

## **ДЕФИЦИТ ГОРМОНА РОСТА И ДРУГИЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГОРМОНОМ РОСТА – ДЕТИ И ПОДРОСТКИ**

### **1. МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ**

Дефицит гормона роста и другие показания для терапии гормоном роста у детей и подростков.

### **2. ДИАГНОЗ**

#### **А. История болезни**

Дефицит гормона роста является результатом дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы на уровне гипоталамуса или гипофиза. Оценка распространенности дефицита гормона роста происходит в диапазоне от 1:4 000 до 1:10 000. Дефицит гормона роста может присутствовать в сочетании с другими видами гипофизной недостаточности, например такими как множественный дефицит гормонов гипофиза или изолированная недостаточность. Рост, отклоняющийся более чем на 2 стандартных отклонения (SD) ниже среднего по популяции, может быть признаком дефицита гормона роста. Малый вес при рождении, гипотиреоз, конституционная задержка роста во время полового созревания, целиакия, кишечные воспаления, ювенильный артрит или другие хронические системные заболевания, а также дисморфические фенотипы, такие как синдром Тернера и генетические аномалии, такие как синдром Нунан и синдром нечувствительности к гормону роста, должны быть приняты во внимание при обследовании ребенка/подростка в отношении дефицита гормона роста. Опухоли гипофиза, черепные операции или облучение, травмы головы или инфекции ЦНС также могут привести к дефициту гормона роста.

Идиопатическая низкорослость определяется как рост ниже -2 SD без каких-либо сопутствующих состояний или заболеваний, которые могли стать причиной снижения роста (идиопатическая низкорослость является показанием для лечения гормоном роста в некоторых, но не во всех странах).

Так как не всем детям с дефицитом гормона роста потребуется продолжение лечения во взрослом возрасте, очень важное значение имеет переходный период. Переходный период может быть определен как начинающийся на поздней стадии периода полового созревания, тогда, когда рост человека уже почти как у взрослого, а конец переходного периода - состояние полной зрелости (6-7 лет после того, как рост человека достиг роста взрослого). Во время этого периода может возникнуть необходимость провести терапию гормоном роста для достижения соматической зрелости, нормального промежуточного метаболизма и надлежащего качества жизни. Между тем, необходимо проводить повторное медицинское обследование.

## **Б. Диагностические показатели**

Ауксология (сравнение картины роста ребенка с нормами, установленными для рода/этноса) является клинической базой для диагностики дефицита гормона роста у детей. Любой ребенок с серьезной степенью низкорослости ( $< -3SD$ ), серьезным замедлением роста (скорость роста  $< -2SD$ ), менее серьезной степенью низкорослости ( $< -2SD$ ) и замедлением роста ( $< -1SD$ ), с опухолью мозга в анамнезе, инфекций ЦНС, облучения области головы, других органических аномалий гипофиза или радиологических признаков аномалий гипофиза является важным для оценки дефицита гормона роста.

Диагноз дефицита гормона роста устанавливается на основании функционального состояния системы: гормон роста-инсулиноподобный фактор роста- связующий белок и подтверждается биохимическими анализами. Оценка в отношении дефицита гормона роста должна бы проведена в случае наличия признаков гипоталамо-гипофизарного заболевания, после облучения черепно-мозговой области, у людей с другими видами недостаточности гормонов гипофиза, у людей, которым в детстве было назначено лечение по поводу дефицита гормона роста.

Оценка в отношении ребенка с подозрением на дефицит гормона роста должна включать в себя:

1. Анамнез и объективный осмотр, с оценкой наличия хронических заболеваний или дисморфических генетических нарушений;
2. Измерение линейного роста в сравнении с нормами, установленными для рода и этноса;
3. Подсчет скорости роста;
4. При наличии показаний выявление генетических нарушений, таких как дефекты PROP-1, POU1F1 (Pit-1), LHX-3, LHX-4.
5. Радиологическое обследование
  - a. Определение костного возраста по рентгену левого запястья и кисти;
  - b. МРТ гипоталамо-гипофизарной области
6. Измерение концентраций фактора роста
  - a. Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1)
  - b. Связующий белок инсулиноподобного фактора роста (IGFBP-3)
  - c. Тесты стимулирования гормона роста Пороговое значение двух последующих тестов должно составлять минимум 7 нг / мл.
    - i. Проба с инсулином
    - ii. Гормон, высвобождающий гормон роста + аргининовый тест
    - iii. Глюкагон
    - iv. Клонидин

## **В. Переходный возраст (как определено в Разделе II А.)**

1. Повторная оценка в отношении подростка/взрослого, который находится в переходном периоде, после лечения дефицита гормона роста в детском возрасте, обязательна, так как некоторые формы детского дефицита гормона роста могут быть излечимы. Для людей в ранней стадии взросления, которым был поставлен диагноз дефицита гормона роста в детском/подростковом возрасте, необходимо измерять уровень инсулиноподобного фактора роста - 1 после 2-4 недель терапии рекомбинантным человеческим гормоном роста.

Медицинская информация для поддержки решений  
Комитетов по ТИ  
Дефицит гормона роста (дети и подростки)

В тех случаях, когда по клиническим или генетическим маркерам дефицит гормона роста не вызывает сомнений, проводить тест стимуляции гормона роста не нужно. Ниже перечислены ситуации при которых тест стимуляции гормона роста проводить не нужно.

- а. Гипопитуитаризм (дефицит более чем трех гипофизарных гормонов и низкий уровень инсулиноподобного фактора роста - 1) ;
- б. Мутации факторов транскрипции, которые, как известно, приводят к аномальному развитию гипофиза и гипопитуитаризму (напр., дефекты *POU1F1* (Pit-1), *PROP-1*, *LHX-3*, *LHX-4*)
- в. Мутации в генах, которые, как известно, приводят к изолированному дефициту гормона роста (напр. *GH-1* или *GHRH-R*).

2. Эта повторная оценка должна быть выполнена, когда прекратился линейный рост, и она включает в себя:

- а) Рост, вес, индекс массы тела, антропометрические показатели;
- б) Уровень сывороточного инсулиноподобного фактора роста-1;
- в) Тесты стимуляции гормона роста
  - i. Проба с инсулином (<5 нг / мл);
  - ii. Тест со стимуляцией глюкагоном (<5 нг / мл)
  - iii. Тест со стимуляцией макиморелином (<2,8 нг / мл)

#### **Г. Соответствующая медицинская информация**

1. Результаты гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 должны быть выражены в единицах массы;

2. Низкая концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 ниже нормального диапазона является недостаточным доказательством дефицита гормона роста у детей и подростков. Необходимо сделать тест на стимулирование гормона роста, если только не присутствует убедительное доказательство гипоталамо-гипофизарной дисфункции.

3. Разрешение на Терапевтическое использование (ТИ) для лечения дефицита гормона роста должно выдаваться только в тех случаях, когда присутствует убедительное доказательство дефицита гормона роста;

4. Необходимо провести обследование пациента в отношении дефицита других гормонов передней доли гипофиза, и необходимо назначать заместительную терапию и мониторинг.

5. Показатели сердечно-сосудистого риска должны оцениваться и управляться соответствующим образом.

6. Плотность костной ткани может быть ниже нормы у людей с дефицитом гормона роста, и ее следует контролировать.

### **3. ЛЕЧЕНИЕ**

1. Название запрещенной субстанции

- рекомбинантный гормон роста человека

2. Способ приема

- Подкожное введение

3. Начальная дозировка

- 0.025-0.050 мг/кг/день

4. Мониторинг лечения

- Корректируйте дозировку в зависимости от динамики роста (изменений в SD роста или в скорости роста), побочные эффекты и инсулиноподобный фактор роста 1 при 0 – +1 SD, если не было предыдущей истории опухолей, в таком случае рекомендуется уровень инсулиноподобного фактора роста - 1 < 0 SD.

5. Длительность лечения

- Возникновение дефицита гормона роста в детском возрасте требует повторной оценки во время переходного периода.

### **4. ДРУГИЕ НЕ ЗАПРЕЩЕННЫЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Не существует методов лечения, альтернативных замещению гормона роста человека.

### **5. ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ В ПРОВЕДЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ**

У людей с не пролеченным дефицитом гормона роста возникают следующие последствия для здоровья:

1. Устойчивое нарушение роста;
2. Ухудшение качества жизни;
3. Уменьшение минеральной плотности костей;
4. Увеличение жировой массы;
5. Увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний с неблагоприятными последствиями для сердечно-сосудистых факторов риска:

а. воспаление

б. дислипидемия

в. Инсулинорезистентность

### **6. МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ**

Необходимо периодически проводить мониторинг лечения, используя следующее:

1. Индекс массы тела;
2. Уровень инсулиноподобного фактора роста-1;
3. Костный возраст

### **7. ДЕЙСТВИЕ ТИ И РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ПРОЦЕСС АНАЛИЗА**

1) Восемь лет при наличии генетических, врожденных или гипоталамо-гипофизарных структурных аномалий или облучений;

2) Четыре года в случае травматического повреждения мозга или облучения.

Ежегодно для анализа необходимо предоставлять результаты регулярного мониторинга.

## **8. НЕОБХОДИМЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

В связи с наличием существенного риска злоупотребления гормоном роста с целью улучшению результатов, эти требования необходимо строго выполнять. Требуется подтверждение диагноза эндокринологом. Также эндокринологу необходимо провести анализ разрешения на ТИ. Большинство пациентов с дефицитом гормона роста принимают гормон роста самостоятельно. Хотя может казаться, что самостоятельный прием может создать сложность в отношении мониторинга, спортсмену следует вести журнал назначений и приема гормона роста. Этот журнал приема может подлежать анализу в любое время, включая ежегодный анализ. Необходимо строго контролировать количество гормона роста, принятого спортсменом, и ограничивать его тем, что было назначено.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Гримберг А. и др.. Рекомендации по лечению гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 у детей и подростков: дефицит гормона роста, идиопатический низкий рост и первичный дефицит инсулиноподобного фактора роста-1: заявление детского эндокринного общества. Гормональные исследования в педиатрии, 86: 361-397. 2016 г.
2. Кук Д.М. и Роуз С.Р. Обзор рекомендаций по использованию гормона роста у детей и подростков, Гипофиз, 15: 301-310. 2012 г.
3. Коллетт-Сольберг РF, Хорхе ААЛ, Богушевский и др. Терапия гормоном роста у детей; исследования и практика - обзор Growth Hormone and IGF Research 2019; 44: 20-32.
4. Ричмонд, Э.Дж., Рогол А.Д., Тестирование на дефицит гормона роста у детей. Горм роста IGH Res. 50: 57-60. 2019.
5. Юэнь КСJ и другие. Рекомендации ААСЕ 2019: Руководящие принципы Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов по лечению дефицита гормона роста у взрослых и пациентов, переходящих из педиатрической во взрослую помощь. Эндокринная практика. Том 25 (11): 1191-1232.
6. Гарсия, Дж. М. и др. Макиморелин как диагностический тест на дефицит гормона роста у взрослых. J Clin Endocrinol Metab, август 2018 г., 103 (8): 3083-3093.