

Курбаниязова М.З.,
Маматкулова З. У.,
Каримова Н.А.

СТРАТЕГИЯ ВЕДЕНИЯ ДЕВОЧЕК С СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета (зав. - проф. Нег- маджанов Б.Б.)
СамМИ (ректор - проф. Шамсиев А.М.)

Вопросы здоровья женщин и девочек и сохранения здоровья семьи остаются в центре внимания государства и правительства Республики Узбекистан, о чём свидетельствует ряд принятых за последние годы постановлений (Постановление кабинета Министров № 46, 2000 - «За здоровое поколение», № 68, 2001 - «Мать и ребёнок», № 32, 2002 - «О дополнительных мерах по укреплению здоровья женщин и подрастающего поколения», № 242, 2002 - «О мерах по реализации приоритетных направлений медицинской культуры в семье, укреплению здоровья женщин, рождению и воспитанию здорового поколения», Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-1096, 2009 - «О дополнительных мерах по охране здоровья матери и ребёнка, формирование здорового поколения»).

По современным представлениям зрелость репродуктивной системы - это, прежде всего, зрелость её нейроэндокринного звена (Styne 1979, Sizonenko 1978). Эта зрелость проявляется в достижении параметров взрослого организма аппаратом гипоталамического контроля, который определяет выброс гонадотропинов, стимулирующих гонады. Формирование механизмов положительной и отрицательной обратной связи обеспечивает ингибирующее действие половых гормонов на выброс гонадотропинов и достижение системой цикличности функционирования на разных её уровнях. Grumbach, Grave, Mauger (1974), признавая участие гипоталамо-гипофизарных взаимодействий в процессе становления репродуктивной системы, отводят определяющую роль зрелости механизмов обратной связи между уровнем стероидов и секрецией гонадотропинов, а также изменению чувствительности гонадотрофов гипофиза к действию люлиберина.

Durhame и соавт. (1976); Apter и соавт. (1977) считают, что гипофиз и гонады полностью способны функционировать в «зрелой» форме сразу после рождения и для инициации этого процесса необходим лишь гипоталамический сигнал ГТ-РГ-нейронов.

Тяжелые соматические и эндокринные заболевания, возникающие в детском и подростковом периодах, могут тормозить половое развитие. Немаловажное влияние на состояние репродуктивной функции в течение пубертатного периода оказывают чрезмерные физические и психические нагрузки, режим питания, факторы внешней среды, а также генетические факторы. Начало физиологического пубертата имеет довольно широкие возрастные

пределы. У 95% здоровых девочек вторичные половые признаки начинают появляться с 8,5—13 лет. Начальным проявлением полового созревания у 85% девочек является рост грудных желез (телархе), у 15% начинают расти волосы на лобке. Первая менструация (менархе) обычно происходит спустя 18—24 мес после начала роста грудных желез (средний возраст — 12,8 лет, колебания от 10 до 16 лет). Средний возраст менархе, по данным различных авторов, колеблется от 12,4 до 13,3 года и, несмотря на региональные особенности, везде претерпевает изменения (Мусабекова М.Н., 1981; Богданова Е.А., 1982, Плехова Е.И., 1985). Средний возраст начала менструаций у девочек в США - 12 лет. В течение первых 1- 2 лет после менархе циклы могут быть ановуляторными. Интенсивный рост тела у девочек (ростовой скачок около 25 см) начинается рано, параллельно с увеличением молочных желез, и заканчивается с наступлением менархе.

Таким образом, половое созревание представляет собой одну из стадий процесса, конечным результатом которого является половая зрелость и готовность организма женщины к рождению здорового ребенка. Именно поэтому своевременное выявление различных нарушений полового созревания в периоде пубертата, адекватное их лечение и реабилитация позволят не только снизить гинекологическую заболеваемость девушек, но и будут способствовать сохранению репродуктивного здоровья будущей женщины-матери.

Из истории! о людях имеющих низкий рост упоминалось ещё в древности, о чём свидетельствуют исторические данные. Упоминается о карликах и в легендах о Геракле, Геродот рассказывал о людях маленького роста. Француз Анри Лот, досконально изучивший знаменитые наскальные петроглифы Тассили (Сахара), утверждал, что среди изображений очень часто встречаются рисунки людей карликового роста с круглыми непропорционально большими головами (по его мнению, они сделаны около 8-10 тысяч лет назад). Многие историки упоминают карликов в своих работах. Например, Плиний сообщает, что Юлия, племянница Августа, имела карлика, рост которого равнялся 2 фт. и 1 дюйм: Варрон упоминает о двух римских всадниках, бывших ростом не более 2 локтей. С древности же вошло в обычай держать карлика для забавы при дворах государей и вельмож; от римских императоров эта мода перешла в Византию, а затем и ко дворах Западной Европы. Карл V имел карлика-литовца, который получил даже приз на турнире в Брюсселе. В 1545 г. Екатерина Медичи собрала у себя несколько

карликов обоего пола и пробовала соединять их браком. Петр I устроил свадьбу своего любимца - карлика, Ефима Волкова, на которую было собрано 72 маленьких гостя. Карлики играли также видную роль при дворе Анны Иоанновны и были даже при Екатерине II. (Симонов В. А. 2009). Наиболее частое упоминание об этих особых людях появляется в литературе конца XVII - начала XVIII века, в книгах об этой эпохе, а также документах XVIII столетия. Карликовый рост является, несомненно, патологическим, и причины его могут быть различны, обыкновенно рождены от здоровых родителей, некоторые из них сохраняют нормальную работоспособность, нередко устраивались браки между карликами, но ни один из них (этих браков) не дал потомство, что является лишним подтверждением патологического характера данного явления. Также есть данные о наступившей беременности у женщины с карликовым ростом, как их называли в простонародье, но исход этих беременностей заканчивался летально для женщин при родоразрешении (Белозерова Д.И. 2000).

Соматотропная недостаточность. Задержка роста у детей — распространенная и социально значимая проблема, которая в 92% случаев не связана с эндокринной патологией, лишь у одного из 1000 пациентов она бывает вызвана дефицитом гормона роста (ГР). Проблема актуальна потому, что независимо от варианта задержки роста психика ребенка, его самооценка и последующая социальная адаптация страдают одинаково. А поскольку большинство выявляемых форм задержки роста не требуют терапии гормоном роста, важна их своевременная диагностика (Печерица О.Г. 2008).

Наиболее тяжелой эндокринной формой задержки роста является соматотропная недостаточность, которая обусловлена снижением синтеза гормона роста, нарушением периферической чувствительности рецепторов к нему или выработкой биологически неактивного ГР (Печерица О.Г., 2009). Частота соматотропной недостаточности составляет от 1:15000 до 1:10000 (Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. 1998). Гипофизарный нанизм проявляется резким отставанием в росте и физическом развитии. К людям карликового роста относят мужчин, имеющих рост ниже 130 см, и женщин - ниже 120 см. Наименьший описанный рост карлика составил 38 см. Дети с классической соматотропной недостаточностью чаще рождаются с нормальной массой и длиной тела, и начинают заметно отставать в развитии с 2-4-летнего возраста. Для детей с органическим генезом дефицита гормона роста характерны более поздние сроки проявления дефицита роста, после 5-6-летнего возраста. Ключевыми признаками дефицита ГР являются значительное отставание в росте (более 2-х

стандартных отклонений), низкие темпы роста (менее 4 см в год), выраженное отставание "костного" возраста, то есть величина отношения "костного" возраста к хронологическому (КВ/ХВ) составляет менее 0,9 (Касаткина Э.П. 2007, Смирнов В.В., Горбунов Г.Е 2008).

При идиопатическом гипофизарном нанизме на фоне отставания в росте отмечаются нормальные пропорции тела ребенка. У нелеченных взрослых отмечаются детские пропорции тела. Черты лица мелкие («кукольное лицо»), переносица западает. Кожа бледная, с желтоватым оттенком, сухая, иногда наблюдаются цианоз, мраморность кожи. У нелеченных больных рано появляются «старообразность», истончение и морщинистость кожи (геродерма). что связано с недостаточностью анаболического действия гормона роста и замедленной сменой клеточных поколений. Распределение подкожной жировой клетчатки колеблется от истощения до ожирения с преимущественно верхним, или «кушингоидным» (висцеральным) отложением. Волосы могут быть как нормальными, так и сухими, тонкими, ломкими. Вторичное оволосение чаще отсутствует. Половое развитие задержано и наступает в сроки, когда костный возраст ребенка достигает пубертатного уровня. Значительная доля детей с дефицитом гормона роста имеет сопутствующий дефицит гонадотропинов.

Тяжесть заболевания обусловлена тем, что дефицит роста сопровождается метаболическими нарушениями: повышением уровня холестерина, снижением мышечной массы и толерантности к физическим нагрузкам, остеопенией, нарушением углеводного обмена, снижением иммунитета. Начав формироваться еще в детском возрасте, у взрослых они приводят к ранней инвалидизации, повышенной заболеваемости, костным переломам и преждевременной смертности от сердечнососудистых нарушений (Печерица О.Г 2009).

Различают врожденный и приобретенный дефицит СТГ; органический (как результат внутричерепного повреждения различной этиологии) и идиопатический (при отсутствии какой-либо специфической органической патологии гипоталамо-гипофизарной области). Врожденный дефицит гормона роста развивается вследствие первичного нарушения секреции СТГ на уровне гипофиза или гипоталамуса, не способного адекватно стимулировать соматотрофы аденогипофиза. Приобретенная соматотропная недостаточность является чаще всего последствием операции на гипоталамо-гипофизарной области, реже — воспалительных заболеваний этой области.

Различают также формы нанизма, в зависимости от нарушения уровня регуляции секреции и действия СТГ: гипофизарный (первичная патология гипофиза);

гипоталамический (дефицит биосинтеза и секреции СТГ- рилизинг-фактора (СТГ-РФ)); тканевая резистентность к действию СТГ (патология рецепторов к СТГ на уровне тканей-мишеней). Соматотропная недостаточность может быть изолированной (25 %) и множественной (75 %), когда выпадает функция и других гормонов гипофиза. В случае множественного дефицита гормонов гипофиза наиболее часто встречается сочетание соматотропной недостаточности со вторичным гипотиреозом и вторичным гипогонадизмом, реже — СТГ-дефицит и вторичный гипотиреоз с недостаточной секрецией пролактина, что обусловлено врожденной поломкой гена PIT-1 или гена PROP-1. Реже снижается или совсем не осуществляется секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) (10 %). Пангипопитуитаризм — «выпадение» функции всех гормонов гипофиза — не превышает 10 %.

Частота нанизма, обусловленного дефицитом СТГ гипофиза, составляет 1: 15 000 (Vimprani et al., 1977). Наиболее распространенная форма — идиопатическая (65-75 %). Вместе с тем по мере совершенствования диагностических методов и использования их в клинической практике (генетические исследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга) доля детей с идиопатическим дефицитом СП уменьшается, в то время как частота диагностируемых органических причин дефицита СТГ возрастает.

Классификация соматотропной недостаточности

(МКБ-10)

E23 Гипофункция и другие нарушения гипофиза

- E23.0 Гипопитуитаризм
- E23.1 Медикаментозный гипопитуитаризм
- E23.2 Несахарный диабет
- E23.3 Дисфункция гипоталамуса, не классифицированная в других рубриках
- E23.6 Другие болезни гипофиза
- E23.7 Болезнь гипофиза неуточненная

ны, вазопрессин. АКТГ, меланоцитостимулирующий гормон. Глюкокортикостероиды оказывают как стимулирующее (при острой нагрузке высокими дозами), так и тормозящее (при длительном хроническом избытке гормона) влияние на секрецию СТГ.

СТГ является основным гормоном, стимулирующим линейный рост. Он способствует росту костей в длину, росту и дифференцированию внутренних органов, развитию мышечной ткани. Основные эффекты СТГ на уровне костной ткани состоят в стимуляции роста хряща и синтеза белка, индуцировании митоза клеток. Ростстимулирующие воздействия СТГ опосредуются через инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-II),

I. Врожденный дефицит СТГ

1. Наследственный
2. Изолированный дефицит СТГ.
3. Идиопатический дефицит СТГ-РГ.
4. Дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы.

II. Приобретенный дефицит СТГ.

1. Опухоли гипоталамуса и гипофиза.
 2. Опухоли других отделов мозга.
 3. Травмы
 4. Инфекции
 5. Супраселлярные арахноидальные кисты, гидроцефалия, симптом «пустого турецкого седла».
 6. Сосудистая патология
 7. Облучение головы и шеи.
 8. Токсические последствия химиотерапии.
 9. Инфильтративные болезни.
- I O.Транзиторный.

III. Периферическая резистентность к действию СТГ

1. Дефицит СТГ-рецепторов.
2. Биологически неактивный СТГ.
3. Резистентность к ИФР-1.

Регуляция соматотропного гормона. Секреция СТГ гипофизом имеет пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом. Основное количество СТГ секретируется в ночное время в начале глубокого сна, что особенно выражено в детстве.

Регуляция секреции СТГ осуществляется посредством СТГ-РФ (соматолиберина) и СТГ-ингибирующего фактора (соматостатина). Их эффекты опосредуются гипоталамическими нейротрансмиттерами, которые оказывают либо стимулирующее (а-адренергические, серотонинергические, дофаминергические рецепторные системы), либо ингибирующее (а-адренергические и серотонинергические антагонисты, р-адренергические агонисты) влияние на секрецию СТГ.

Стимулирующие эффекты на секрецию СТГ оказывают тиреоидные и половые гормоны

которые синтезируются главным образом в печени под влиянием СТГ.

Гормон роста синтезируется в течение всей жизни. Для взрослого человека он необходим как анаболический гормон, препятствующий процессам старения, улучшающий сократительную функцию сердца, функцию печени, почек, повышающий минеральную плотность костной ткани, мышечный тонус (И. И. Дедов, В. А. Петеркова, Е. В. Нагаева 2007)

Функции СТГ:

- является основным гормоном, стимулирующим линейный рост, способствует росту костей в длину, росту и развитию внутренних органов, развитию мышц;

- стимулирует расщепление жира, снижая массу жировой ткани;
- стимулирует процесс образования глюкозы и гликогена из молочной кислоты;
- стимулирует синтез белка;
- увеличивает мышечную массу и силу;
- усиливает всасывание кальция и фосфора в кишечнике и окостенение костей;
- влияет на усиление сократимости миокарда и скорости клубочковой фильтрации почек.

Лечение соматотропной недостаточности.

Лечение больных с соматотропной недостаточностью всегда представляло сложную задачу для клинической эндокринологии. Применявшиеся ранее методы лечения с использованием анаболических стероидов и нативного препарата вытяжки из человеческих гипофизов не приносили удовлетворения ни врачу, ни больному. Нативный препарат вытяжки из человеческих гипофизов Соматотропин был эффективен только в первые месяцы лечения. В последующем ростовой эффект "Соматотропина" резко снижался из-за образования антител к нему. Кроме того, применение этого препарата оказалось небезопасным, так как было описано развитие тяжелого, часто смертельного заболевания - болезни Крейца-фельда-Якоба, обусловленного медленно действующей вирусоподобной субстанцией, развивающегося после лечения нативными препаратами гипофиза (Karlan S.A., 1990). В связи с этим с 1986 года в большинстве стран Европы и Америки подобные препараты запрещены к применению. С 1985 г. использование экстрактных препаратов гормона роста было официально запрещено.

С 1985 г. для лечения детей с соматотропной недостаточностью используются исключительно генно-инженерные препараты гормона роста человека. Согласно материалам международного научного общества по изучению гормона роста (2001), около 100 000 детей во всем мире получают лечение рекомбинантным гормоном роста человека.

Введение в клиническую практику биосинтетических генноинженерных препаратов соматотропина человека коренным образом изменило судьбу людей, имеющих соматотропную недостаточность. При рано начатом лечении можно достичь нормального роста у этих больных (Brook C.G.D., 1988; Vums E. C., et al., 1981).

С появлением рекомбинантного ГР стала возможной длительная заместительная терапия. обеспечивающая не только ростовой эффект. но и нормализацию метаболических нарушений, приводящую к снижению инвалидизации и смертности.

В настоящее время для лечения соматотропной недостаточности, как в США, так и в России используются рекомбинантные гормоны роста:

«Растан» (Печерица О.Г. 2008, Дедов И. И., Петеркова В. А., Нагаева Е. В. 2007), Нордитропин (. Касаткина Э.П. 1998). Некоторые исследователи в комплексную терапию соматотропной недостаточности включают препараты кальция, фосфора, витамин D (Ма- тыцина Л.А., Сергиенко М.Ю. 2008). Некоторые исследователи включают в комплексную заместительную гормональную терапию тиреоидные и половые гормоны, так как они обладают мощным анаболическим эффектом ускоряя как линейный рост, так и дифференцировку костей скелета (Касаткина Э.П. 2006).

Лечение гормоном роста проводят до закрытия зон роста или достижения социальноприемлемого роста. Клиническим ориентиром служит скорость роста менее 2 см в год. (Ranke M.B. 1995, Mauras N. и соавт. 2000,

Gharib H. 2003, Дедов И. И., Петеркова В. А., Нагаева Е. В. местительную гормональную терапию гормоном роста, гонадотропными, анаболическими гормонами. (2007).

Таким образом применение гормона роста является эффективным у детей в качестве заместительной терапии. По данным многих авторов лечение соматотропной недостаточности

Однако включение в комплекс те-

рапии иммуномодуляторов и влияние их на эффективность терапии достаточно не изучено. является политропным, включающим себя за-

Литература

1. Волевой Н.Н. Состояние соматотропной функции гипофиза у детей с гипофизарным нанизмом и идиопатической низкорослостью: Автореф. дис.... канд. мед. наук М 1996.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А., Нагаева Е. В. Медицинский Научно-практический журнал "Лечащий врач", - 2007.-№2
3. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология: Руководство по детской эндокринологии. — М.: Универсум паблишинг, 2006. — 600 с.
4. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М.: Колор Ит Студио, 2002. — 232 с.
5. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. — М.: Индекс Принт, 1998. — 312 с.
6. Печерица О.Г. Диагностика и терапия соматотропной недостаточности в Республике Татарстан // Практическая медицина. — 2008. — № 3(27). — С. 50-51.
7. Касаткина Э.П. По материалам Третьего международного симпозиума Компании Ново Нордиск (Дания) для врачей - эндокринологов "Проблемы детской эндокринологии" - 17-19 сентября 1998 года, Крым, Украина
8. Печерица О.Г. К вопросу о синдроме Шерешевского — Тернера // Казанский медицинский журнал. — 2009. — Т. ХС, № 1. — С. 112-113.
9. Печерица О.Г. Алгоритм выявления детей с соматотропной недостаточностью // Казанский медицинский журнал. — 2009. — Т. ХС, № 5. — С. 638-641.
10. Печерица О.Г. Национальный регистр детей с соматотропной недостаточностью в Республике Татарстан // Казанский медицинский журнал. — 2009. — Т. ХС, № 6. — С. 887-899.
11. Симонов В. А. Внеземной след в истории человечества. - М.: ЭНАС, 2009
12. Al-Shoumer K.A.S., Page B., Thomas E., Murphy M., Beshyah S.A., Johnston D.G. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on body composition in GH-deficient hypopituitary adults // Eur J Endocrinol 1996; 135: 559-567.
13. Baurн H.B.A., Biller B.M.K., Finkelstein J.S. et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency: a randomized, placebo-controlled trial // Ann Intern Med 1996; 125: 883-890.
14. Beshyah S.A., Henderson A., Niththyananthan R. et al. The effects of short and long-term growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults on lipid metabolism and carbohydrate tolerance // J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 356-363.
15. Bengtsson B.A., Eden S., Lunn L. et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH // J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 309-317.
16. Brook C.G.D. Clin. Endocrinol". 1988; 30:197-204.
17. Bums E.C., Tanner J.M., Preece M.A. Cameron N. Eur. J. Pediatr. 137: 155, 1981.
18. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency // J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 379-381. 13.
19. Hansen T.B., Vahl N., Jorgensen J.O.L., Christiansen J.S., Hagen C. Whole body and regional soft tissue changes in growth hormone deficient adults after one year of growth hormone treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 43: 689-696.
20. Jorgensen J.O.L., Pedersen S.A., Thuesen L. et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults// Lancet 1989; 1: 1221-1225.
21. Kaplan S.A. Clinical Pediatric Endocrinology, 1990.
22. Mardh G., Lundin K., Borg G., Jonsson B., Lindeberg A. Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: combined data from 12 European placebo-controlled clinical trials // Endocrinol Metab 1994; 1: Suppl A: 43-9.
23. McGauley G.A. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency // Acta Paediatr Scand Suppl 1989; 356: 70-72.
24. O'Halloran D.J., Tsatsoulis A., Whitehouse R.W., Holmes S.J., Adams J.E., Shalet S.M. Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency // J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1344-1348
25. Rosen T., Wiren L., Wilhelmson L., Wiklund I., Bengtsson B.A. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency // Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40: 111-116.
26. Salomon F., Cuneo R.C., Hesp R., Sunksen P.H. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency // N Engl J Med 1989; 321: 1797-1803.
27. Whitehead H.M., Boreham C., McIlrath E.M. et al. Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross-over study // Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 36: 45-52.
28. Vimpani G.V., Vimpani A.F., Lidgard G.P. Prevalence of severe growth hormone deficiency. Br Med J 1977 Aug 13; 2(6084): 427-30.