевого процесса;
— хромосомные нарушения;
— сахарный диабет;
— сопутствующая лекарственная терапия, которая влияет на лечение ГР, например анаболические стероиды;
— наступление полового созревания;
— лечение ГР в течение последних 6 мес.

У 19 больных недостаточность ГР была идиопатической, у 3 причиной заболевания была краниофарингиома. У одного из этих детей в январе 1989 г. произведено хирургическое лечение, и в дальнейшем признаков рецидива заболевания не выявлено. У 2 других детей по данным динамического наблюдения признаков роста опухоли не отмечено и лечение не проводилось (табл. 1).

У 6 из 23 детей недостаточность ГР носила изолированный характер, у 17 больных она сочеталась с вторичным гипотиреозом. У 2 детей имела место также недостаточность нейрогипофиза (несахарный диабет). Во всех случаях проводилась адекватная заместительная гормональная терапия соответственно L-тироксином (50—100 мкг/сут) и адиуретином (1—2 капли в сутки).

Уровень ГР в сыворотке крови определяли с помощью радиоиммунологического анализа. В качестве дополнительного